

Exploration des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du cannabidiol : identification des paramètres et outils disponibles

ÉTAT DES CONNAISSANCES

FÉVRIER 2025

SYNTHÈSE DES CONNAISSANCES

AUTRICE

Sandra Nirina Andriamasinoro
Direction des individus et des communautés

COLLABORATION

Axelle Marchand
Pierre-Yves Tremblay
Direction de la santé environnementale, du travail et de la toxicologie

SOUS LA COORDINATION DE

Olivier Bellefleur
Direction des individus et des communautés

Jean Bernard Gamache
Direction de la santé environnementale, du travail et toxicologie

RÉVISION INTERNE

Mathieu Valcke
Direction de la santé environnementale, du travail et de la toxicologie

RÉVISION EXTERNE

Amani Mahroug, M. Sc.
Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal - Axe neurosciences
François-Olivier Hébert, Ph. D, associé de recherche
Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal - Axe neurosciences
Sami Haddad, Ph. D., professeur titulaire
École de santé publique de l'Université de Montréal - Département de santé environnementale et santé au travail

Les réviseurs 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 auteurs ainsi que les collaborateurs et les réviseurs 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

Marie-Cloé Lépine, agente administrative
Direction 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 ou en écrivant un courriel à : droits.dauteur.inspq@inspq.qc.ca.

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

Dépôt légal – 2^e trimestre 2025
Bibliothèque et Archives nationales du Québec
ISBN : 978-2-555-00832-8 (PDF)

© Gouvernement du Québec (2025)

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 données disponibles visant à déterminer si les connaissances scientifiques actuelles sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique du CBD sont suffisantes pour alimenter un modèle de simulation et s'il est justifié de prendre en compte les effets combinés du CBD et du THC selon la composition et le mode de consommation des produits du cannabis.

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.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES	V
LISTE DES SIGLES ET ACRONYMES	VI
FAITS SAILLANTS	1
SOMMAIRE	2
1 INTRODUCTION	5
2 MÉTHODOLOGIE	6
2.1 Objectif.....	6
2.2 Stratégie de recherche	6
2.2.1 Sélection des documents (premier tri)	6
2.2.2 Analyse des études et sélection des documents (deuxième tri).....	7
2.3 Révisions par les pairs.....	8
3 RÉSULTATS	9
3.1 Les données pharmacocinétiques du CBD lorsqu'il est administré seul	9
3.1.1 Absorption et biodisponibilité du CBD	9
3.1.2 Facteurs pouvant influencer la biodisponibilité du CBD	10
3.1.3 Distribution	13
3.1.4 Métabolisme.....	14
3.1.5 Excrétion.....	16
3.2 Les données pharmacocinétiques du CBD et du THC lorsque co-administrés.....	17
3.2.1 Absorption et biodisponibilité du CBD et du THC.....	17
3.2.2 Distribution	18
3.2.3 Métabolisme.....	18
3.2.4 Excrétion.....	19
3.3 Les études ayant évalué l'influence du CBD sur les effets subjectifs du THC.....	19
3.4 Modèles pharmacocinétiques disponibles pour le CBD.....	20
4 DISCUSSION	22
5 CONCLUSION	31
6 RÉFÉRENCES	32
ANNEXE 1 ORGANIGRAMME DE TYPE PRISMA	39
ANNEXE 2 PARAMÈTRES CINÉTIQUES TELS QUE DÉCRITS DANS LES ARTICLES RÉVISÉS	40

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1	Critères de sélection au premier tri	7
Tableau 2	Critères de sélection au deuxième tri	8
Tableau 3	Rapport entre la concentration du métabolite et de la molécule mère (Schoedel <i>et al.</i> , 2018).....	10
Tableau 4	Différences pharmacocinétiques entre les hommes et les femmes.....	13
Tableau 5	Enzymes impliquées dans le métabolisme du CBD.....	15
Tableau 6	Effets de l'interaction entre le THC et le CBD sur la C _{max} et l'effet du <i>high</i>	20
Tableau 7	Caractéristiques principales des modèles pharmacocinétiques répertoriés pour le CBD chez l'humain.....	21
Tableau 8	Intervalles des valeurs moyennes rapportées pour différents paramètres pharmacocinétiques du CBD selon les voies d'administration	22
Tableau 9	Paramètres cinétiques d'une exposition au CBD seul ou combiné au THC par voie intraveineuse.....	40
Tableau 10	Paramètres cinétiques à la suite d'une exposition au CBD seul par inhalation	41
Tableau 11	Paramètres cinétiques à la suite d'une exposition au CBD seul par voie orale	42
Tableau 12	Paramètres cinétiques à la suite d'une exposition combinée au THC et au CBD par voie d'inhalation.....	55
Tableau 13	Paramètres cinétiques à la suite d'une exposition combinée au THC et au CBD par voie orale	63
Tableau 14	Relation dose-réponse de la concentration de THC et CBD combinée et l'effet du <i>high</i>	73
Figure 1	Efficacité de l'administration orale selon les différentes formulations de CBD	11
Figure 2	Schéma simplifié des principales voies métaboliques du CBD	14

LISTE DES SIGLES ET ACRONYMES

7-COOH-CBD	Carboxycannabidiol
7-OH-CBD	Hydroxycannabidiol
11-OH-THC	Hydroxytétrahydrocannabinol
AGLC	Acide gras à longue chaîne
CH	Huile en capsule
ASC	Aire sous la courbe
CBD	Cannabidiol
C _{max}	Concentration sanguine maximale
CYP	Cytochrome P450
FF	Fumeur fréquent
FO	Fumeur occasionnel
IMC	Indice de masse corporelle
IV	Intraveineuse
PCBP	Pharmacocinétique à base physiologique
PC/PDBP	Pharmacocinétique-Pharmacodynamique à base physiologique
T _{1/2}	Temps de demi-vie
THC	Delta-9-tetrahydrocannabinol
THC-COOH	Carboxytétrahydrocannabinol
T _{max}	Temps requis pour atteindre la C _{max}
T _{last}	Temps de mesure de la dernière concentration quantifiable
UGT	Uridine 5'- diphospho-glucuronosyltransférases

FAITS SAILLANTS

Afin de mieux prédire les effets du cannabis, il est essentiel d'étudier la relation entre le contenu des produits consommés, les méthodes de consommation, les caractéristiques individuelles des utilisateurs et les effets ressentis. Un modèle pharmacocinétique-pharmacodynamique à base physiologique (PC/PDBP) est un outil qui permet de simuler les relations entre ces éléments.

Le cannabis est formé d'un mélange complexe de composés, qui peuvent interagir entre eux, notamment le tétrahydrocannabinol (THC) et le cannabidiol (CBD). Cette revue de littérature répertorie les données permettant de comprendre l'influence de l'administration simultanée du CBD avec le THC sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique du THC et de connaître la pharmacocinétique du CBD. La pharmacocinétique décrit le devenir d'une substance dans l'organisme, de son absorption à son élimination alors que la pharmacodynamique étudie comment cette substance agit sur le corps. L'intégration de ces données pour le développement d'un éventuel modèle PC/PDBP pour le THC est en effet essentielle. Elle permet d'améliorer sa précision et sa fiabilité, donc de mieux prédire les concentrations du THC dans l'organisme et l'effet psychoactif, plus précisément l'effet d'euphorie (*high*), associé en présence de CBD. Il est important de mentionner que le but de cette étude ne consiste pas à construire un modèle, mais à évaluer si les données existantes sont suffisantes pour le concevoir.

La revue de la littérature a permis de déterminer que le CBD est plus rapidement absorbé lorsqu'il est administré par voie d'inhalation (fumé ou vaporisé), que par voie orale ou oromucosale. Plusieurs facteurs semblent influencer la disponibilité du CBD dans l'organisme, comprenant la formulation des produits du cannabis, la consommation d'un repas précédant la prise d'une dose, l'ampleur de la dose, le type de consommateurs (fréquents c. occasionnels), le sexe, l'âge et la génétique. La métabolisation du CBD s'effectue par des enzymes communes du THC, ce qui ouvre la porte à une interaction entre les deux cannabinoïdes lors de leur conversion en métabolites.

Une augmentation de la concentration maximale du THC dans le sang a été rapportée lorsqu'un produit contenant du CBD et du THC a été administré comparativement à du THC seul. Bien que les résultats soient trop limités pour être généralisés (faible nombre d'études, données hétérogènes, etc.), le CBD semble interagir avec les mécanismes modulant certains effets aigus du THC et ne serait pas uniquement attribuable à une interaction lors de l'absorption et du métabolisme hépatique.

La grande quantité de données obtenues à partir des études expérimentales et les modèles pharmacocinétiques inventoriés dans la littérature scientifique pour le CBD, bien qu'incomplets, peuvent servir de point de départ pour le développement d'un futur modèle pour le THC tout en intégrant le CBD. Cependant, les études ayant évalué l'effet du CBD sur la pharmacodynamique du THC, notamment sur l'effet d'euphorie, sont encore trop limitées pour considérer l'ajout de cette composante pharmacodynamique à un éventuel modèle pour le THC. Ces données pourraient toutefois permettre d'explorer certaines hypothèses relatives à cette interaction, jusqu'à ce que de nouvelles données soient disponibles.

SOMMAIRE

Les effets du cannabis peuvent varier considérablement d'une personne à l'autre et même d'une consommation à l'autre. Plusieurs facteurs peuvent influencer ces effets dont la composition des produits, les méthodes de consommation, et les caractéristiques individuelles. Une meilleure compréhension de cette relation est alors essentielle pour mieux prédire les effets de la consommation du cannabis. La construction d'un modèle pharmacocinétique-pharmacodynamique à base physiologique (PC/PDBP) pourrait aider à atteindre cet objectif. Il s'agit d'un outil qui permet de simuler la façon dont le corps absorbe, distribue, métabolise et élimine les composés d'une substance, et comment ces mêmes composés agissent dans le corps (site d'action).

Le cannabidiol (CBD) est le deuxième cannabinoïde le plus abondant retrouvé dans les plants de cannabis. Contrairement au THC, aucun effet euphorisant n'a été rapporté à la suite de l'utilisation du CBD. Il module en revanche la pharmacocinétique et la pharmacodynamique¹ du THC. Face à ces constats, il appert important d'évaluer la pertinence et la faisabilité d'ajouter une composante pour le CBD pour modéliser les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du THC. Pour mieux prédire le comportement du THC en présence du CBD, le développement d'un modèle PC/PDBP nécessite qu'un certain nombre de paramètres soient identifiés, notamment les processus physiologiques pouvant être impliqués, ainsi que les facteurs pouvant influencer les paramètres pharmacocinétiques de ces cannabinoïdes et leurs effets. Cet exercice a déjà été effectué pour le THC seul (Andriamasinoro et Marchand 2024).

Une revue de la littérature a été réalisée dans le but de colliger les données pharmacocinétiques du CBD (administré seul ou avec le THC) et les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du THC lorsqu'il est coadministré avec du CBD. Les différents facteurs pouvant influencer ces paramètres pharmacocinétiques ont également été recensés. Les résultats des études ayant évalué les effets du cannabis consécutifs à l'interaction pharmacologique entre le THC et le CBD à différentes concentrations ont été identifiés. En bref, ce rapport passe en revue l'ensemble de ces données qui seront utiles pour le développement d'un éventuel modèle pharmacocinétique-pharmacodynamique à base physiologique (PC/PDBP) pour le THC intégrant le CBD, en se concentrant sur les points suivants, comprenant les effets du CBD sur la pharmacodynamique du THC et la cinétique du CBD, principalement aux sites d'interaction entre les deux composés.

La voie d'administration influence la pharmacocinétique du CBD. La biodisponibilité par inhalation est comprise entre 11 et 45 % (moyenne de 31 %). La biodisponibilité orale du CBD est par contre relativement plus faible (environ 6 %) en raison de l'important métabolisme à la suite du premier passage hépatique. Le métabolisme du CBD est similaire à celui du THC et ne montre aucune différence lorsqu'il est administré seul ou en combinaison avec le THC.

¹ Pour une meilleure compréhension des termes utilisés dans le rapport, quelques notions de base ont été rapportées dans un rapport précédent (Andriamasinoro et Marchand, 2024),

La vitesse d'absorption et la concentration maximale (C_{max}) du CBD dans le sang sont plus élevées lorsque le CBD est administré à la suite d'un repas. Ainsi, l'alimentation elle-même et la nature des aliments peuvent affecter la pharmacocinétique du CBD. En effet, le CBD, par sa nature lipophile (soluble dans les graisses), se lie aux molécules de graisse, ce qui peut accélérer sa distribution vers le cerveau et/ou les tissus adipeux. La consommation d'aliments allonge également le temps de transit gastrique du CBD augmentant ainsi la dissolution des substances hautement lipophiles, ce qui accroît leur absorption et leur biodisponibilité. Un repas riche en lipides, en particulier, peut induire une sécrétion accrue de la bile qui conséquemment augmente la solubilité et améliore l'absorption de ces substances hautement lipophiles.

L'utilisation de formulations orales à base de lipides a été associée à une exposition systémique plus élevée, tandis qu'une absorption rapide a été observée quand des formulations orales à base de nanoémulsions ont été utilisées. Le CBD possède une solubilité accrue dans l'huile lui conférant ainsi une absorption et une biodisponibilité plus élevée comparativement à d'autres formulations. Durant les dernières années, plusieurs approches ont émergé dans le but de développer de nouvelles formulations pour surmonter les limites physicochimiques du CBD. Les formulations à base d'émulsion ont été développées et se sont traduites par une vitesse d'absorption plus rapide en ne dépendant pas de la formation de micelles (grâce à la bile) dans l'intestin, nécessaire pour l'absorption de substances lipophiles.

Les concentrations sanguines en CBD et ses métabolites semblent augmenter proportionnellement à la dose jusqu'à une certaine dose par voie orale. À des doses très élevées, on observe une diminution dans les ratios entre le CBD et ses métabolites qui suggère l'activation d'autres voies métaboliques plus rapides au-delà d'une certaine dose.

Les études répertoriées ayant analysé les différences entre les sexes ont démontré une concentration maximale plus élevée et une demi-vie plus longue du CBD chez les femmes comparativement aux hommes, à dose ingérée équivalente. Les mécanismes sous-jacents pouvant expliquer en partie ces résultats chez la femme seraient liés au poids corporel généralement plus faible, ou encore dans les différences de volume de distribution, le pourcentage en moyenne plus élevé de tissu adipeux, la motilité gastrique plus lente ou encore les différences hormonales. Cependant, il a été observé que l'utilisation de produits à base de nanoémulsion permet de contourner ces différences physiologiques impliquées dans l'absorption et/ou le métabolisme entre les femmes et les hommes.

L'âge, certaines conditions médicales (surtout celles affectant le métabolisme hépatique), la génétique (p. ex. gènes impliqués dans le métabolisme) sont également des facteurs qui peuvent affecter la pharmacocinétique du CBD.

L'analyse de l'effet de l'administration concomitante de CBD et de THC sur leur profil pharmacocinétique respectif a montré des résultats quelquefois contradictoires entre les études. Une diminution de la disponibilité systémique du CBD est observée lorsqu'il est administré en même temps que le THC par voie oromucosale et par inhalation (vaporisation) comparativement à une administration du CBD seul, alors que d'autres études n'avaient, en revanche, observé

aucune différence. Une augmentation du pic plasmatique du THC a été également rapportée lorsqu'un produit contenant du CBD et du THC a été administré oralement ou par vaporisation comparativement à une administration du THC seul. En effet, le CBD peut modifier le métabolisme du THC en inhibant partiellement les enzymes responsables de l'hydroxylation du THC en son métabolite, le 11-OH-THC, expliquant ainsi la présence accrue de THC dans le sang lorsque le THC est administré avec le CBD. Par voie d'inhalation, cette augmentation de la disponibilité systémique du THC serait également associée à une augmentation du flux pulmonaire induit par le CBD.

Les résultats d'études cliniques contrôlées sur les effets de l'interaction entre le THC et le CBD sont équivoques. Certaines études ont montré que le CBD réduit l'effet du *high* associé au THC, tandis que d'autres ont montré que le CBD potentialise cet effet du THC, entraînant des effets plus importants que lorsque le THC est administré seul. D'autres études suggèrent pourtant que le CBD ne modifie ni la pharmacodynamique ni la pharmacocinétique du THC. Les divergences dans les résultats de l'interaction entre le CBD et le THC d'une étude à l'autre semblent liées aux différentes voies d'administration, aux doses de CBD administrées, à la séquence d'administration ou à la durée de l'évaluation. En effet, les études répertoriées ayant évalué ces interactions pharmacodynamiques chez l'humain ont principalement administré le THC et le CBD par inhalation, ou ne les ont pas administrés en même temps. Une étude récente de l'utilisation par voie orale a toutefois rapporté que des doses relativement élevées de CBD dans des produits comestibles peuvent accroître les effets euphoriques du THC. Le nombre d'études est cependant trop limité pour généraliser ces observations.

La grande quantité d'études expérimentales permet d'obtenir une quantité importante de données pouvant servir à développer et à valider un modèle pharmacocinétique-pharmacodynamique à base physiologique (PC/PDBP) pour le THC intégrant le CBD. Des modèles pharmacocinétiques permettant de simuler les concentrations sanguines de CBD de manière adéquate sont disponibles. Parmi ceux inventoriés dans le cadre de ce travail, deux des modèles pharmacocinétiques à base physiologique (PCBP) ont inclus le facteur alimentation qui pourrait servir pour le raffinement du modèle. Parmi les six modèles pharmacocinétiques recensés pour le CBD, aucun de ceux qui sont de type PCBP n'intègre l'inhalation comme l'une des voies d'absorption. L'analyse de la littérature a démontré que les données cinétiques associées à cette voie pourraient toutefois permettre de l'intégrer dans un modèle. De plus, un modèle compartimental a été développé pour le CBD par voie d'inhalation ce qui constitue un ajout important et pourrait servir de point de départ pour le développement d'un modèle PCBP. L'analyse de la littérature rapporte un effet du CBD sur la pharmacodynamique du THC. Les études ayant évalué cette composante pharmacodynamique ne sont cependant pas suffisamment nombreuses à ce jour pour pouvoir l'intégrer à un modèle et le valider, mais pourraient permettre d'explorer certaines hypothèses en attendant de nouvelles données sur cette interaction.

1 INTRODUCTION

La variété des offres de produits à base de cannabis et l'apparition de nouveaux modes de consommation sont en pleine croissance depuis les dernières années. Or, la proportion et la rapidité avec laquelle les cannabinoïdes sont absorbés dans l'organisme dépendent de la forme, de la formulation et du mode de consommation utilisé (Lucas *et al.*, 2018, Huestis, 2007). Une grande partie de la nature et l'amplitude des effets ressentis par l'utilisateur découlent alors du choix du produit de cannabis et du mode de consommation.

La modélisation pharmacocinétique à base physiologique est un outil qui permet de prédire les concentrations des composés d'intérêt dans différents organes ainsi que les effets aigus attendus sur la santé en intégrant plusieurs paramètres de la consommation et certains facteurs individuels. La construction d'un modèle nécessite au préalable qu'un certain nombre de paramètres soient documentés et qu'il puisse être validé à l'aide de données expérimentales.

La plupart des formulations à base de cannabinoïdes sont principalement composées de THC ou d'un mélange de tétrahydrocannabinol (THC) et de cannabidiol (CBD), des composés ayant chacun des activités pharmacologiques bien distinctes (Alves *et al.*, 2020). Le CBD, contrairement au THC, n'engendre pas d'effets euphorisants. Il est toutefois rapporté que la présence de CBD dans les produits du cannabis pourrait moduler les effets associés à la consommation de THC. Afin de simuler cette interaction, il est essentiel de pouvoir : 1) identifier les effets pharmacodynamiques du CBD qui affectent ceux du THC; 2) prédire la cinétique du CBD dans le corps et principalement aux sites où se produisent les interactions.

Le présent document rassemble les données disponibles sur la pharmacocinétique du CBD lorsqu'il est administré seul ou en combinaison avec le THC. L'influence de différents facteurs sur les résultats pharmacocinétiques est également pris en compte. Ce document permet aussi d'identifier les données sur les effets du cannabis résultant de l'interaction pharmacologique entre le THC et le CBD en tenant compte des concentrations et des ratios des deux cannabinoïdes. L'analyse de ces résultats permet ainsi de mieux caractériser l'influence du CBD dans l'évaluation des effets anticipés du THC selon la composition et la forme des produits du cannabis consommés. Des données qui pourront au besoin être utiles dans la construction d'un modèle PCPB plus précis pour simuler la cinétique du THC.

2 MÉTHODOLOGIE

2.1 Objectif

Ce projet vise à déterminer si les connaissances scientifiques actuelles sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique du CBD sont suffisantes pour alimenter un modèle de simulation tenant compte des effets combinés du CBD et du THC selon la composition et le mode de consommation des produits du cannabis.

Les objectifs spécifiques du projet sont les suivants :

1. Répertorier les modèles existants (PCBP ou autres) pour le CBD afin d'identifier des paramètres physico-chimiques, biochimiques et/ou physiologiques utilisés;
2. Colliger les données pharmacocinétiques lorsque le CBD est administré seul ou combiné avec le THC;
3. Colliger les données pharmacodynamique (interaction CBD et THC);
4. Identifier les informations manquantes pour obtenir un modèle théorique plus robuste.

2.2 Stratégie de recherche

Une stratégie de recherche de la littérature scientifique a été effectuée dans les bases de données d'Ovid (Medline et Embase) afin d'atteindre les objectifs du présent document. La recherche a été lancée le 20 avril 2023. 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 (CBD), tandis que le deuxième concept se rapporte aux études pharmacocinétiques (ADME – absorption – distribution-métabolisme - excrétion), pharmacodynamiques, ainsi que les modèles existants (PCBP ou autres). La recherche a permis d'obtenir 2374 références après dédoublement.

2.2.1 Sélection des documents (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 471 articles. Il a été décidé lors du premier tri d'exclure les études moins récentes (avant 2000) 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 principalement à lier l'influence du CBD sur l'effet euphorisant du THC 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. Ainsi à la suite de l'examen des références retenues, 84 articles ont été conservés comme étant pertinents pour cette revue de la littérature. Étant donné que la même approche méthodologique a été appliquée précédemment au THC dans une première phase du projet (Marchand et Andriamasinoro, 2024), la sélection des références

lors de la présente étude a été réalisée par une seule personne ayant été impliquée dans le projet lors de la phase initiale.

Tableau 1 Critères de sélection 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	CBD, 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

2.2.2 Analyse des études et sélection des documents (deuxième tri)

Pour être conservées, les études devaient rapporter un certain nombre d'informations (tableau 2). L'auteur du présent document n'a pas effectué d'analyse critique de la qualité des documents sélectionnés. Il convient de noter que tous les articles sélectionnés ont été publiés dans des revues ayant un processus de révision par les pairs. Une grille d'extraction a été utilisée pour recueillir les données obtenues à partir des études originales. Les revues (systématiques, méta-analyse, etc.) ont été utilisées principalement pour recueillir et interpréter les données provenant des études originales. Seules les études originales retenues ont été comptabilisées dans le cadre de ce travail.

Les données cinétiques ont été colligées selon le mode de consommation : injection, vaporisation, combustion (fumé) ou orale (inclus les huiles, les comprimés, les vaporisateurs, les comestibles, etc.). Les études cliniques sur le cannabis incluent généralement un nombre relativement faible de sujets (en moyenne 15 participants). En rassemblant les données par mode de consommation et en tenant compte d'un ensemble de facteurs (sexe, expérience, 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 pour tenir compte de certains facteurs.

Les études ont été analysées afin d'identifier les éléments pertinents à l'élaboration d'un modèle PC/PDBP 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.

Les données extraites ont été analysées et synthétisées par une seule personne avec une expertise en toxicologie. Les collaborateurs associés au projet ont fait plusieurs lectures afin de valider l'interprétation des données et les conclusions.

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, biochimique ou physicochimique impliqué dans l'absorption, la distribution, le métabolisme ou l'excrétion du CBD, et/ou du THC ou de leurs métabolites de lier un effet pharmacodynamique (<i>high</i>) 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	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.

2.3 Révisions par les pairs

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 internes et 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 et des pistes d'action proposées.

3 RÉSULTATS

3.1 Les données pharmacocinétiques du CBD lorsqu'il est administré seul

3.1.1 Absorption et biodisponibilité du CBD

Quatre études ont analysé la pharmacocinétique du CBD suivant l'inhalation de produits du cannabis par vaporisation (Solowij *et al.*, 2019; Spindle *et al.*, 2020a; Devinsky *et al.*, 2021; Bergeria *et al.*, 2022). Ces études montrent que les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) du CBD ont été atteintes presque immédiatement après l'inhalation de la dose (tableau 10, annexe 2). Les résultats des études indiquent une augmentation de la C_{max} proportionnelle à la dose chez les participants ayant consommé du cannabis séché par vaporisation (Spindle *et al.*, 2020a; Devinsky *et al.*, 2021; Bergeria *et al.*, 2022; Solowij *et al.*, 2019). Lorsque le cannabis est inhalé sous la forme d'une poudre sèche (isolat de CBD) au moyen d'un inhalateur, la C_{max} ajustée à la dose est de 6 à 8 fois plus élevée que la C_{max} rapportée pour du cannabis séché (Solowij *et al.*, 2019; Spindle *et al.*, 2020a; Devinsky *et al.*, 2021).

La majorité des études (24 études) s'est concentrée sur l'analyse des profils pharmacocinétiques du CBD lorsqu'il est administré seul par voie orale (tableau 11, annexe 2). D'ailleurs, la plupart des produits à base de CBD actuellement disponibles sont conçus pour être administrés par cette voie (Moazen-Zadeh *et al.*, 2023). Parmi ces études, seules deux études ont examiné l'absorption oromucosale du CBD (Guy and Flint 2004; Hosseini *et al.*, 2021). Le CBD a une faible biodisponibilité lorsqu'il est ingéré (9 à 13 %) en raison de l'important métabolisme de premier passage (Millar *et al.*, 2018; Taylor *et al.*, 2018; Perkins *et al.*, 2020). La voie oromucosale (incluant la voie sublinguale, buccale et oropharyngée) améliore en revanche la biodisponibilité du CBD (12 à 35 %) comparativement à l'ingestion. Cette voie permet à une partie de la dose de CBD d'être absorbée directement dans la circulation sanguine par la muqueuse sublinguale ou buccale, ce qui permet de réduire le métabolisme de premier passage et le métabolisme intestinal (Rabgay *et al.*, 2020; Itin *et al.*, 2020).

L'analyse pharmacocinétique du CBD a montré que la C_{max} et l'aire sous la courbe (ASC)² augmentent en fonction de la dose (Atsmon *et al.*, 2018b; Taylor *et al.*, 2018; Hosseini *et al.*, 2021). Perkins *et al.*, (2020) ont observé que les C_{max} et l'ASC du CBD augmentent également en fonction de la dose (entre 300 et 1500 mg). Cependant, Schoedel *et al.*, (2018) ont observé que les C_{max} et ASC ont légèrement diminué suivant l'administration d'une dose de 4500 mg par rapport à une dose de 1500 mg. En parallèle, ils ont observé une augmentation de la formation des métabolites, incluant le 7-hydroxy-cannabidiol (7-OH-CBD) et le 7-carboxy-cannabidiol

² L'aire sous la courbe (ASC) représente la quantité totale de CBD présente dans le sang sur une période donnée et peut donc servir à donner un portrait plus global de l'exposition interne au CBD que la concentration plasmatique maximale.

(7-COOH-CBD) à la plus forte dose de 4500 mg. En effet, le rapport entre la concentration du métabolite et celle de la molécule mère est plus élevé à la plus forte dose comparativement aux deux autres doses utilisées dans l'étude (tableau 3).

Tableau 3 Rapport entre la concentration du métabolite et de la molécule mère (Schoedel *et al.*, 2018)

Dose	Cmax CBD (ng/ml)	Rapport 7-OH-CBD/CBD	Rapport 7-COOH-CBD/CBD
750 mg	336,2	0,25	4,33
1500 mg	524,5	0,27	4,77
4500 mg	426,9	0,39	6,83

Le temps nécessaire pour atteindre la Cmax (Tmax) est variable d'une étude à l'autre et se situe généralement entre 0,59 et 6,13 h pour la voie orale et entre 2,16 et 4,5 h pour la voie oromucosale (tableau 4, annexe 2). La comparaison au sein d'une même étude indique que les paramètres pharmacocinétiques (Cmax, ASC) sont comparables entre une administration orale et oromucosale (Hosseini *et al.*, 2021).

3.1.2 Facteurs pouvant influencer la biodisponibilité du CBD

Plusieurs facteurs peuvent influencer l'absorption du CBD. Sa biodisponibilité varie et peut être influencée, entre autres, par la formulation, la consommation d'un repas avant la prise de la dose, le sexe et l'état de santé de l'individu. Ces facteurs affectent principalement l'absorption orale.

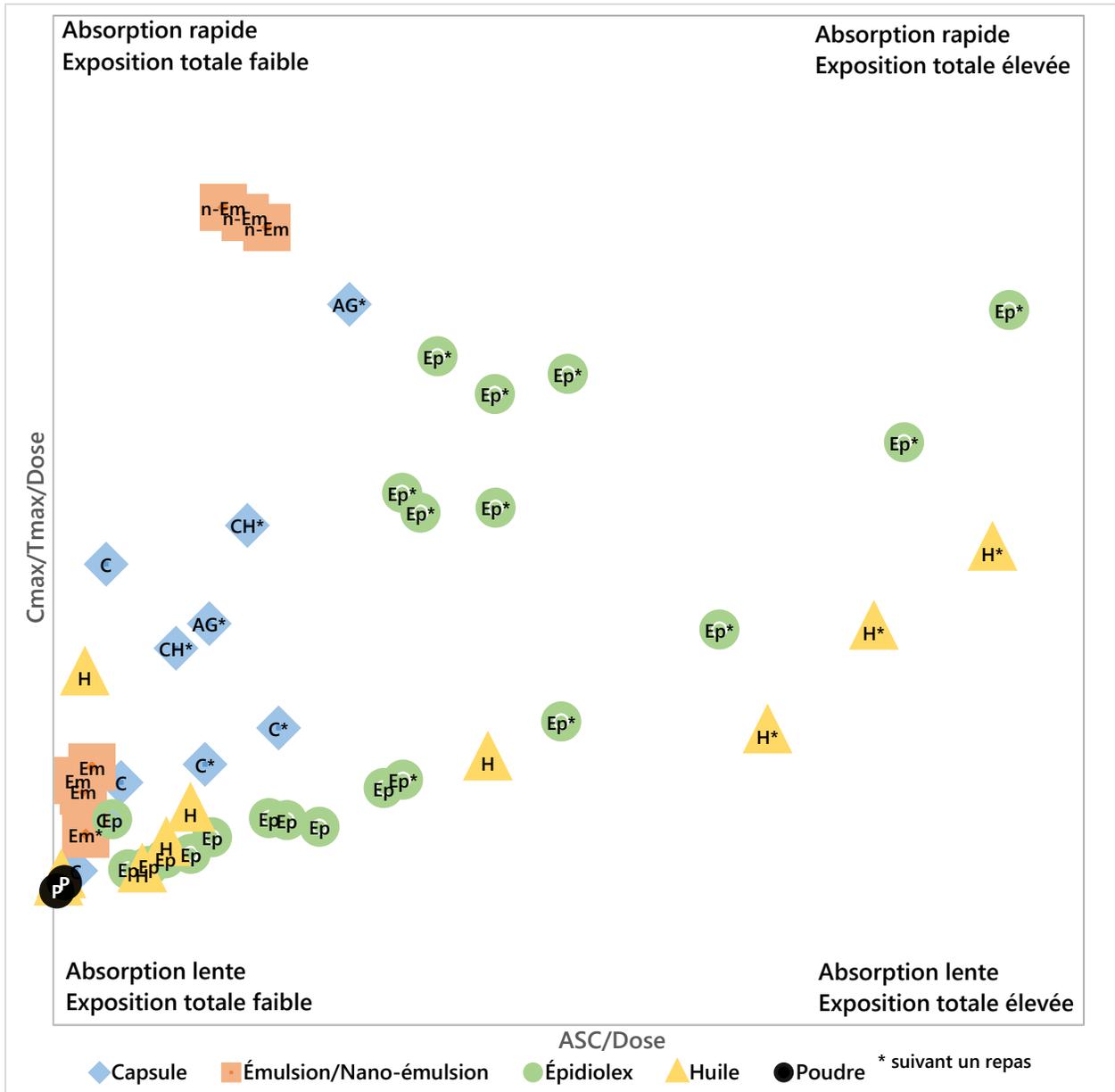
Formulation

La variabilité attribuable à la pharmacocinétique du CBD est grande particulièrement suivant l'ingestion. Cette variabilité est souvent liée aux propriétés du CBD lui-même (p. ex. sa faible solubilité aqueuse, sa lipophilie) et à l'important métabolisme de premier passage qu'il subit. Lorsque consommées par voie orale, les substances doivent passer à travers la paroi intestinale, puis rejoindre le foie où elles sont majoritairement métabolisées (effet de premier passage hépatique et intestinal), diminuant la quantité de la molécule mère qui atteint la circulation sanguine.

Pour augmenter l'absorption de CBD à la suite de son ingestion, les préparations de CBD ont été modifiées notamment par le développement de produits de CBD hydrosolubles par des procédés de nanoémulsions (Knaub *et al.*, 2019) et d'émulsions (Atsmon *et al.*, 2018b; Hobbs *et al.*, 2020). Le produit consiste en un mélange d'huile et de tensio-actifs qui au contact d'un milieu aqueux forment des gouttelettes lipidiques de CBD de taille nanométrique facilitant ainsi leur absorption. Ces nanoémulsions peuvent être sous forme de poudre à dissoudre (Hobbs *et al.*, 2020) ou en gélule (Atsmon *et al.*, 2018b). La figure 1 permet d'observer que les nanoémulsions (n-Em) sont absorbées beaucoup plus rapidement que les émulsions plus traditionnelles (Em) et augmentent plus modestement l'exposition totale au CBD. Il est aussi possible d'observer qu'à la base de différentes études cliniques pour un même produit (par

exemple, l'Épidiolex^{MD3}, solution buvable de CBD à base d'huile) on observe une grande variabilité de la vitesse d'absorption et de l'exposition totale (figure 1).

Figure 1 Efficacité de l'administration orale selon les différentes formulations de CBD



Note : Les données proviennent des études inventoriées dans le tableau 11 en annexe (excluant les études chez une population pédiatrique) (inspirée du modèle de O'Sullivan *et al.*, 2024)

³ Médicament commercialisé au Canada et prescrit comme thérapie d'appoint dans le traitement des crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut (SLG), au syndrome de Dravet (SD) ou à la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) chez les patients âgés de 2 ans ou plus.

Consommation d'un repas avant la prise d'une dose

Cinq études ont évalué l'effet de la prise de nourriture avant l'administration d'une dose de CBD par voie orale sur les paramètres pharmacocinétiques du CBD (Taylor *et al.*, 2018; Birnbaum *et al.*, 2019; Crockett *et al.*, 2020; Abbotts *et al.*, 2022; Bergeria *et al.*, 2022). Après normalisation de tous les ensembles de données en fonction de la dose et du poids du patient, la biodisponibilité du CBD s'est avérée beaucoup plus importante lorsqu'il est consommé à la suite d'un repas comparativement à lorsqu'il est consommé à jeun (Silmore *et al.*, 2021). Elle a été multipliée par 4 ou 5 lorsque le CBD est pris avec un repas riche en lipides (Taylor *et al.*, 2018). Les résultats présentés dans la figure 1 montrent que la prise de nourriture (symboles accompagnés d'un astérisque) augmente la vitesse d'absorption, mais également l'exposition totale au CBD.

Fonction hépatique

Taylor *et al.*, (2019) ont examiné l'effet de l'état de la fonction hépatique sur l'efficacité de l'absorption du CBD par voie orale. Par rapport aux adultes en bonne santé, les paramètres pharmacocinétiques du CBD (ASC et Cmax) ont été multipliés par 1,5 à 4 chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (Taylor *et al.*, 2019). Le CBD a été rapidement absorbé dans tous les groupes, indépendamment de la fonction hépatique (Tmax entre 2-2,8 h). La Cmax du CBD suivant l'ingestion d'une même dose est légèrement plus élevée chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale (233 ng/ml c. 148 ng/ml). Une augmentation de la Cmax du CBD (2 à 3 fois plus élevée) a été cependant cliniquement pertinente chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée et sévère (Taylor *et al.*, 2019).

Sexe

Trois études ont analysé les différences entre les hommes et les femmes quant à la pharmacocinétique du CBD lorsqu'il est administré seul (Knaub *et al.*, 2019 [ingestion]; Spindle *et al.*, 2020a [vaporisation et ingestion]; Batinic *et al.*, 2023 [ingestion]). Knaub *et al.*, (2019) ont observé qu'avec une formulation à base d'huile à une dose fixe de 25 mg de CBD, l'ASC du CBD est significativement plus élevée chez les femmes que chez les hommes (tableau 4). Une faible corrélation linéaire négative a été observée dans cette étude entre l'ASC et le poids corporel après l'ingestion de la formulation de CBD à base d'huile, mais pas avec l'indice de masse corporel (IMC). En revanche, après l'ingestion d'une formulation autoémulsifiante, les différences entre les hommes et les femmes sur la biodisponibilité du CBD sont sans différences significatives. Les valeurs de Cmax du CBD sont comparables entre les deux groupes (13,7 ng/ml chez l'homme c. 13,3 ng/ml chez la femme). Seul le Tmax a été atteint légèrement plus rapidement chez les hommes que chez les femmes avec cette formulation (Knaub *et al.*, 2019).

Bien que statistiquement non significatif, l'étude de Spindle *et al.*, (2020a) a rapporté que les Cmax de CBD sont cependant en apparence plus élevées chez les hommes que chez les femmes après avoir été exposées par ingestion et par vaporisation à une dose de 100 mg de CBD (tableau 4).

À de multiples doses, les concentrations plasmatiques de CBD au premier point de mesure (après 2,5 semaines) suivant une consommation journalière de CBD sont plus élevées chez les hommes que chez les femmes. Au second point de mesure (après 5 semaines), les concentrations de CBD sont dorénavant plus élevées chez les femmes que chez les hommes. Les concentrations de CBD chez les sujets féminins sont restées significativement plus élevées au fil du temps. Plus de femmes que d'hommes ont été testées positives au CBD circulant après la période d'arrêt (Batinic *et al.*, 2023).

Tableau 4 Différences pharmacocinétiques entre les hommes et les femmes

Études (mode d'administration)	Nombres de participants	Dose de CBD	Cmax du CBD (ng/ml)	ASC du CBD (heure x ng/ml)
Knaub <i>et al.</i> , 2019 (par ingestion - huile)	8 hommes 8 femmes	25 mg	Hommes : 1,9 Femmes : 4,2	Hommes : 5,5* Femmes : 13,5*
Knaub <i>et al.</i> , 2019 (par ingestion – formulation autoémulsifiante)	8 hommes 8 femmes	25 mg	Hommes : 13,7 Femmes : 13,3	Hommes : 24,9 Femmes : 29,4
Spindle <i>et al.</i> , 2020a (par vaporisation)	9 hommes 9 femmes	100 mg	Hommes : 125,4 Femmes : 83,7	
Spindle <i>et al.</i> , 2020a (par ingestion)	9 hommes 9 femmes	100 mg	Hommes : 15 Femmes : 7,2	

* statistiquement significatif

3.1.3 Distribution

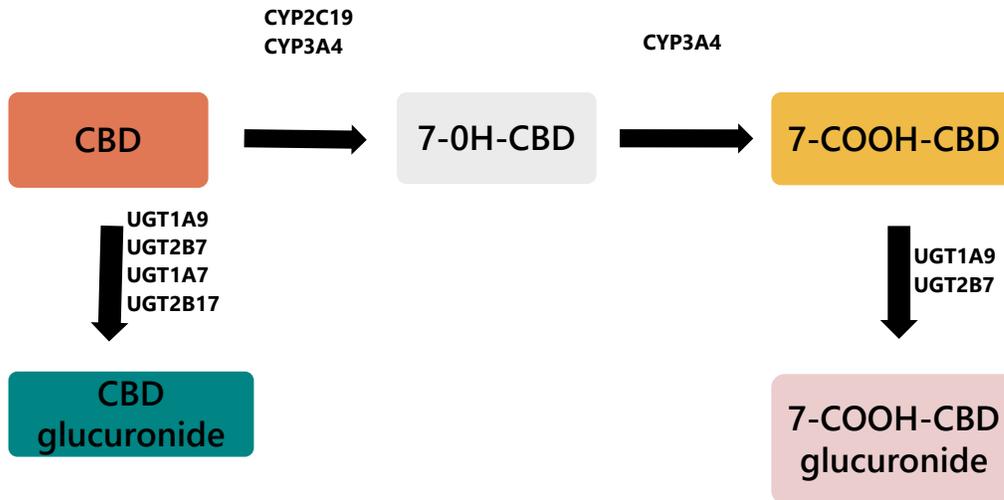
Il n'existe pas de données publiées sur la distribution tissulaire du CBD chez l'humain lorsqu'il est administré sans le THC. En raison de sa lipophilie élevée, le CBD présente un volume de distribution apparent substantiellement élevé de 32 L/kg suivant une administration par voie IV (Ohlsson A. *et al.*, 1986). Le CBD et ses principaux métabolites se lient tous fortement aux protéines plasmatiques. Le degré de liaison aux protéines va de 86,7 à 92,2 % pour le CBD et de 96,8 à 99,0 % pour ses principaux métabolites (Tayo *et al.*, 2020).

Une augmentation de la fraction libre du CBD (et dans une moindre mesure des métabolites) a été observée chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée et sévère (Taylor *et al.*, 2019).

3.1.4 Métabolisme

Le CBD est converti principalement en un métabolite actif, le 7-OH-CBD par hydroxylation, qui est ensuite transformé en un métabolite inactif, le 7-COOH-CBD (figure 2).

Figure 2 Schéma simplifié des principales voies métaboliques du CBD



Le CBD est métabolisé par le foie par les cytochromes P450 (CYP), notamment le CYP1A, le CYP2C9, le CYP2C19, le CYP2D6 et le CYP3A (Jiang *et al.*, 2011), et les uridine 5'- diphosphoglucuronosyltransférases (UGT), incluant l'UGT1A9, l'UGT2B7 et l'UGT1A7 (Mazur *et al.*, 2009). La fraction de CBD métabolisée par ces CYP et UGT est rapportée dans le tableau 4. À partir d'études *in vitro*, une plus grande influence des enzymes CYP (CYP 3A4, CYP2C19 ET CYP2C9) par rapport aux enzymes UGT dans le métabolisme du CBD a été rapportée (Beers *et al.*, 2021). Par une modélisation *in vitro*, les CYP ont apporté une contribution au métabolisme du CBD de 2,3 fois supérieure à celle des UGT (Yeung *et al.*, 2023). Une autre étude a au contraire rapporté que les UGT (UGT1A9/2B7, 80 %), plutôt que les CYP (20 %), sont les principaux responsables du métabolisme du CBD (Bansal *et al.*, 2023b). Il s'agit de résultats contradictoires qui seraient liés à l'auto-inhibition du métabolisme du CBD médié par l'UGT à la concentration utilisée dans l'étude de Beers *et al.*, 2021. Des études *in vivo* impliquant des inhibiteurs d'UGT sont préalablement nécessaires pour confirmer si les UGT sont les principaux contributeurs à la clairance du CBD (Bansal *et al.*, 2023b).

Tableau 5 Enzymes impliquées dans le métabolisme du CBD

Enzymes	CBD→		→7-OH-CBD		7-OH-CBD→	
	MFH ^a	MIV ^b	MFH ^a	MIV ^b	MFH ^a	MIV ^b
CYP3A	0,54	0,38		s.o.	0,65	s.o.
CYP2C19	0,31	0,21	0,69	s.o.	0,1	s.o.
CYP2C9	0,15	0,11	0,31	s.o.		s.o.
UGT1A9	Faible	0,16		s.o.		s.o.
UGT2B7	Faible	0,1		s.o.		s.o.
UGT1A7	Faible	0,04				

Fraction métabolisée. MFH : microsomes de foie humain; MIV : modélisation *in vitro*.

^a Beers *et al.*, 2021

^b Yeung *et al.*, 2023

La C_{max} du 7-COOH-CBD est plus élevée lorsque le CBD est administré oralement (par ingestion) que par inhalation (par vaporisation) à une même dose (Bergeria *et al.*, 2022). Le rapport 7-COOH-CBD/CBD est 25 fois moins élevé lorsque le CBD est inhalé par rapport à une administration orale (Devinsky *et al.*, 2021; Bergeria *et al.*, 2022).

En comparant trois différentes formulations orales, le CBD administré sous forme d'Epidiolex a produit une C_{max} sanguine de 7-COOH-CBD plus élevée et un T_{max} plus précoce que lorsqu'administré sous forme de capsule et de sirop. Bien que les C_{max} de CBD soient plus élevées après la prise d'un produit en capsule qu'après la prise d'un sirop (17,8 ng/ml c. 2,8 ng/ml), l'inverse se produit pour les concentrations sanguines de 7-COOH-CBD (36,1 ng/ml c. 62,2 ng/ml) (Bergeria *et al.*, 2022).

Après normalisation selon le poids corporel, les femmes présentent une C_{max} et une ASC du 7-COOH-CBD statistiquement significatives deux fois plus élevée que les hommes (Zhang *et al.*, 2024) indiquant une différence dans le métabolisme du composé.

La concentration de 7-OH-CBD est plus élevée chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée et sévère, que chez les sujets ayant une fonction hépatique normale, mais dans une moindre mesure que le CBD. Tandis que la concentration du métabolite 7-COOH-CBD est plus faible chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique sévère, reflétant probablement une capacité métabolique réduite et une biotransformation altérée du CBD chez ces sujets (Taylor *et al.*, 2019).

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans la cinétique des métabolites du CBD entre les sujets atteints d'insuffisance rénale et les sujets ayant une fonction rénale normale. Le rapport 7-COOH-CBD/CBD est un peu plus faible chez les sujets atteints d'insuffisance rénale sévère que pour les sujets avec une fonction normale (Tayo *et al.*, 2020). Une explication possible impliquerait l'existence d'une voie de biotransformation différente pour le 7-COOH-CBD chez les sujets atteints d'insuffisance rénale sévère (Tayo *et al.*, 2020).

La concentration en 7-COOH-CBD est considérablement plus faible suivant la prise d'alcool comparativement à d'autres aliments. La raison de cette diminution pourrait être reliée à l'inhibition, par l'alcool, de la voie de biotransformation (CYP3A4) conduisant au 7-COOH-CBD (Crockett *et al.*, 2020).

3.1.5 Excrétion

Contrairement au THC, la majorité du CBD est excrétée sous forme inchangée dans les fèces (33 %) et sous forme inchangée et glucuronidée (CBD-glucuronide) dans l'urine (Ujvary et Hanus 2016; Taylor *et al.*, 2019).

Les C_{max} urinaires et le pourcentage de dose excrétée sous forme de CBD et de 7-OH-CBD les plus élevées ont été observées après l'administration du CBD sous la forme de solution buvable à base d'huile, et suivant l'ordre ci-après : C_{max}-huile > C_{max}-capsule > C_{max}-sirop (Sholler *et al.*, 2022). Pour le 7-COOH-CBD, l'inverse se produit pour la formulation en capsule et le sirop (C_{max}-sirop > C_{max}-capsule) (Sholler *et al.*, 2022), ce qui est cohérent avec les concentrations observées dans le sang pour ces formulations (Bergeria *et al.*, 2022).

Les pourcentages de la dose excrétée sous forme de 7-OH-CBD et de 7-CBD-COOH dans l'urine sont plus faible lorsque le sujet est à jeun (Sholler *et al.*, 2022).

Selon l'étude de Sholler *et al.*, (2022) très peu de différences entre les sexes ont été observées dans la pharmacocinétique urinaire du CBD administré oralement. Les participants masculins ont présenté un pourcentage plus élevé de la dose excrétée sous forme de CBD (0,51 %) par rapport aux participantes féminines (0,16 %). Les hommes ont également présenté un T_{max} moyen significativement plus élevé pour le 7-COOH-CBD (18,8 h) par rapport aux femmes (10,2 h). Lorsque le CBD est vaporisé, les C_{max} urinaires de CBD sont également significativement plus élevées chez les hommes que chez les femmes.

Le T_{max} du CBD dans l'urine est plus long après une administration par voie orale comparativement à l'inhalation (par vaporisation). Les concentrations urinaires de CBD sont plus élevées et ont atteint leur maximum plus tard lorsque le CBD est ingéré par voie orale que lorsqu'il est inhalé dans sa forme pure (Spindle *et al.*, 2020b; Sholler *et al.*, 2022).

Après l'administration d'une dose orale unique de 200 mg de CBD, aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans les valeurs de la C_{max}, de l'ASC ou du T_{max} du CBD entre les sujets atteints d'insuffisance rénale et les sujets ayant une fonction rénale normale (Tayo *et al.*, 2020).

3.2 Les données pharmacocinétiques du CBD et du THC lorsque co-administrés

3.2.1 Absorption et biodisponibilité du CBD et du THC

Par voie orale (ingéré⁴ et oromucosale)

Vingt-neuf études, portant sur la pharmacocinétique du CBD et du THC lorsqu'ils sont coadministrés par voie orale, ont été identifiées dans le cadre de ce travail (tableau 13, annexe 2)

La C_{max} et l'ASC du THC sont plus élevées lorsque le THC est co-administré avec le CBD comparativement à l'administration du THC seul (Nadulski *et al.*, 2005b; Roser *et al.*, 2008; Zamarripa *et al.*, 2023). Une dose particulièrement élevée de CBD (640 mg) administré en consommant un brownie a significativement augmenté la C_{max} du THC (20 mg) comparativement à l'ingestion d'un brownie avec seulement du THC (20 mg) (Zamarripa *et al.*, 2023).

Après une administration combinée de CBD et de THC à concentrations égales, les C_{max} et les ASC de THC sont au moins deux fois plus élevées que celles du CBD (Guy and Robson 2003a; Guy and Flint 2004; Karschner *et al.*, 2011; Stott *et al.*, 2013a, b, c; Cherniakov *et al.*, 2017; Atsmon *et al.*, 2018a; Clarke *et al.*, 2022). Par voie oromucosale, aucune différence dans les paramètres pharmacocinétiques du CBD n'a été observée lorsque le CBD est administré seul ou coadministré avec le THC à rapport égal (Guy and Flint 2004; Hosseini *et al.*, 2021). Bien que statistiquement non significative, la C_{max} de CBD est cependant deux fois plus élevée (4,6 c. 9,1 ng/ml) dans le plasma lorsqu'il est administré seul comparativement à lorsqu'il est coadministré avec le THC (Hosseini *et al.*, 2021).

Par inhalation (fumé ou vaporisé)

Dix-neuf études ont rapporté les données pharmacocinétiques du CBD et du THC dans le sang ou le plasma lorsqu'ils sont coadministrés par inhalation (tableau 12, annexe 2).

La C_{max} du CBD, lorsque vaporisé, est plus élevée lorsqu'un produit contenant du cannabis à CBD dominant (CBD 100 mg; THC 3,7 mg) est administré par rapport à un produit contenant du CBD seul (100 mg) (Bergeria *et al.*, 2022).

La C_{max} du THC est plus élevée lorsque le THC est co-administré avec le CBD comparativement à l'administration du THC seul (Arkell *et al.*, 2019; Solowij *et al.*, 2019). La combinaison de THC vaporisé (13,75 mg) et de CBD vaporisé (13,75 mg) a été associée à une augmentation significative de la C_{max} du THC par rapport au THC vaporisé (13,75 mg) seul (Arkell *et al.*, 2019). Bien que cela ne soit pas statistiquement significatif, l'ASC pour le THC plasmatique est aussi plus élevée pour le traitement combiné THC+CBD que pour le THC seul (Arkell *et al.*, 2019). En ajustant la dose, la C_{max} du THC semble également être plus élevée lorsqu'un produit (1 : 1)

⁴ Le terme ingéré inclus à la fois les termes manger et boire

contenant à la fois du THC (13,4 mg) et du CBD (17,8 mg) est administré par rapport à un produit (22 : 1) contenant du THC (22,4 mg) et du CBD (1 mg) (Van De Donk *et al.*, 2019). Cependant, une très forte dose de CBD (400 mg) co-administré avec 8 mg de THC a entraîné une concentration plasmatique pour le THC plus faible que lorsqu'il est administré seul (Solowij *et al.*, 2019).

3.2.2 Distribution

Deux études effectuées sur des échantillons de tissus humains post-mortem ont été retenues pour évaluer la distribution du THC et du CBD dans l'organisme (Gronewold and Skopp 2011; Pettersen *et al.*, 2021). Des concentrations élevées de THC et de CBD ont été trouvées dans le tissu musculaire. Une analyse de la distribution dans cinq cas post mortem a révélé des concentrations relativement élevées de CBD dans la bile (jusqu'à 63 ng/mL) et musculaires (jusqu'à 32 ng/g). Le CBD a été observé à des concentrations plus importantes dans les tissus richement perfusés, incluant les poumons (jusqu'à 5,1 ng/g), les reins (jusqu'à 5,7 ng/g) et le cerveau (jusqu'à 6,7 ng/g). Le CBD a été détecté dans le cerveau dans tous les échantillons analysés (n = 5) contrairement au THC qui n'a été détecté que dans deux échantillons. Cependant, des conclusions ne peuvent pas être tirées sur la base de ces observations étant donné que les détails sur l'exposition ne sont pas connus.

3.2.3 Métabolisme

Le métabolisme du CBD lorsqu'il est administré seul ou en combinaison avec le THC est similaire. La plupart des études n'ont pas rapporté de différences significatives dans le profil métabolique du THC lorsqu'il est combiné au CBD (Guy et Robson 2003b). Seule l'ASC moyenne pour le 11-OH-THC après l'administration des gouttes sublinguales de THC est statistiquement plus faible que celle des gouttes de CBD : THC (22,88 ng/ml.h c. 34,44 ng/ml.h) (Guy and Flint 2004). En revanche, Nadulski *et al.*, (2005a) ont observé des rapports 11-OH-THC/THC de l'AUC et de la Cmax plus faibles lorsque le THC est combiné avec le CBD par rapport au THC seul, indiquant une diminution de la transformation du THC en 11-OH-THC sous l'effet du CBD. Le métabolisme du 11-OH-THC ne semble cependant pas affecté par la présence ou non du CBD (Guy et Flint 2004; Nadulski *et al.*, 2005a).

Certains éléments ont également indiqué que le sexe peut contribuer aux différences de métabolisme des cannabinoïdes. Des niveaux plus élevés de 11-OH-THC et de THC-COOH ont été mesurés chez les femmes que chez les hommes après avoir consommé du THC avec du CBD, mais pas après avoir consommé du THC seul (Roser *et al.*, 2009).

L'évaluation de la pharmacocinétique du THC/CBD (oromucosal) en combinaison avec des inhibiteurs/inducteurs du CYP450 suggère que le THC, le CBD et le 11-OH-THC sont des substrats de l'isoenzyme CYP3A4, mais pas du CYP2C19 (Stott *et al.*, 2013a). Dans cette étude, l'inhibition du CYP2C19 n'a pas modifié de manière significative la pharmacocinétique du THC, du CBD et du 11-OH-THC. Inversement, l'inhibition du CYP3A4 a entraîné une augmentation de l'exposition à tous les analytes, suggérant que le THC, le CBD et le 11-OH-THC sont tous des substrats de cette isoenzyme (Stott *et al.*, 2013a).

3.2.4 Excrétion

Aucune des études relevées dans le cadre de ce travail ne permet d'évaluer l'effet du CBD sur l'excrétion du THC.

3.3 Les études ayant évalué l'influence du CBD sur les effets subjectifs du THC

Certaines études n'ont pas observé d'effets modulateurs du CBD sur les effets subjectifs⁵ du THC, dont l'effet du *high*, lorsque le cannabis est fumé (Ilan *et al.*, 2005; Morgan *et al.*, 2010), vaporisé (Hindochoa *et al.*, 2015) ou administré par voie orale (Juckel *et al.*, 2007; Roser *et al.*, 2008; Haney *et al.*, 2016).

D'autres études, en revanche, suggèrent que différentes concentrations de THC et de CBD et différents rapports de THC : CBD induisent des variations dans les effets subjectifs ressentis⁶ (Arkell *et al.*, 2019; Van De Donk *et al.*, 2019; Solowij *et al.*, 2019). L'étude de Solowij *et al.*, (2019) a observé que lorsque le cannabis est vaporisé, de faibles doses (4 mg) de CBD ajoutées au THC (8 mg) potentialisent l'intoxication par rapport au THC seul (8 mg), particulièrement chez les consommateurs occasionnels de cannabis. L'utilisation de fortes doses (400 mg) de CBD ajoutées au THC (12 mg), en revanche, réduisent l'intoxication par le THC (Solowij *et al.*, 2019). Il est important de noter que dans ce dernier cas, les concentrations sanguines de THC sont plus basses que dans les autres scénarios d'exposition. La consommation de CBD (jusqu'à 800 mg par voie orale) suivi de la consommation de cannabis à THC dominant (5,3–5,8 % THC, fumé à 90 min d'intervalle) n'a cependant pas modifié les effets physiologiques ou subjectifs du cannabis fumé (Haney *et al.*, 2016). L'ingestion de THC combiné à une forte dose de CBD contenu dans un brownie a produit des effets plus prononcés que la consommation de brownie contenant seulement du THC chez des adultes en bonne santé qui ne consommaient que rarement du cannabis (Zamarripa *et al.*, 2023).

⁵ Un effet subjectif relève de la perception par un individu ayant consommé une substance des changements psychologiques et physiologiques induits par cette substance. Des effets subjectifs fréquemment associés au cannabis sont l'effet de la drogue, l'euphorie, la fatigue, l'anxiété, la faim, le bien-être, la relaxation, etc.

⁶ Des échelles visuelles analogiques (EVA) ont été utilisées dans les études pour évaluer ces effets subjectifs.

Le ratio THC : CBD dans un produit du cannabis joue un rôle pour déterminer l'effet global sur l'effet euphorisant du THC. Selon les données rapportées dans le tableau 6 on remarque toutefois que pour un même ratio (par exemple 1 : 1) et pour une même voie, les effets obtenus sont différents.

Tableau 6 Effets de l'interaction entre le THC et le CBD sur la Cmax et l'effet du *high*

Voie (mode)	Dose THC	Dose CBD	Ratio CBD : THC	Effet CBD Cmax THC	Effet sur <i>high</i>	Référence
Inhalation (vaporisation)	8 mg	16 mg	2 : 1	↑	≈	Hindocha <i>et al.</i> , 2015
Inhalation (vaporisation)	13 mg	17,8 mg	1 : 1	↑	↑	Van de Donk <i>et al.</i> , 2019
Inhalation (vaporisation)	125 mg	125 mg	1 : 1	↑	↓	Arkell <i>et al.</i> , 2019
Inhalation (vaporisation)	8 mg	4 mg	1 : 2	↑	↑	Solowij <i>et al.</i> , 2019
Inhalation (vaporisation)	12 mg	400 mg	30 : 1	↓	↓	Solowij <i>et al.</i> , 2019
Inhalation (vaporisation)	10 mg	10 mg	1 : 1	≈	≈	Englund <i>et al.</i> , 2023
Inhalation (vaporisation)	10 mg	20 mg	2 : 1	≈	≈	Englund <i>et al.</i> , 2023
Inhalation (vaporisation)	10 mg	30 mg	3 : 1	≈	≈	Englund <i>et al.</i> , 2023
Orale (ingestion)	10 mg	5,4 mg	1 : 2	↑	≈	Roser <i>et al.</i> , 2008
Orale (ingestion)	20 mg	640 mg	30 : 1	↑	↑	Zamarripa <i>et al.</i> , 2023

3.4 Modèles pharmacocinétiques disponibles pour le CBD

L'évaluation de la qualité des modèles pharmacocinétiques n'a pas été réalisée dans le cadre de ce travail. Six articles rapportant un modèle pharmacocinétique pour le CBD chez l'humain ont été répertoriés (tableau 7). Trois des modèles sont du type PCBP, tandis que les autres modèles sont de types compartimentaux et se définissent par un compartiment central et un ou deux compartiments d'équilibration du composé d'intérêt. Toutes les études ont intégré à leur modèle une simulation de l'exposition par voie IV. La majorité des modèles permettent également de simuler l'exposition par voie orale (5/6). Seule une étude simule l'exposition par inhalation en intégrant le CBD et le THC de façon combinée (en tenant compte de la fraction absorbée calculée selon le rapport) et relève l'influence du CBD et du type de consommateur sur la biodisponibilité du THC dans un modèle compartimental (Liu *et al.*, 2019). Un des modèles PCBP relève l'influence de l'âge, de l'état de santé et de l'alimentation sur la biodisponibilité du CBD lorsqu'il est pris oralement (Bansal *et al.*, 2023c). Une des études a également intégré les données de 16 autres cannabinoïdes (cannabigérol, cannabichromène, cannabinoïde, etc.) dans leur modèle PCBP (Liu et Sprando 2022). Yeung *et al.*, (2023) ont développé un modèle PCBP pour la voie IV et par voie orale pour le CBD administré à jeun ou suivant un repas en utilisant des doses uniques. Les mêmes auteurs ont également construit un modèle pour la voie orale sur les données du métabolite 7-OH-CBD. Aucun des modèles répertoriés n'a intégré une composante pharmacodynamique. Les différents paramètres utilisés pour le développement des modèles inventoriés ne sont pas rapportés dans le présent document étant donné la variabilité de ces données d'une étude à l'autre.

Tableau 7 Caractéristiques principales des modèles pharmacocinétiques répertoriés pour le CBD chez l'humain

Auteur, année	Type modèle			Voie d'exposition			Composé(s) inclus			Paramètres considérés par le modèle						
	Comp	PCBP	PD	Inh.	IV	Orale	CBD	7-O H-CB D	COO H- CBD	Exp.	Dose	THC	Sexe	Suivant un repas/ à jeun	État santé	Autres cannabis
Bansal <i>et al.</i> , 2023b		✓			✓	✓	✓				✓			✓	✓	
Lim <i>et al.</i> , 2020	✓				✓	✓	✓									
Liu <i>et al.</i> , 2019	✓			✓	✓		✓			✓		✓	✓			
Liu <i>et al.</i> , 2022		✓			✓	✓	✓									✓
Schultz <i>et al.</i> , 2022	✓				✓	✓	✓									
Yeung <i>et al.</i> , 2023		✓			✓	✓	✓	✓			✓			✓		

Comp : compartimental; PCBP : modèle pharmacocinétique à base physiologique; PD : pharmacodynamique; Inh : inhalation; IV : intraveineuse;
Exp : expérience utilisateur; Cannabis : cannabinoïdes

4 DISCUSSION

Paramètres influençant la pharmacocinétique du CBD

La compréhension des facteurs liés aux produits et à l'individu qui peuvent influencer la pharmacocinétique d'une substance est importante pour en améliorer les prédictions dans le cas où le développement d'un modèle PCBP est envisagé. L'analyse des publications répertoriées a démontré que la dose de CBD, la voie d'administration, la prise d'une dose avec de la nourriture, le sexe, l'âge, la génétique, le type de consommateur (fréquent c. occasionnel) et certaines fonctions physiologiques ont été les déterminants de la pharmacocinétique du CBD.

Voie d'administration

L'inhalation de CBD offre une biodisponibilité parmi les plus élevées parmi l'ensemble des voies d'administration (tableau 8). La variabilité de la pharmacocinétique du CBD est également moindre lorsqu'inhalé comparativement à lorsqu'il est ingéré, étant donné que l'utilisation de cette voie permet d'éviter l'absorption gastro-intestinale irrégulière et le métabolisme hépatique de premier passage (Devinsky *et al.*, 2021).

Tableau 8 Intervalles des valeurs moyennes rapportées pour différents paramètres pharmacocinétiques du CBD selon les voies d'administration

Voie d'administration	Biodisponibilité du CBD	T _{max} (C _{max} _{CBD})
Orale (capsules, comestibles, huiles, solutions, sirop)	9 à 13 % *la plus faible de toutes les voies d'administration *biodisponibilité améliorée d'environ 4 fois en prenant le produit avec un repas	30 – 360 min
Orale (formulation nanoparticulaire)	31-34 %	30 – 60 min
Oromucosale : sublinguale, buccale, oropharyngée (gouttes, spray, huiles)	12 à 35 %	120 – 240 min
Inhalé (vaporisé, fumé)	11 à 45 %	0 – 60 min

Formulation

Les formulations de CBD à base d'huile présentent une absorption et une biodisponibilité accrue en raison de la lipophilie du CBD comparativement à d'autres formulations comme celles sous forme de poudre. Le type d'huile de base utilisé (huile de coco, de palme, de soja, d'olive et de sésame) peut également influencer la pharmacocinétique du CBD (Crippa *et al.*, 2020). Le CBD, comme la plupart des substances hautement lipophiles, présente une absorption irrégulière et partielle à partir du tractus gastro-intestinal et subit un métabolisme par l'entremise des enzymes du CYP450 et de l'UGT. La variabilité de la pharmacocinétique du CBD entre les sujets semble donc résulter de différences dans le processus d'absorption dues aux propriétés physicochimiques du CBD et à l'expression variable des enzymes métaboliques.

Pour remédier à ces limites physicochimiques du CBD, des formulations ont été développées, utilisant des techniques d'encapsulation telles que les micro/nanoémulsions et autres produits à base de nanoparticules (Atsmon *et al.*, 2018b; Knaub *et al.*, 2019; Hobbs *et al.*, 2020). La biodisponibilité du CBD administré sous forme de nanoémulsions serait de 4 à 6 fois plus élevée que les formulations régulières à base d'huile. L'utilisation des nanoémulsions offre une meilleure solubilité aqueuse et stabilité physicochimique à la molécule de CBD permettant ainsi une absorption gastro-intestinale plus efficace (Knaub *et al.*, 2019). En résumé, les formulations orales à base de lipides permettent d'obtenir une exposition systémique plus élevée (ASC/dose), tandis que les formulations orales à base de nanoémulsion permettent une absorption plus rapide sans vraiment augmenter l'exposition systémique (O'Sullivan *et al.*, 2024).

L'utilisation de triglycérides à longue chaîne (TCL - huile de sésame, beurre de cacao ou lipides alimentaires) a également permis d'améliorer la biodisponibilité du CBD (Franco *et al.*, 2020). En effet, les acides gras générés par la lipolyse des TCL vont s'associer aux lipoprotéines qui sont sécrétées dans le système lymphatique permettant ainsi au CBD de rejoindre directement la circulation sanguine et de contourner le métabolisme de premier passage au niveau du foie (Franco *et al.*, 2020).



- Par voie orale, les formulations utilisées (huile, nanoémulsion, capsule...) peuvent influencer la vitesse d'absorption et la biodisponibilité du CBD.

Administration du CBD avec un repas riche en gras

La biodisponibilité du CBD est augmentée lorsque de la nourriture a été préalablement consommée avant la prise de la dose, qu'il soit administré seul ou combiné avec le THC (Taylor *et al.*, 2018; Birnbaum 2019; Crockett *et al.*, 2020; Silmore *et al.*, 2021; Abbotts *et al.*, 2022). La consommation d'aliments améliore l'absorption et la biodisponibilité du CBD en prolongeant le transit gastrique ou en stimulant la sécrétion biliaire augmentant ainsi la dissolution des substances hautement lipophiles (Birnbaum *et al.*, 2019).

Le fait de prendre un repas avant la prise d'une dose se reflète également dans les paramètres pharmacocinétiques des métabolites du CBD se traduisant par une ASC et une Cmax plus élevées (Taylor *et al.*, 2018).



- La vitesse d'absorption et l'exposition totale au CBD sont augmentées lorsque le CBD a été administré suivant un repas. Cette augmentation est encore plus importante lorsque le repas consommé est riche en lipides.

Dose

Les concentrations plasmatiques de CBD augmentent proportionnellement avec la dose consommée (Lucas *et al.*, 2018; Schoedel *et al.*, 2018). En revanche, à de plus hautes doses (> 400 mg), cette concentration devient moins proportionnelle à la dose (Schoedel *et al.*, 2018). Une augmentation du rapport métabolite/molécule mère est observée suggérant une plus grande activité métabolique par l'activation d'autres voies à des doses très élevées (> 1500 mg) dont l'utilisation serait improbable dans un contexte réaliste.



- Pour une formulation donnée, les C_{max} pour le CBD augmentent proportionnellement avec la dose dans un intervalle de consommation réaliste.

Sexe et âge

Les études répertoriées ayant analysé les différences entre les sexes ont opté pour la stratégie de dose fixe démontrant par la suite des expositions plus élevées chez les femmes notamment après l'administration du CBD par voie orale (Knaub *et al.*, 2019; Batinic *et al.*, 2023).

Les différences entre les sexes ont une répercussion sur l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion d'une substance; des facteurs physiologiques (poids corporel, pourcentage de graisse, motilité gastrique, hormones), des mécanismes métaboliques (taux de métabolisme des enzymes du cytochrome P450) et des mécanismes de transport en sont principalement les causes (Soldin et Mattison 2009).

Les différences pharmacocinétiques observées entre les hommes et les femmes sont attribuables au fait que les femmes ont plus de tissu adipeux que les hommes pour une même catégorie d'indice de masse corporelle. En raison de sa forte lipophilie, le CBD s'accumule plus facilement dans les tissus adipeux, pour ensuite être redistribué, résultant en des concentrations plus élevées dans le sang (Millar *et al.*, 2018). La différence entre les hommes et les femmes peut également être attribuée au transport du CBD. Les protéines liant les acides gras jouent un rôle important dans le transport intracellulaire du CBD (Elmes *et al.*, 2015). L'albumine est le principal transporteur du CBD dans le compartiment extracellulaire; 90 % du CBD est lié aux protéines plasmatiques. Les femmes ont une concentration moyenne d'albumine plus faible dans leur sérum entre l'âge de 20 et 60 ans (Weaving *et al.*, 2016). Chez tous les sujets, à tous les moments examinés, la présence du métabolite 7-OH-CBD est significativement plus élevée chez les femmes que chez les hommes (Batinic *et al.*, 2023). Il existe en effet, des différences entre les sexes en ce qui concerne les enzymes de la famille CYP450 qui contribuent au métabolisme du CBD (Soldin et Mattison 2009). Des différences entre les paramètres pharmacocinétiques (ASC et C_{max}) du 7-COOH-CBD entre les femmes et les hommes ont été également observées même après normalisation du poids corporel (MacNair *et al.*, 2023; Zhang *et al.*, 2024). La raison de ces différences entre les sexes n'est cependant pas claire, mais pourrait être due à des différences dans l'activité de l'UGT sur le métabolisme du 7-COOH-CBD. Des études antérieures ont rapporté un métabolisme associé à l'activité UGT2B15 plus lent chez les femmes (Court 2010).

Dans l'étude de Knaub *et al.*, (2019), les différences entre les sexes sont beaucoup moins prononcées en utilisant la formulation de CBD nanoémulsifiante par rapport à celle à base d'huile. L'utilisation de la nanoémulsion semble minimiser ces différences physiologiques impliquées dans l'absorption et/ou le métabolisme entre les femmes et les hommes. Cependant, des recherches plus approfondies sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents.



- Pour une même dose de CBD ingérée, les femmes ont présenté des C_{max} et ASC sanguines plus élevées que les hommes. Cette différence est moins significative lorsque des formulations à base de nanoémulsions ont été utilisées.
- Les paramètres pharmacocinétiques des métabolites du CBD sont également différents entre les hommes et les femmes.

Génétique et fonction hépatique

Le métabolisme du CBD dépend de la variabilité génétique du cytochrome P450 : CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2C19*7 et CYP3A4 (Batinic *et al.*, 2023). La recherche montre que le CYP2C19 et le CYP2C9 sont impliqués dans la formation du 7-OH-CBD, tandis que le CYP3A4 contribue largement au métabolisme du CBD, mais par des voies autres que la 7-hydroxylation (Beers *et al.*, 2021). Il a également été rapporté que le CYP2C19 peut contribuer à la 7-hydroxylation du CBD chez les personnes ayant une activité CYP2C19 élevée, alors que d'autres enzymes, telles que le CYP2C9, peuvent être impliquées chez les personnes ayant une activité CYP2C19 plus faible (Beers *et al.*, 2021). Cependant, les données sont trop limitées pour tirer des conclusions sur l'effet du phénotype du CYP2C19 sur la pharmacocinétique du CBD.

L'état de la fonction hépatique peut également affecter l'absorption du CBD de certaines manières. Les concentrations dans le sang sont plus élevées et le temps pour éliminer le CBD de l'organisme est plus long chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique modérée à sévère comparativement aux sujets en santé (Taylor *et al.*, 2019). Si le foie fonctionne mal, cela affecte notamment les effets du CBD et sa durée de séjour dans l'organisme en raison de son rôle clé dans le métabolisme du CBD.



- Le phénotype du CYP2C19 (métaboliseur rapide) semble jouer un rôle dans le métabolisme du CBD.
- Une atteinte de la fonction hépatique peut affecter le métabolisme et l'élimination du CBD.

Type de consommateur

Les C_{max} du CBD et du THC chez les fumeurs fréquents sont plus élevées que chez les fumeurs occasionnels, que les cannabinoïdes soient administrés seuls ou en combinaison (Desrosiers *et al.*, 2014; Newmeyer *et al.*, 2016; Liu *et al.*, 2019). Cette différence serait associée au fait que les fumeurs fréquents inhalaient un plus grand volume de cannabinoïdes dans chaque bouffée que

les fumeurs occasionnels (Desrosiers *et al.*, 2014; Newmeyer *et al.*, 2016). Les utilisateurs fréquents toléreraient mieux les effets irritants du CBD vaporisé sur la gorge que les utilisateurs occasionnels (Liu *et al.*, 2019; Solowij *et al.*, 2019).



- La topographie de consommation serait différente chez les usagers fréquents par rapport aux usagers occasionnels.
- Les usagers occasionnels auraient une tolérance moins accrue aux effets irritants du CBD sur la gorge. Cet effet limiterait la profondeur des inhalations, expliquant les plus faibles valeurs de Cmax du THC et du CBD que chez les usagers fréquents.

Influence de l'administration simultanée de CBD et de THC sur leurs profils pharmacocinétiques respectifs

La coadministration du CBD avec le THC a provoqué une augmentation de la Cmax du THC (Nadulski *et al.*, 2005a; Arkell *et al.*, 2019). Les mêmes observations ont été également rapportées chez l'animal, les concentrations de THC dans le sang et le cerveau ont augmenté lorsqu'il est combiné avec le CBD, prolongeant l'élimination du THC dans le système nerveux central (Varvel *et al.*, 2006; Klein *et al.*, 2011).

En effet, le CBD inhibe partiellement les enzymes du CYP P450, qui hydroxylent le THC en son métabolite 11-OH-THC (Nadulski *et al.*, 2005a; Juckel *et al.*, 2007; Roser *et al.*, 2008). Le THC, le CBD et le 11-OH-THC sont tous d'ailleurs des substrats de l'isoenzyme CYP3A4 (Stott *et al.*, 2013a). Le CBD inhibe le métabolisme du THC d'après des études chez l'animal (Todd et Arnold 2016; Hlozek *et al.*, 2017; Silveira *et al.*, 2017), et *in vitro*, en affectant notamment les CYP3A4, CYP2C9 et CYP2C19 (Stott *et al.*, 2013a; Patilea-Vrana and Unadkat 2019; Nasrin *et al.*, 2021). McGilveray (2005) a démontré dans des préparations de microsomes de foie humain que le CBD inhibe la formation de métabolites du THC catalysés par le CYP3A, mais a un effet moindre sur le CYP2C9 (Harvey 1999). D'autres études ont également suggéré que le CBD diminue la formation de 11-OH-THC par l'inhibition du CYP2C9 (Bornheim *et al.*, 1993), mais cela ne semble pas se présenter comme une interaction clinique (Wall 1976). Les interactions cliniques par l'inhibition métabolique ne semblent se produire qu'à des doses de CBD supérieures à 300 mg/jour⁷ (Herdegen and Cascorbi 2023).

Lorsqu'inhalé, l'interaction pharmacocinétique THC-CBD peut également s'expliquer par une possible augmentation de l'absorption pulmonaire du THC induite par le CBD (Van De Donk *et al.*, 2019). En effet, il a été rapporté que le CBD augmente le flux sanguin pulmonaire à des doses qui n'affectent pas le système cardio-vasculaire (Baranowska-Kuczko *et al.*, 2020). Une autre explication de ces résultats serait que lorsque le produit est vaporisé, la qualité sensorielle entre la vapeur de THC/CBD et la vapeur de THC seul pourrait être différente, ce qui peut

⁷ Des doses de 20 mg/jour jusqu'à une dose maximale de 200 mg/jour seraient sécuritaires et tolérables lorsque le CBD est consommé par voie orale chez les adultes en santé dans le cadre d'une utilisation à court terme (un maximum de 30 jours), et ceci en ne tenant pas compte de l'utilisation d'autres médicaments ou substances (Canada 2022)

conduire à des différences subtiles dans le titrage de la dose et l'auto-administration (Arkell *et al.*, 2019).

Le CBD ne semble pas être un substrat pour les transporteurs comme la glycoprotéine P, qui est responsable de l'efflux de certaines drogues et substances dont le THC à l'interface de l'intestin et la barrière hématoencéphalique (Bansal *et al.*, 2023a; Herdegen et Cascorbi 2023).

Le CBD peut inhiber le métabolisme du THC, et cet effet s'est avéré plus important chez les hommes que chez les femmes. Des auteurs ont constaté que le CBD inhibe l'activité du CYP2C9 dans les microsomes hépatiques humains. Cette inhibition est plus prononcée dans les échantillons masculins que dans les échantillons féminins (Narimatsu *et al.*, 1991). Les femmes ont présenté des niveaux plus élevés des métabolites du THC (11-OH-THC et THC-COOH) dans le plasma que les hommes après avoir consommé un produit contenant à la fois du THC et du CBD que lorsqu'un produit contenant seulement du THC est consommé (Roser *et al.*, 2009).



- Le métabolisme du THC serait affecté principalement par l'inhibition par le CBD du CYP3A4 et du CYP2C9, mais de façon moins prononcée.

Influence du CBD sur les effets subjectifs du THC

Le CBD produit un profil d'effets différents de celui du THC, des divergences qui seraient attribuées aux différences d'affinités du THC et du CBD pour les récepteurs cannabinoïdes. Le CBD a une très faible affinité pour le récepteur CB1 ce qui se traduit par l'absence d'effets psychoactifs semblables à ceux du THC. Bien que des études chez l'humain aient confirmé que même des doses élevées de CBD administrées par voie orale n'entraînent pas d'effets intoxicants similaires à ceux du THC (Devinsky *et al.*, 2016), d'autres études ont cependant montré que le CBD à faible ou à forte dose peut avoir une répercussion sur les états mentaux et émotionnels d'une personne et que le CBD doit donc être considéré comme une substance psychoactive.

Le fait que le CBD contenu dans le cannabis ne modifie pas beaucoup les effets subjectifs du THC est conforme aux conclusions de plusieurs études. Certaines études examinées indiquent toutefois que la présence de CBD peut atténuer le *high* du THC ou le renforcer. Selon les hypothèses, les mécanismes associés au renforcement ou à l'atténuation de cet effet pourraient être d'origine pharmacocinétique, mais également pharmacodynamique. L'une des explications soulevées dans la littérature suggère qu'une interaction pharmacocinétique entre le THC et le CBD a lieu au niveau du métabolisme. En effet, le CBD inhibe les enzymes du CYP P450 qui métabolisent le THC et le 11-OH-THC, réduisant ainsi la clairance du THC et du métabolite actif 11-OH-THC (Huestis *et al.*, 2019; Qian *et al.*, 2019; Bansal *et al.*, 2020, 2022). Une explication alternative propose que le CBD, par le biais d'une modulation allostérique négative sur les récepteurs CB1, pourrait modifier la puissance et l'efficacité du THC (Laprairie *et al.*, 2015). Cela peut expliquer les résultats précliniques qui suggèrent que, lorsqu'il est administré en même temps, le CBD peut contrecarrer certaines des actions du THC, tout en potentialisant d'autres actions du THC (McPartland et Russo 2014).

Les divergences dans les interactions entre le CBD et le THC sur l'effet du *high* d'une étude à l'autre pourraient être liées aux différentes voies d'administration, aux doses de CBD administrées, à la séquence d'administration ou à la durée de l'évaluation. En effet, les études humaines répertoriées ayant évalué ces interactions pharmacodynamiques ont principalement administré le THC et le CBD par inhalation, ou ne les ont pas administrés en même temps. Il a été suggéré que l'intervalle entre l'administration de CBD et de THC affecte les interactions CBD-THC (Zuardi *et al.*, 2012), mais aucune étude n'a été repérée pour évaluer cet effet du temps.

L'effet du ratio THC : CBD sur l'effet d'euphorie (*high*) dépendrait de la dose. Étant donné que le THC et le CBD n'ont pas la même affinité pour les récepteurs/enzymes impliqués, le ratio joue un rôle, mais la dose doit aussi être suffisante pour qu'il y ait compétition. De plus, pour un même ratio, les effets sont aussi différents en fonction de la voie d'exposition. À un ratio de 30 : 1, on observe une atténuation des effets induits par le THC par l'intermédiaire du CBD par voie d'inhalation (Solowij *et al.*, 2019) et une potentialisation de cet effet par voie orale (Zamarippa *et al.*, 2023).

Les concentrations sanguines plus élevées en THC ne se traduisent pas toujours en effets psychoactifs plus prononcés (Arkell *et al.*, 2019). Pour produire son effet euphorique, le THC se lie aux récepteurs CB1 dans le cerveau. Le CBD peut aussi se lier à ces récepteurs, mais n'engendre pas d'effets spécifiques outre que d'inhiber la liaison du THC à ce récepteur (Laprairie *et al.*, 2015). Son affinité pour le récepteur est moindre que celle du THC, il doit donc être présent en concentration suffisante pour compétitionner. L'inhalation de CBD entraîne des concentrations au cerveau plus importantes que lors de son ingestion. Par conséquent seule l'inhalation de doses importantes de CBD pourrait diminuer les effets psychoactifs du THC. À l'inverse, l'ingestion de doses importantes de CBD favoriserait l'inhibition du métabolisme du THC par leurs enzymes communes, ce qui réduit l'élimination du THC et entraînerait des effets psychoactifs plus prononcés. Ces hypothèses doivent cependant être validées par davantage d'études étant donné qu'il n'existe actuellement pas assez de données pour tirer des conclusions (nombre limité d'études, doses de cannabinoïdes administrées).



- Le CBD augmente les effets du *high* du THC à des doses relativement élevées par voie orale (> 300 mg).
- Le CBD inhibe le métabolisme du THC et du métabolite actif, le 11-OH-THC, pouvant ainsi renforcer leurs effets, en particulier lors de l'ingestion du cannabis.
- Le CBD peut compétitionner avec les récepteurs auxquels se lie le THC, ce qui réduirait l'effet psychoactif du THC.

Modèles disponibles

Les modèles pharmacocinétiques inventoriés pour le CBD lorsqu'administré seul par voie orale permettent de simuler adéquatement les données pharmacocinétiques du CBD chez les adultes en bonne santé et si la dose a été administrée suivant un repas ou non. La grande quantité d'études expérimentales de l'ingestion par voie orale du CBD permet d'obtenir une quantité importante de données qui seraient utiles au développement d'un modèle. Deux des modèles PCBP intègrent l'effet de l'administration du CBD avec un repas, et pourraient être davantage explorés afin de servir de point de départ pour le raffinement d'un modèle. Certains paramètres ne sont actuellement pas suffisamment documentés pour être intégrés dans un modèle, notamment les concentrations sanguines du CBD et de ses métabolites, étant donné que les données de distribution du CBD chez l'humain ne sont pas encore disponibles.

Les modèles de type PCBP identifiés n'ont pas intégré l'inhalation comme voie d'exposition. Cependant, les données cinétiques relevées dans la littérature pour cette voie pourraient permettre de l'ajouter à un modèle existant. Le seul modèle compartimental développé pour le CBD par inhalation pourrait servir de point de départ pour décrire les observations de manière appropriée pour une exposition pulmonaire.

Les données suggèrent que le CBD a un effet sur la pharmacodynamique du THC. Malheureusement, aucun des modèles identifiés n'a intégré de composante pharmacodynamique. Cette composante devrait donc être documentée davantage, notamment à l'aide de nouveaux modèles.

Limites de l'approche méthodologique et l'interprétation des études

Les résultats de cette étude doivent être interprétés avec prudence, en tenant compte des limites suivantes sur l'approche méthodologique. Premièrement, seule la littérature scientifique évaluée par les pairs a été retenue. Cette limitation peut avoir conduit à l'exclusion d'informations pertinentes provenant de la littérature grise ou d'autres sources, y compris des rapports ou d'autres documents pertinents, qui auraient pu améliorer l'analyse et les résultats.

Deuxièmement, l'extraction et l'analyse des documents retenus ont été réalisées par une seule toxicologue. Pour maintenir la cohérence, cette même personne a été précédemment impliquée dans la phase initiale du projet évaluant le THC et la même approche méthodologique a été utilisée. Cependant, afin d'atténuer cette limite, une deuxième toxicologue a été consultée en cas de doute ou d'incertitude concernant la sélection d'un article ou l'interprétation des données.

Enfin, Il est important de reconnaître que cette synthèse n'a pas procédé à une évaluation de la qualité des études incluses, ce qui peut influencer la validité et la solidité des conclusions tirées. Néanmoins, le fait que ces études aient été publiées dans des revues avec des processus de révision par les pairs garantit un niveau de qualité de base, puisqu'elles ont fait l'objet d'une évaluation par des experts indépendants.

Concernant l'interprétation des études, il est important de noter les limitations suivantes. Tout d'abord, la plupart des études cliniques inventoriées incluent généralement un nombre relativement faible de sujets (15 participants en moyenne). La taille de la population d'une étude peut constituer une limite étant donné qu'un échantillon de petite taille peut ne pas être représentatif de l'ensemble de la population, ce qui rend difficile la généralisation des résultats. De plus, les échantillons de petite taille n'ont souvent pas la puissance statistique nécessaire pour détecter des différences ou des effets significatifs, ce qui conduit à des résultats non concluants. Les petits échantillons peuvent être plus sensibles à la variabilité et aux valeurs aberrantes, ce qui peut fausser les résultats.

Une dernière limite, dans le cadre de ce travail, réside dans le fait que la qualité des modèles pharmacocinétiques n'a pas été évaluée. Bien que des outils existent pour évaluer cette qualité, la plupart des chercheurs évaluent préalablement la performance de leur modèle par différentes méthodes (validation par des données expérimentales, analyse de sensibilité, révision par les pairs, etc.)

5 CONCLUSION

Les données relevées dans la présente revue montrent que la cinétique du CBD est influencée par la formulation, la voie d'administration et par le fait de prendre un repas (surtout lorsqu'il est riche en gras) au moment de consommer le cannabis.

L'ampleur des concentrations plasmatiques de THC dépendait en partie de la présence de CBD. De même, le THC a le potentiel d'influencer la pharmacocinétique du CBD dans le sang. La capacité du CBD à atténuer ou renforcer l'effet d'euphorie (*high*) induit par le THC semble dépendre de plusieurs facteurs, dont la dose, la voie d'administration, le ratio entre les doses des deux cannabinoïdes, et le moment d'administration des cannabinoïdes (concomitante ou séparée dans le temps).

Les données sur la cinétique du CBD sont nombreuses, ce qui explique que plusieurs modèles pharmacocinétiques pour ce composé ont pu être identifiés. Toutefois, certains ne tiennent pas compte de toutes les voies d'exposition, et aucun des modèles PCPB n'intègre une composante pharmacodynamique pour un effet subjectif induit par le THC. Les données disponibles fournissent une base dans l'éventualité où le développement d'un modèle pharmacocinétique du THC tout en intégrant le CBD est envisagé. Des recherches supplémentaires sont cependant nécessaires pour comprendre les interactions pharmacodynamiques entre le THC et le CBD avant de pouvoir intégrer cette composante dans un éventuel modèle pharmacocinétique.

6 RÉFÉRENCES

- Abbotts KSS, Ewell TR, Butterklee HM, *et al.* (2022) Cannabidiol and cannabidiol metabolites : pharmacokinetics, interaction with food, and influence on liver function. *Nutrients* 14:2152. <https://doi.org/10.3390/nu14102152>
- Alves P, Amaral C, Teixeira N, Correia-da-Silva G (2020) *Cannabis sativa* : Much more beyond Δ 9-tetrahydrocannabinol. *Pharmacol Res* 157:104822. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104822>
- Arkell TR, Lintzeris N, Kevin RC, *et al.* (2019) Cannabidiol (CBD) content in vaporized cannabis does not prevent tetrahydrocannabinol (THC)-induced impairment of driving and cognition. *Psychopharmacology (Berl)* 236:2713–2724. <https://doi.org/10.1007/s00213-019-05246-8>
- Atsmon J, Cherniakov I, Izgelov D, *et al.* (2018a) PTL401, a new formulation based on pro-nano dispersion technology, improves oral cannabinoids bioavailability in healthy volunteers. *J Pharm Sci* 107:1423–1429. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.12.020>
- Atsmon J, Heffetz D, Deutsch L, *et al.* (2018b) Single-dose pharmacokinetics of oral cannabidiol following administration of PTL101: A New Formulation Based on Gelatin Matrix Pellets Technology. *Clin Pharmacol Drug Dev* 7:751–758. <https://doi.org/10.1002/cpdd.408>
- Bansal S, Ladumor MK, Paine MF, Unadkat JD (2023a) A physiologically-based pharmacokinetic model for cannabidiol in healthy adults, hepatically-impaired adults, and children. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.* <https://doi.org/10.1124/dmd.122.001128>
- Bansal S, Ladumor MK, Paine MF, Unadkat JD (2023b) A physiologically-based pharmacokinetic model for cannabidiol in healthy adults, hepatically-impaired adults, and children. *Drug Metab Dispos* 51:743–752. <https://doi.org/10.1124/dmd.122.001128>
- Bansal S, Ladumor MK, Paine MF, Unadkat JD (2023c) A physiologically-based pharmacokinetic model for cannabidiol in healthy adults, hepatically-impaired adults, and children. *Drug Metab Dispos* 51:743–752. <https://doi.org/10.1124/dmd.122.001128>
- Bansal S, Maharao N, Paine MF, Unadkat JD (2020) Predicting the potential for cannabinoids to precipitate pharmacokinetic drug interactions via reversible inhibition or inactivation of major cytochromes P450. *Drug Metab Dispos* 48:1008–1017
- Bansal S, Paine MF, Unadkat JD (2022) Comprehensive predictions of cytochrome P450 (P450)-mediated in vivo cannabinoid-drug interactions based on reversible and time-dependent P450 inhibition in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 50:351–360
- Baranowska-Kuczko M, Kozłowska H, Kloza M, *et al.* (2020) Vasodilatory effects of cannabidiol in human pulmonary and rat small mesenteric arteries: Modification by hypertension and the potential pharmacological opportunities. *J Hypertens* 38:896–911
- Batinic A, Sutlovic D, Kuret S, *et al.* (2023) Differences in plasma cannabidiol concentrations in women and men: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *Int J Mol Sci* 24:10273. <https://doi.org/10.3390/ijms241210273>
- Beers JL, Fu D, Jackson KD (2021) Cytochrome P450-catalyzed metabolism of cannabidiol to the active metabolite 7-hydroxy-cannabidiol. *Drug Metab Dispos* 49:882–891. <https://doi.org/10.1124/dmd.120.000350>

- Bergeria CL, Spindle TR, Cone EJ, *et al.* (2022) Pharmacokinetic profile of 9-Tetrahydrocannabinol, cannabidiol and metabolites in blood following vaporization and oral ingestion of cannabidiol products. *J Anal Toxicol* 46:583–591. <https://doi.org/10.1093/jat/bkab124>
- Birnbaum A (2019) How high can patients get on CBD? *Epilepsy Curr* 19:382–384. <https://doi.org/10.1177/1535759719874408>
- Birnbaum AK, Karanam A, Marino SE, *et al.* (2019) Food effect on pharmacokinetics of cannabidiol oral capsules in adult patients with refractory epilepsy. *Epilepsia* 60:1586–1592. <https://doi.org/10.1111/epi.16093>
- Bornheim LM, Everhart ET, Li J, Correia MA (1993) Characterization of cannabidiol-mediated cytochrome P450 inactivation. *Biochem Pharmacol* 45:1323–1331
- Canada S (2022) *Examen du cannabidiol - Rapport du Comité consultatif scientifique sur les produits de santé contenant du cannabis*. <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/organisation/a-propos-sante-canada/mobilisation-publique/organismes-consultatifs-externes/produits-sante-contenant-cannabis/examen-cannabidiol-produits-sante-contenant-cannabis.html>. Accessed 12 juin 2024
- Cherniakov I, Izgelov D, Barasch D, *et al.* (2017) Piperine-pro-nanolipospheres as a novel oral delivery system of cannabinoids : pharmacokinetic evaluation in healthy volunteers in comparison to buccal spray administration. *J Controlled Release* 266:1–7. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.09.011>
- Clarke S, Butcher BE, McLachlan AJ, *et al.* (2022) Pilot clinical and pharmacokinetic study of Δ 9-Tetrahydrocannabinol (THC)/Cannabidiol (CBD) nanoparticle oro-buccal spray in patients with advanced cancer experiencing uncontrolled pain. *PLoS ONE* 17:e0270543. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0270543>
- Crippa JAS, Zuardi AW, Hallak JEC, *et al.* (2020) Oral cannabidiol does not convert to DELTA8-THC or DELTA9-THC in humans : a pharmacokinetic study in healthy subjects. *Cannabis Cannabinoid Res* 5:89–98. <https://doi.org/10.1089/can.2019.0024>
- Crockett J, Critchley D, Tayo B, *et al.* (2020) A phase 1, randomized, pharmacokinetic trial of the effect of different meal compositions, whole milk, and alcohol on cannabidiol exposure and safety in healthy subjects. *Epilepsia*. <https://doi.org/10.1111/epi.16419>
- Desrosiers NA, Lee D, Concheiro-Guisan M, *et al.* (2014) Urinary cannabinoid disposition in occasional and frequent smokers: is THC-glucuronide in sequential urine samples a marker of recent use in frequent smokers? *Clin Chem* 60:361–72. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2013.214106>
- Devinsky O, Kraft K, Rusch L, *et al.* (2021) Improved bioavailability with dry powder cannabidiol inhalation: a phase 1 clinical study. *J Pharm Sci*. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2021.08.012>
- Elmes MW, Kaczocha M, Berger WT, *et al.* (2015) Fatty acid-binding Proteins (FABPs) are intracellular carriers for Δ 9-Tetrahydrocannabinol (THC) and Cannabidiol (CBD) *. *J Biol Chem* 290:8711–8721. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.618447>
- Franco V, Gershkovich P, Perucca E, Bialer M (2020) The interplay between liver first-pass effect and lymphatic absorption of cannabidiol and its implications for cannabidiol oral formulations. *Clin Pharmacokinet* 59:1493–1500. <https://doi.org/10.1007/s40262-020-00931-w>

- Gronewold A, Skopp G (2011) A preliminary investigation on the distribution of cannabinoids in man. *Forensic Sci Int* 210:e7–e11. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2011.04.010>
- Guy GW, Flint ME (2004) A single centre, placebo-controlled, four period, crossover, tolerability study assessing, pharmacodynamic effects, pharmacokinetic characteristics and cognitive profiles of a single dose of three formulations of Cannabis Based Medicine Extracts (CBMEs) (GWPD9901), (see abstract). *J Cannabis Ther* 3:35–77. https://doi.org/10.1300/J175v03n03_03
- Guy GW, Robson PJ (2003a) 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). *J Cannabis Ther* 3:79–120. https://doi.org/10.1300/J175v03n04_01
- Guy GW, Robson PJ (2003b) 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). *J Cannabis Ther* 3:121–152. https://doi.org/10.1300/J175v03n04_02
- Haney M, Malcolm RJ, Babalonis S, *et al.* (2016) Oral cannabidiol does not alter the subjective, reinforcing or cardiovascular effects of smoked cannabis. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol* 41:1974–1982. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.367>
- Harvey DJ (1999) Absorption, distribution, and biotransformation of the cannabinoids. In : *Marihuana and medicine*. Springer, pp 91–103
- Herdegen T, Cascorbi I (2023) Drug interactions of tetrahydrocannabinol and cannabidiol in cannabinoid drugs : recommendations for clinical practice. *Dtsch Arztebl Int* 120:
- Hindocha C, Freeman TP, Schafer G, *et al.* (2015) Acute effects of delta-9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and their combination on facial emotion recognition : a randomised, double-blind, placebo-controlled study in cannabis users. *Eur Neuropsychopharmacol* 25:325–334. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.11.014>
- Hlozek T, Uttl U, Kaderabek L., *et al.* (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. *Eur Neuropsychopharmacol* 27:1223–1237. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.10.037>
- Hobbs JM, Vazquez AR, Remijan ND, *et al.* (2020) Evaluation of pharmacokinetics and acute anti-inflammatory potential of two oral cannabidiol preparations in healthy adults. *Phytother Res* 34:1696–1703. <https://doi.org/10.1002/ptr.6651>
- Hosseini A, McLachlan AJ, Lickliter JD (2021) A phase I trial of the safety, tolerability and pharmacokinetics of cannabidiol administered as single-dose oil solution and single and multiple doses of a sublingual wafer in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 87:2070–2077. <https://doi.org/10.1111/bcp.14617>
- Huestis MA, Solimini R, Pichini S, *et al.* (2019) Cannabidiol adverse effects and toxicity. *Curr Neuropharmacol* 17:974–989
- Ilan AB, Gevins A, Coleman M, *et al.* (2005) Neurophysiological and subjective profile of marijuana with varying concentrations of cannabinoids. *Behav Pharmacol* 16:487

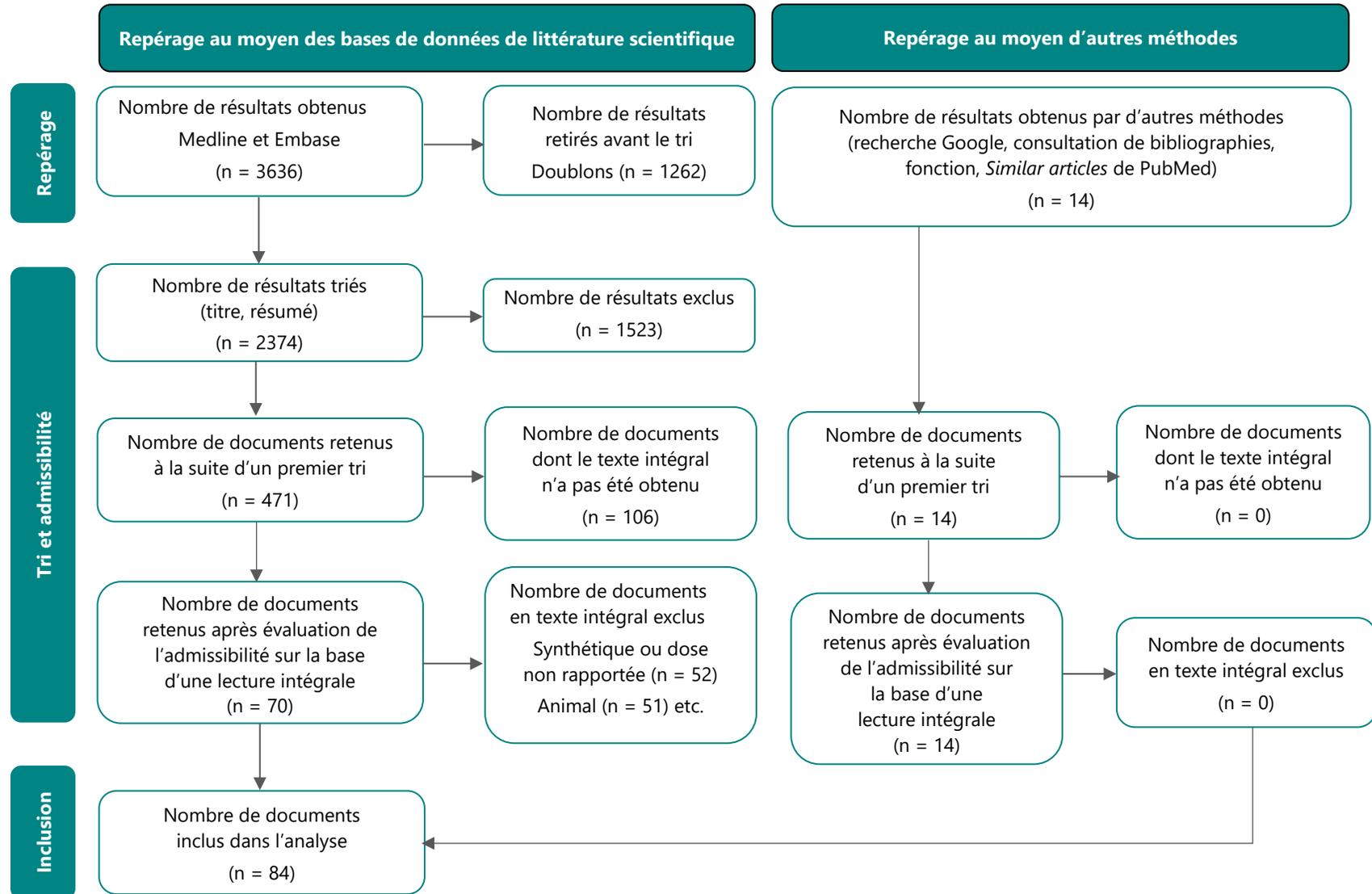
- Itin C, Barasch D, Domb AJ, Hoffman A (2020) Prolonged oral transmucosal delivery of highly lipophilic drug cannabidiol. *Int J Pharm* 581:119276. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119276>
- Jiang R, Yamaori S, Takeda S, *et al.* (2011) Identification of cytochrome P450 enzymes responsible for metabolism of cannabidiol by human liver microsomes. *Life Sci* 89:165–170. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2011.05.018>
- Juckel G, Roser P, Nadulski T, *et al.* (2007) Acute effects of Δ 9-tetrahydrocannabinol and standardized cannabis extract on the auditory evoked mismatch negativity. *Schizophr Res* 97:109–117. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.08.015>
- Karschner EL, Darwin WD, Goodwin RS, *et al.* (2011) Plasma cannabinoid pharmacokinetics following controlled oral DELTA 9-tetrahydrocannabinol and oromucosal cannabis extract administration. *Clin Chem* 57:66–75. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.152439>
- Klein C, Karanges E, Spiro A, *et al.* (2011) Cannabidiol potentiates Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC) behavioural effects and alters THC pharmacokinetics during acute and chronic treatment in adolescent rats. *Psychopharmacology* (Berl) 218:443–457. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2342-0>
- Knaub K, Sartorius T, Dharsono T, *et al.* (2019) A Novel Self-Emulsifying Drug Delivery System (SEDDS) based on VESIsorb formulation technology improving the oral bioavailability of cannabidiol in healthy subjects. *Mol Basel Switz* 24 : <https://doi.org/10.3390/molecules24162967>
- Laprairie RB, Bagher AM, Kelly MEM, Denovan-Wright EM (2015) Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. *Br J Pharmacol* 172:4790–4805. <https://doi.org/10.1111/bph.13250>
- Lim SY, Sharan S, Woo S (2020) Model-based analysis of cannabidiol dose-exposure relationship and bioavailability. *Pharmacotherapy*. <https://doi.org/10.1002/phar.2377>
- Liu Y, Sprando RL (2022) Physiologically based pharmacokinetic modeling and simulation of cannabinoids in human plasma and tissues. *J Appl Toxicol* 43:589–598. <https://doi.org/10.1002/jat.4409>
- Liu Z, Galettis P, Broyd SJ, *et al.* (2019) Model-based analysis on systemic availability of coadministered cannabinoids after controlled vaporised administration. *Intern Med J*. <https://doi.org/10.1111/imj.14415>
- Lucas CJ, Galettis P, Schneider J (2018) The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *Br J Clin Pharmacol* 84:2477–2482. <https://doi.org/10.1111/bcp.13710>
- MacNair L, Kulpa J, Hill ML, *et al.* (2023) Sex differences in the pharmacokinetics of cannabidiol and metabolites following oral administration of a cannabidiol-dominant cannabis oil in healthy adults. *Cannabis Cannabinoid Res*. <https://doi.org/10.1089/can.2022.0345>
- Mazur A, Lichti CF, Prather PL, *et al.* (2009) Characterization of human hepatic and extrahepatic UDP-Glucuronosyltransferase enzymes involved in the metabolism of classic cannabinoids. *Drug Metab Dispos* 37:1496–1504. <https://doi.org/10.1124/dmd.109.026898>
- McGilveray IJ (2005) Pharmacokinetics of cannabinoids. *Pain Res Manag* 10:15A–22A. <https://doi.org/10.1155/2005/242516>
- McPartland JM, Russo EB (2014) Non-phytocannabinoid constituents of cannabis and herbal synergy. *Handb Cannabis* 280–295

- Millar SA, Stone NL, Yates AS, O'Sullivan SE (2018) A systematic review on the pharmacokinetics of cannabidiol in humans. *Front Pharmacol* 9:1365. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01365>
- Moazen-Zadeh E, Chisholm A, Bachi K, Hurd YL (2023) Pharmacokinetics of Cannabidiol: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *Cannabis Cannabinoid Res*. <https://doi.org/10.1089/can.2023.0025>
- Morgan CJA, Schafer G, Freeman TP, Curran HV (2010) Impact of cannabidiol on the acute memory and psychotomimetic effects of smoked cannabis : naturalistic study. *Br J Psychiatry* 197:285–290. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.110.077503>
- Nadulski T, Pragst F, Weinberg G, *et al.* (2005a) Randomized, double-blind, placebo-controlled study about the effects of cannabidiol (CBD) on the pharmacokinetics of Delta9-tetrahydrocannabinol (THC) after oral application of THC versus standardized cannabis extract. *Ther Drug Monit* 27:799–810
- Nadulski T, Sporkert F, Schnelle M, *et al.* (2005b) 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. *J Anal Toxicol* 29:782–789. <https://doi.org/10.1093/jat/29.8.782>
- Narimatsu S, Watanabe K, Yamamoto I, Yoshimura H (1991) Sex difference in the oxidative metabolism of Δ 9-tetrahydrocannabinol in the rat. *Biochem Pharmacol* 41:1187–1194. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(91\)90657-Q](https://doi.org/10.1016/0006-2952(91)90657-Q)
- Nasrin S, Watson CJW, Perez-Paramo YX, Lazarus P (2021) Cannabinoid metabolites as inhibitors of major hepatic CYP450 Enzymes, with implications for cannabis-drug interactions. *Drug Metab Dispos* 49:1070–1080. <https://doi.org/10.1124/DMD.121.000442>
- Newmeyer MN, Swortwood M.J., Barnes A.J., *et al.* (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. *Clin Chem* 62:1579–1592. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.263475>
- Ohlsson A., Lindgren J.-E., Andersson S. (1986) Single-dose kinetics of deuterium-labelled cannabidiol in man after smoking and intravenous administration. *Biomed Mass Spectrom* 13:77–83
- O'Sullivan SE, Jensen SS, Kolli AR, *et al.* (2024) Strategies to Improve cannabidiol bioavailability and drug delivery. *Pharmaceuticals* 17:244. <https://doi.org/10.3390/ph17020244>
- Patilea-Vrana GI, Unadkat JD (2019) Quantifying Hepatic Enzyme Kinetics of (-)- Δ 9-Tetrahydrocannabinol (THC) and Its Psychoactive Metabolite, 11-OH-THC, through In Vitro Modeling. *Drug Metab Dispos* 47:743–752. <https://doi.org/10.1124/dmd.119.086470>
- Perkins D, Butler J, Ong K, *et al.* (2020) A Phase 1, randomised, placebo-controlled, dose escalation study to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of cannabidiol in fed healthy volunteers. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 45:575–586. <https://doi.org/10.1007/s13318-020-00624-6>
- Pettersen S, Oiestad AML, Rogde S, *et al.* (2021) Distribution of tetrahydrocannabinol and cannabidiol in several different postmortem matrices. *Forensic Sci Int* 329:111082. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2021.111082>
- Qian Y, Gurley BJ, Markowitz JS (2019) The potential for pharmacokinetic interactions between cannabis products and conventional medications. *J Clin Psychopharmacol* 39:462–471

- Rabgay K, Waranuch N, Chaiyakunapruk N, *et al.* (2020) The effects of cannabis, cannabinoids, and their administration routes on pain control efficacy and safety : a systematic review and network meta-analysis. *J Am Pharm Assoc* 60:225-234.e6. <https://doi.org/10.1016/j.japh.2019.07.015>
- Roser P, Juckel G, Rentzsch J, *et al.* (2008) Effects of acute oral Δ 9-tetrahydrocannabinol and standardized cannabis extract on the auditory P300 event-related potential in healthy volunteers. *Eur Neuropsychopharmacol* 18:569-577. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2008.04.008>
- Schoedel KA, Szeto I, Setnik B, *et al.* (2018) Abuse potential assessment of cannabidiol (CBD) in recreational polydrug users: A randomized, double-blind, controlled trial. *Epilepsy Behav* 88:162-171. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.07.027>
- Schultz HB, Hosseini A, McLachlan AJ, Reuter SE (2022) Population pharmacokinetics of oral-based administration of cannabidiol in healthy adults : implications for drug development. *Cannabis Cannabinoid Res.* <https://doi.org/10.1089/can.2021.0202>
- Sholler DJ, Spindle TR, Cone EJ, *et al.* (2022) Urinary Pharmacokinetic Profile of Cannabidiol (CBD), 9-Tetrahydrocannabinol (THC) and Their Metabolites following Oral and Vaporized CBD and Vaporized CBD-Dominant Cannabis Administration. *J Anal Toxicol* 46:494-503. <https://doi.org/10.1093/jat/bkab059>
- Silmore LH, Willmer AR, Capparelli EV, Rosania GR (2021) Food effects on the formulation, dosing, and administration of Cannabidiol (CBD) in humans : a systematic review of clinical studies. *Pharmacotherapy.* <https://doi.org/10.1002/phar.2512>
- Silveira MM, Adams WK, Morena M, *et al.* (2017) Δ 9-Tetrahydrocannabinol decreases willingness to exert cognitive effort in male rats. *J Psychiatry Neurosci* 42:131-138. <https://doi.org/10.1503/jpn.150363>
- Soldin OP, Mattison DR (2009) Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* 48:143-157. <https://doi.org/10.2165/00003088-200948030-00001>
- Solowij N, Broyd S, Greenwood L, *et al.* (2019) A randomised controlled trial of vaporised Δ 9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol alone and in combination in frequent and infrequent cannabis users : acute intoxication effects. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 269:17-35. <https://doi.org/10.1007/s00406-019-00978-2>
- Spindle TR, Cone EJ, Goffi E, *et al.* (2020a) Pharmacodynamic effects of vaporized and oral cannabidiol (CBD) and vaporized CBD-dominant cannabis in infrequent cannabis users. *Drug Alcohol Depend* 107937. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.107937>
- Spindle TR, Cone EJ, Kuntz D, *et al.* (2020b) Urinary pharmacokinetic profile of cannabinoids following administration of vaporized and oral cannabidiol and vaporized CBD-Dominant Cannabis. *J Anal Toxicol* 44:109-125. <https://doi.org/10.1093/jat/bkz080>
- Stott C, White L, Wright S, *et al.* (2013a) A Phase I, open-label, randomized, crossover study in three parallel groups to evaluate the effect of Rifampicin, Ketoconazole, and Omeprazole on the pharmacokinetics of THC/CBD oromucosal spray in healthy volunteers. *SpringerPlus* 2:236. <https://doi.org/10.1186/2193-1801-2-236>
- Stott CG, White L, Wright S, *et al.* (2013b) A phase i study to assess the single and multiple dose pharmacokinetics of THC/CBD oromucosal spray. *Eur J Clin Pharmacol* 69:1135-1147. <https://doi.org/10.1007/s00228-012-1441-0>

- Stott CG, White L, Wright S, *et al.* (2013c) A phase I study to assess the effect of food on the single dose bioavailability of the THC/CBD oromucosal spray. *Eur J Clin Pharmacol* 69:825–834. <https://doi.org/10.1007/s00228-012-1393-4>
- Taylor L, Crockett J, Tayo B, Morrison G (2019) A Phase 1, Open-Label, Parallel-group, single-dose trial of the pharmacokinetics and safety of Cannabidiol (CBD) in Subjects With Mild to Severe Hepatic Impairment. *J Clin Pharmacol* 59:1110–1119. <https://doi.org/10.1002/jcph.1412>
- Taylor L, Gidal B, Blakey G, *et al.* (2018) A Phase I, Randomized, Double-blind, placebo-controlled, single ascending dose, multiple dose, and food effect trial of the safety, tolerability and pharmacokinetics of highly purified cannabidiol in healthy subjects. *CNS Drugs* 32:1053–1067. <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0578-5>
- Tayo B, Taylor L, Sahebkar F, Morrison G (2020) A Phase I, Open-label, parallel-group, single-dose trial of the pharmacokinetics, safety, and tolerability of cannabidiol in subjects with mild to severe renal impairment. *Clin Pharmacokinet* 59:747–755. <https://doi.org/10.1007/s40262-019-00841-6>
- Todd SM, Arnold JC (2016) Neural correlates of interactions between cannabidiol and Δ 9-tetrahydrocannabinol in mice : implications for medical cannabis. *Br J Pharmacol* 173:53–65. <https://doi.org/10.1111/bph.13333>
- Ujvary I, Hanus L (2016) Human metabolites of cannabidiol : a review on their formation, biological activity, and relevance in therapy. *Cannabis Cannabinoid Res* 1:90–101. <https://doi.org/10.1089/can.2015.0012>
- Van De Donk T, Niesters M, Kowal MA, *et al.* (2019) An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia. *Pain* 160:860–869. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001464>
- Varvel SA, Wiley JL, Yang R, *et al.* (2006) Interactions between THC and cannabidiol in mouse models of cannabinoid activity. *Psychopharmacology* (Berl) 186:226–234. <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0356-9>
- Wall ME (1976) Metabolism of cannabinoids in man. *Pharmacol Marijuana* 1:93–116
- Weaving G, Batstone GF, Jones RG (2016) Age and sex variation in serum albumin concentration: an observational study. *Ann Clin Biochem* 53:106–111
- Yeung CHT, Beers JL, Jackson KD, Edginton AN (2023) Verifying in vitro-determined enzyme contributions to cannabidiol clearance for exposure predictions in human through physiologically-based pharmacokinetic modeling. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol* 12:320–332. <https://doi.org/10.1002/psp4.12908>
- Zamarripa CA, Spindle TR, Surujunaraïn R, *et al.* (2023) Assessment of orally administered DELTA9-Tetrahydrocannabinol when coadministered with cannabidiol on DELTA9-Tetrahydrocannabinol pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy adults : a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 6:e2254752. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.54752>
- Zhang Q, Melchert PW, Markowitz JS (2024) Pharmacokinetic variability of oral cannabidiol and its major metabolites after short-term high-dose exposure in healthy subjects. *Med Cannabis Cannabinoids* 7:1–9. <https://doi.org/10.1159/000535726>

ANNEXE 1 ORGANIGRAMME DE TYPE PRISMA



ANNEXE 2 PARAMÈTRES CINÉTIQUES TELS QUE DÉCRITS DANS LES ARTICLES RÉVISÉS

Tableau 9 Paramètres cinétiques d'une exposition au CBD seul ou combiné au THC par voie intraveineuse

Parti- cipants (groupe)	Matrice	Rapport THC : CBD	Dose expo- sition	Cmax (ng/ml)			Tmax (h)			ASC (0-t) (h x ng/ml)			T _{1/2} (h)		
				THC	11-OH- THC	CBD	THC	11-OH- THC	CBD	THC	11-OH- THC	CBD	THC	11-OH- THC	CBD
Meyer <i>et al.</i>, 2018															
8	Plasma	1 : 1	1,6 mg CBD 1,6 mg THC	30	5	22	0,08	0,13	0,11	9,03 (t=t _{last} *)	5,27 (t=t _{last} *)	13,65 (t=t _{last} *)	0,36	1,3	0,4
Ohlsson <i>et al.</i>, 1986															
5H	Plasma		20 mg CBD			686 ±239			0,05			0,99 ±0,19 (t=72)			24 ±6

Tableau 10 Paramètres cinétiques à la suite d'une exposition au CBD seul par inhalation

Participants (groupe)	Voie(s) ou méthode d'administration	Matrice	Dose (dose d'exposition)	Cmax (ng/ml)			Tmax (min)			ASC (0-t) (h x ng/ml)			T _{1/2} (h)		
				CBD	7-OH-CBD	COOH-CBD	CBD	7-OH-CBD	COOH-CBD	CBD	7-OH-CBD	COOH-CBD	CBD	7-OH-CBD	COOH-CBD
Devinsky <i>et al.</i>, 2021															
11H, 1F (à jeun)	Inhalé (poudre)	Plasma	2,1 mg CBD	18,78 ±9,89		2,3 ±1,5	0,06 ±0,02		156 ±198	7,66 ± 3,75 (t=t _{last} *)		18,11 ±10,10 (t=t _{last} *)			
Bergeria <i>et al.</i>, 2022															
9H, 9F (nourri)	Vaporisé (10,5 % CBD)	Sang	100 mg CBD	104,6 (19-312)			0,0 (0,0-0,0)								
Solowij <i>et al.</i>, 2019															
14 H, 4F (FO, nourri) 17H, 1F (FF, nourri)	Vaporisé (10 % CBD)	Plasma	400 mg CBD	525,9 (114–2783)											
Spindle <i>et al.</i>, 2020a															
9H (nourri)	Vaporisé (10 min <i>ad lib</i>) 10,5 % CBD	Sang	100 mg CBD	125,4			~1								
9F (nourri)	Vaporisé (10 min <i>ad lib</i>)	Sang	100 mg CBD	83,7			~1								
Spindle <i>et al.</i>, 2020b															
3H, 3F (nourri)	Vaporisé (10 min <i>ad lib</i>) 10,5 % CBD	Urine	100 mg CBD	260,5			0,75								
Sholler <i>et al.</i>, 2022															
9H, 9F (nourri)	Vaporisé	Urine	100 mg CBD	239,95 ± 240,37	677,4 ± 596,37	29,39 ± 19,17	1,28 ± 1,13	1,75 ± 0,91	7,17 ± 5,95				7,27 ± 7,73	11,82 ± 6,3	29,63 ± 24,49

Tableau 11 Paramètres cinétiques à la suite d'une exposition au CBD seul par voie orale

Participants (groupe)	Mode (type de produit)	Matrice	Dose (dose d'exposition)	C _{max} (ng/ml)			T _{max} (h)			ASC (0-t) (h x ng/ml)			T _{1/2} (h)		
				CBD	7-OH-CBD	COOH-CBD	CBD	7-OH-CBD	COOH-CBD	CBD	7-OH-CBD	COOH-CBD	CBD	7-OH-CBD	COOH-CBD
Abbotts <i>et al.</i>, 2022															
14 (à jeun)	Ingéré (Formulation n 725 à base d'eau)	Plasma	30 mg de CBD	1,8 ±1,5	2,73 1,64±	53,8 ±22,9	0,64 ±0,42	0,93 ±0,34	1,86 ±0,53	2,9 ±1,75 (t=4) 5,02 ±3,7 (t=∞)	5,73 ±2,9 (t=4) 8,85 ±3,45 (t=∞)	157,62 ±71,05 (t=4)	2,22 ±0,45	1,83 ±0,42	4,71 ±0,44
14 (nourri)	Ingéré (Formulation n 725 à base d'eau)	Plasma	30 mg de CBD	2,9 ±1,3			1,89 ±1,18			6,61 ±2,78 (t=4)			4,14 ±5,08		-
14 (à jeun)	Ingéré (Formulation n088 à base d'huile)	Plasma	30 mg de CBD	0,5 ±0,2	0,62 ±0,38	15,6 ±9,1	1,94 ±1,27	1,84 ±0,97	2,93 ±0,83	1,05 ±0,5 (t=4)	1,48 ±0,88 (t=4)	38,08 ±22,68 (t=4)	4,68 ±2,36	6,15 ±6,8	-
14 (à jeun)	Ingéré (Formulation n126 à base d'eau)	Plasma	30 mg de CBD	3,1 ±2,1	4,89 ±3,78	86,7 ±58,2	0,59 ±0,23	1 ±0,7	1,55 ±0,66	4,54 ±2,93 (t=4) 6,42 ±3,77 (t=∞)	8,73 ±5,83 (t=4) 9,97 ±6,53 (t=∞)	248,46 ±172,57 (t=4)	2,85 ±2,15	1,8 ±0,64	6,81 ±4,87
14 (à jeun)	Ingéré (Formulation n 213 à base d'eau)	Plasma	30 mg de CBD	2,2 ±2	3,14 ±1,82	59,3 ±29,8	0,86 ±0,4	0,98 ±0,33	1,86 ±0,53	3,48 ±2,52 (t=4) 6,12 ±3,62 (t=∞)	6,34 ±3,48 (t=4) 9,73 ±3,48 (t=∞)	170,56 ±90,4 (t=4)	2,34 ±1,61	2,21 ±1,26	6,43 ±2,5
14 (à jeun)	Ingéré (Formulation 625, poudre pure de CBD)	Plasma	30 mg de CBD	0,4 ±0,6	0,71 ±1,45	12,2 ±11,8	2,16 ±1,49	2,62 ±1,12	3,5 ±0,76	0,77 ±0,99 (t=4)	1,35 ±2,2 (t=4)	29,06 ±31,79 (t=4)	7,38 ±7,52	2,73 ±0,96	-

Tableau 11 Paramètres cinétiques à la suite d'une exposition au CBD seul par voie orale (suite)

Participants (groupe)	Mode (type de produit)	Matrice	Dose (dose d'exposition)	Cmax (ng/ml)			Tmax (h)			ASC (0-t) (h x ng/ml)			T _{1/2} (h)		
				CBD	7-OH-CBD	COOH-CBD	CBD	7-OH-CBD	COOH-CBD	CBD	7-OH-CBD	COOH-CBD	CBD	7-OH-CBD	COOH-CBD
Atsmon <i>et al.</i>, 2018b															
14H (nourri)	Ingéré (Capsule PT L101)	Plasma	10 mg CBD	3,2 (1,2)			3 (2-4)			10,31 ± 4,1 (t=∞)			3(2,6)		
14H (nourri)	Ingéré (Capsule PT L101)	Plasma	100 mg CBD	47,4 (20,1)			3,5 (1,5-5)			153,04 ± 34,7 (t=∞)			3,6 (0,3)		
Bergeria <i>et al.</i>, 2022															
3H, 3F (nourri)	Ingéré (Capsule)	Sang	100 mg CBD	17,8 (2-50)		36,1 (2-159)	2,5 (1,0-4,0)		6 (1-9)						
3H, 3F (nourri)	Ingéré (Sirop)	Sang	100 mg CBD	2,8 (0-7)		62,2 (12-189)	3,2 (1-4)		9,3 (3-34)						
3H, 3F (nourri)	Ingéré (Epidiolex)	Sang	100 mg CBD	20,5 (8-37)		249 (81-624)	3,3 (1-5)		4,3 (3-6)						
3H, 3F (à jeun)	Ingéré (Sirop)	Sang	100 mg CBD	~0,3			~3								
Batinic <i>et al.</i>, 2023															
27F, 35H	Ingéré (DehydraTE CH2.0 CBD)	Plasma	225-300 mg CBD par jour; 2,5 semaines	23,81 (10,53-329,88)	13,15 (2,72-127,3)	837,1 (195,7-5415,2)									
27F, 35H	Ingéré (DehydraTEC H2.0 CBD)	Plasma	375 mg-450 mg par jour; 2,5 semaines	47,1 (18,36-149,97)	30,01 (6,4-109,93)	1589,7 (575,7-9300,9)									

Tableau 11 Paramètres cinétiques à la suite d'une exposition au CBD seul par voie orale (suite)

Participants (groupe)	Mode (type de produit)	Matrice	Dose (dose d'exposition)	Cmax (ng/ml)			Tmax (h)			ASC (0-t) (h x ng/ml)			T _{1/2} (h)		
				CBD	7-OH-CBD	COOH-CBD	CBD	7-OH-CBD	COOH-CBD	CBD	7-OH-CBD	COOH-CBD	CBD	7-OH-CBD	COOH-CBD
Birnbaum <i>et al.</i>, 2019															
2F, 6H (patients souffrant d'épilepsie) (nourri)	Ingéré (Capsule)	Plasma	100 mg	45 ± 3			2,4 ± 2			257 ± 160 (t=∞)			24,3 ± 8,9		
2F, 6H (patients souffrant d'épilepsie) (à jeun)	Ingéré (Capsule)	Plasma	100 mg	3 ± 1			3,2 ± 1,2			53 ± 26 (t=∞)			38,9 ± 19		
Hosseini <i>et al.</i>, 2021															
11H, 1F (à jeun)	Oromucosale/sublinguale	Plasma	25 mg CBD	9,1 ± 6,7			4,5 ± 2,2			33,5 ± 13,9 (t=∞)					
11H, 1F (à jeun)	Oromucosale/sublinguale	Plasma	50 mg CBD	15 ± 8,9			4,1 ± 2			71,0 ± 1,8 (t=∞)					
11H, 1F (à jeun)	Ingéré (huile)	Plasma	50 mg CBD	14 ± 9,3			5,2 ± 1,8			73,8 ± 35,2 (t=∞)					

Tableau 11 Paramètres cinétiques à la suite d'une exposition au CBD seul par voie orale (suite)

Participants (groupe)	Mode (type de produit)	Matrice	Dose (dose d'exposition)	Cmax (ng/ml)			Tmax (h)			ASC (0-t) (h x ng/ml)			T _{1/2} (h)		
				CBD	7-OH-CBD	COOH-CBD	CBD	7-OH-CBD	COOH-CBD	CBD	7-OH-CBD	COOH-CBD	CBD	7-OH-CBD	COOH-CBD
Williams <i>et al.</i>, 2021															
9H, 6F (à jeun)	Ingéré (solution à base huile – 178)	Plasma	30 mg CBD	2,20 ± 1,88			3,29 ± 0,61			4,58 ± 3,88 (t=4)			-		
9H, 6F (à jeun)	Ingéré (solution à base eau-203)	Plasma	30 mg CBD	1,29 ± 1,93			3,39 ± 0,65			2,3 ± 2,77 (t=4)			-		
Williams <i>et al.</i>, 2021															
9H, 6F (à jeun)	Ingéré (solution à base huile-340)	Plasma	30 mg CBD	3,54 ± 1,65			1,28 ± 0,62			7,81 ± 3,91 (t=4) 13,81 ± 8,2 (t=∞)			2,20 ± 1,14		
9H, 6F (à jeun)	Ingéré (solution à base huile-472)	Plasma	30 mg CBD	2,88 ± 2,48			1,53 ± 1,02			6,32 ± 4,57 (t=4) 9,96 ± 8,11 (t=∞)			5,18 ± 7,07		
9H, 6F (à jeun)	Ingéré (solution à base huile-707)	Plasma	30 mg CBD	5,57 ± 3,32			0,70 ± 0,23			9,12 ± 5,21 (t=4) 10,77 ± 5,71 (t=∞)			1,42 ± 0,52		

Tableau 11 Paramètres cinétiques à la suite d'une exposition au CBD seul par voie orale (suite)

Participants (groupe)	Mode (type de produit)	Matrice	Dose (dose d'exposition)	Cmax (ng/ml)			Tmax (h)			ASC (0-t) (h x ng/ml)			T _{1/2} (h)		
				CBD	7-OH-CBD	COOH-CBD	CBD	7-OH-CBD	COOH-CBD	CBD	7-OH-CBD	COOH-CBD	CBD	7-OH-CBD	COOH-CBD
Crocket <i>et al.</i>, 2020															
12H, 17F (à jeun)	Ingéré (Epidiolex)	Plasma	750 mg CBD	187 (52,2)	1310 (62,8)	1903 (55,2)	4 (2-5)	3 (2-5)	4 (3-12)	1190 (48,9) (t=∞)	1042 (58,6) (t=∞)	59 272 (63,2) (t=∞)	39,7 (36,0)	20,2 (31,0)	25,0 (29,2)
9H, 6F (nourri, repas riche en matières grasses)	Ingéré (Epidiolex)	Plasma	750 mg CBD	1050 (56,0)	2790 (39,9)	2919 (39,9)	3 (1,5-6)	2 (1,5-5)	5 (3-10)	4870 (46,8) (t=∞)	2074 (48,3) (t=∞)	105 116 (54,7) (t=∞)	41,3 (16,6)	19,3 (22,9)	25,6 (23,3)
3H, 11F (nourri, repas faible en matières grasses)	Ingéré (Epidiolex)	Plasma	750 mg CBD	722 (41,8)	2800 (44,2)	2978 (42,5)	4,51 (2-10)	4 (2-5)	5 (4-16)	3394 (35,0) (t=∞)	2074 (43,0) (t=∞)	95 677 (49,0) (t=∞)	39,4 (24,3)	20,1 (20,4)	23,2 (22,2)
Crocket <i>et al.</i>, 2020															
6H, 9F (nourri, lait)	Ingéré (Epidiolex)	Plasma	750 mg CBD	527 (51,2)	180 (59,1)	2424 (62,1)	5 (1,5-12)	5 (1,5-12)	5 (3-24)	2588 (40,6) (t=∞)	1518 (58,7) (t=∞)	84 510 (69,5) (t=∞)	36,5 (21,4)	17,9 (25,7)	23,9 (18,2)
6H, 9F (nourri, alcool)	Ingéré (Epidiolex)	Plasma	750 mg CBD	354 (59,9)	216 (65,0)	831 (84,9)	5 (3-10)	5 (3-10)	14 (4-24)	1782 (57,8) (t=∞)	1504 (52,5) (t=∞)	44 683 (76,7) (t=∞)	34,0 (22,4)	19,4 (26,3)	28,0 (25,6)
Hobbs <i>et al.</i>, 2020															
2H, 3F (à jeun)	Ingéré (capsule de CBD hydro-soluble)	Plasma	30 mg CBD	2,82			0,9			6,8 (t=6) 7,9 (t=∞)			2,54		
2H, 3F (à jeun)	Ingéré (capsule de CBD liposoluble)	Plasma	30 mg CBD	0,65			1,5			1,5 (t=6) 1,64 (t=∞)			2,3		

Tableau 11 Paramètres cinétiques à la suite d'une exposition au CBD seul par voie orale (suite)

Participants (groupe)	Mode (type de produit)	Matrice	Dose (dose d'exposition)	Cmax (ng/ml)			Tmax (h)			ASC (0-t) (h x ng/ml)			T _{1/2} (h)		
				CBD	7-OH-CBD	COOH-CBD	CBD	7-OH-CBD	COOH-CBD	CBD	7-OH-CBD	COOH-CBD	CBD	7-OH-CBD	COOH-CBD
Tayo et al., 2020															
5H, 3F (nourri, patients avec insuff. rénale légère)	Ingéré (Epidiolex)	Plasma	200 mg CBD	200 ±4,7	44,6 ±77	648,3 ±109,5	2,5 (1,5-5)	2,8 (1-5)	4 (2,5-6)	671 ±40,9 (t=36) 600 ±50,0 (t=∞)	327,3 ±60,2 (t=48) 381,7 ±59,6 (t=∞)	15676 ±69,2 (t=48)	15,5 (64,5)	19,8 (15,9)	-
5H, 3F (nourri, patients avec insuff. rénale modérée)	Ingéré (Epidiolex)	Plasma	200 mg CBD	172 ±85,3	70,5 ±30	578,4 ±32,9	2 (2-3)	2,3 (2-3)	2,5 (2,5-4)	530 ±74,4 (t=36) 522 ±63,6 (t=∞)	400 ±23,7 (t=48) 457,6 ±25 (t=∞)	14629 ±29,2 (t=48)	14,6 (46,6)	18,1 (26,3)	-
Tayo et al., 2020															
3H, 5F (nourri, patients avec insuff. rénale sévère)	Ingéré (Epidiolex)	Plasma	200 mg CBD	155 ±40,6	61,9 ±37,6	571,9 ±51,2	2,5 (1,5-7)	3 (2-6)	4 (2,5-9)	532 ±32,7 (t=36) 601 ±35,9 (t=∞)	448,1 ±15,5 (t=48) 520,8 ±17 (t=∞)	15420 ±37,5 (t=48)	13,1 (41,5)	19,1 (13,7)	-
3H, 5F (nourri)	Ingéré (Epidiolex)	Plasma	200 mg CBD	153 ±74,7	52,3 ±34,8	842,5 ±49,8	2,5 (2-3)	2,5 (2-4)	3 (2,5-5)	464 ±77,6 (t=36) 499 ±76,6 (t=∞)	302,3 ±22,6 (t=48) 335,1 ±20,7 (t=∞)	16301 ±33,1 (t=48)	11,2 (47,2)	16,6 (30,6)	-

Tableau 11 Paramètres cinétiques à la suite d'une exposition au CBD seul par voie orale (suite)

Participants (groupe)	Mode (type de produit)	Matrice	Dose (dose d'exposition)	Cmax (ng/ml)			Tmax (h)			ASC (0-t) (h x ng/ml)			T _{1/2} (h)		
				CBD	7-OH-CBD	COOH-CBD	CBD	7-OH-CBD	COOH-CBD	CBD	7-OH-CBD	COOH-CBD	CBD	7-OH-CBD	COOH-CBD
Moorthy <i>et al.</i>, 2019															
1 (sujet pédiatrique)	Ingéré	Plasma	10 mg CBD	~35			2,5								
Wang <i>et al.</i>, 2020															
17H, 12F (nourri; sujets pédiatriques atteints d'épilepsie)	Ingéré	Plasma	2,5-199 mg CBD	13,1 (6,8-39,3)		171,2 (99,7-363,2)	2 (2-4)						6,2 ±1,8		
Taylor <i>et al.</i>, 2019															
4H, 4F (nourri, patients avec insuffisance hépatique légère)	Ingéré (Epidiolex)	Plasma	200 mg CBD	233 (70,5)	54,9 (121)	706 (113,3)	2,8 (1,5-5)	3,5 (1,5-5)	3,5 (2,5-6)	699 ±44,2 (t=∞)	331 ±95,7 (t=∞)	14075 ±114 (t=∞)	15,7 (58,3)	14,8 (18)	21,8 (18,2)

Tableau 11 Paramètres cinétiques à la suite d'une exposition au CBD seul par voie orale (suite)

Participants (groupe)	Mode (type de produit)	Matrice	Dose (dose d'exposition)	Cmax (ng/ml)			Tmax (h)			ASC (0-t) (h x ng/ml)			T _{1/2} (h)		
				CBD	7-OH-CBD	COOH-CBD	CBD	7-OH-CBD	COOH-CBD	CBD	7-OH-CBD	COOH-CBD	CBD	7-OH-CBD	COOH-CBD
Taylor <i>et al.</i>, 2019															
5H, 3F (nourri, patients avec insuff. Hépatique modérée)	Ingéré (Epidiolex)	Plasma	200 mg CBD	354 (42,3)	76,4 (58,1)	804 (70,6)	2 (1,5-3)	2 (1,5-4)	2,8 (2,4-5)	1163 ±39,9 (t=∞)	612 ±42,1 (t=∞)	28273 ±6,8 (t=∞)	20,5 (39,2)	15,6 (25,8)	22,8 (3,13)
3H, 3F (nourri, patients avec insuff. Hépatique sévère)	Ingéré (Epidiolex)	Plasma	200 mg CBD	381 (52,2)	45,5 (45,5)	221 (51,1)	2,5 (2-5)	3,5 (2,1-5)	4 (2,5-23,2)	2439 ±29,5 (t=∞)	694 ±47,6 (t=∞)	NC	22,1 (44,9)	21,7 (21,7)	-
4H, 4F (nourri, patients sains)	Ingéré (Epidiolex)	Plasma	200 mg CBD	148 (65)	41,8 (60,2)	823 (45,6)	2,3 (1,5-5)	2,8 (1,5-6)	4,5 (2,1-5)	474 ±73,8 (t=∞)	301±4 3,8 (t=∞)	16239 ±46,4 (t=∞)	8,58 (68,4)	13,3 (19,8)	19,8 (16,2)
Schoedel <i>et al.</i>, 2018															
38 (à jeun)	Ingéré (Epidiolex)	Plasma	750 mg CBD	336,2 (46,7)	85,2 (53,4)	1458,2 (52,4)	5,11 (2,18-8,23)	4,1 (2,18-8,17)	6,2 (4,03-8,17)	1683,3 ±46,7 (t=∞)	829,8 ±44,2 (t=∞)				
39 (à jeun)	Ingéré (Epidiolex)	Plasma	1500 mg CBD	524,5 (64,9)	144,5 (63,6)	2502,6 (54,9)	6,13 (3,13-8,17)	4,1 (2,15-6,20)	6,2 (3,22-10,03)	2713 ±64,0 (t=∞)	1296,2 ±57 (t=∞)				
40 (à jeun)	Ingéré (Epidiolex)	Plasma	4500 mg CBD	426,9 (112,8)	167,6 (84,8)	2919,5 (80,7)	4,07 (2,15-12,2)	4,1 (2,15-8,17)	6,2 (4,03-12,20)	2290,3 ±104,1 (t=∞)	1621,4 ±63,7 (t=∞)				

Tableau 11 Paramètres cinétiques à la suite d'une exposition au CBD seul par voie orale (suite)

Participants (groupe)	Mode (type de produit)	Matrice	Dose (dose d'exposition)	Cmax (ng/ml)			Tmax (h)			ASC (0-t) (h x ng/ml)			T _{1/2} (h)		
				CBD	7-OH-CBD	COOH-CBD	CBD	7-OH-CBD	COOH-CBD	CBD	7-OH-CBD	COOH-CBD	CBD	7-OH-CBD	COOH-CBD
Haney <i>et al.</i>, 2016															
8 (nourri)	Ingéré (capsule)	Plasma	800 mg CBD	77,9 (1,6-271,9)			3 (2-6)								
Perkins <i>et al.</i>, 2020															
4H, 2F (nourri)	Ingéré (solution à base d'huile)	Plasma	5 mg/kg CBD (~350 mg)	296 ±173			4 ±2,19			1951 ±441 (t=∞)			70,3 ±7,2		
5H, 1F (nourri)	Ingéré (solution à base d'huile)	Plasma	10 mg/kg CBD (~700 mg)	704 ±373			3,67 ±0,82			4466 ±1689 (t=∞)			67,1 ±14,1		
5H, 1F (nourri)	Ingéré (solution à base d'huile)	Plasma	20 mg/kg CBD (~1700 mg)	1090 ±372			4,06 ±0,16			8248 ±1949 (t=∞)			68,9 ±11,1		
Patrician <i>et al.</i>, 2019															
12H (nourri)	Ingéré (capsule à base d'huile)	Plasma	45 mg CBD	16,8 ±11,2			1,88 ±0,95			37,5 ±21,7 (t=t _{last} [*])					
12H (nourri)	Ingéré (capsule à base d'huile)	Plasma	90 mg CBD	54,6 ±23,6			2,05 ±0,68			118,6 ±49,6 (t=t _{last} [*])					
12H (nourri)	Ingéré (nanoformulation)	Plasma	45 mg CBD	21,2 ±9,7			2,16 ±0,93			47,7 ±21,7 (t=t _{last} [*])					
12H (nourri)	Ingéré (nanoformulation)	Plasma	90 mg CBD	77,6 ±40,6			1,83 ±0,68			181,1 ±105,4 (t=t _{last} [*])					

Tableau 11 Paramètres cinétiques à la suite d'une exposition au CBD seul par voie orale (suite)

Participants (groupe)	Mode (type de produit)	Matrice	Dose (dose d'exposition)	Cmax (ng/ml)			Tmax (h)			ASC (0-t) (h x ng/ml)			T _{1/2} (h)		
				CBD	7-OH-CBD	COOH-CBD	CBD	7-OH-CBD	COOH-CBD	CBD	7-OH-CBD	COOH-CBD	CBD	7-OH-CBD	COOH-CBD
Martin-Santos <i>et al.</i>, 2012															
16H (nourri)	Ingéré	Sang	600 mg CBD	3,4 ±6,42			3								
Guy et Flint 2004															
3H, 3F (à jeun)	Oromucosale (goutte sublinguale)	Plasma	20 mg CBD	2,05 ±0,92			2,16 (1-4)								
Devinsky <i>et al.</i>, 2018															
5H, 5F (patients de 4 à 10 ans, atteints épilepsie, médicaments, nourri)	Ingéré (solution)	Plasma	5 mg/kg CBD (~70-250mg) 140 mg	37,6 ±53,7		157 ±151	2,5								
3H, 5F (patients de 4 à 10 ans, atteints épilepsie, médicaments, nourri)	Ingéré (solution)	Plasma	10 mg/kg CBD (~140 mg à 500 mg) 300 mg	34,4 ±32,1		207 ±236	2,5								
3H, 6F (patients de 4 à 10 ans, atteints épilepsie, médicaments, nourri)	Ingéré (solution)	Plasma	20 mg/kg CBD (~250 mg à 1000 mg) 600 mg	29,3 ±28,5		159 ±171	2,5								

Tableau 11 Paramètres cinétiques à la suite d'une exposition au CBD seul par voie orale (suite)

Participants (groupe)	Mode (type de produit)	Matrice	Dose (dose d'exposition)	Cmax (ng/ml)			Tmax (h)			ASC (0-t) (h x ng/ml)			T _{1/2} (h)		
				CBD	7-OH-CBD	COOH-CBD	CBD	7-OH-CBD	COOH-CBD	CBD	7-OH-CBD	COOH-CBD	CBD	7-OH-CBD	COOH-CBD
Devinsky <i>et al.</i>, 2021															
9H, 2F (à jeun)	Ingéré (Epidiolex)	Plasma	50 mg CBD	6,3 ±3,73		161 ±83,6	2 ±2,14		3,2 ±3,2	20 (t=t _{last} [*])		1202,7 ± 605,6 (t=t _{last} [*])			
Knaub <i>et al.</i>, 2019															
8H, 8F (à jeun)	Ingéré (capsule à base d'huile, MCT-CBD)	Plasma	25 mg CBD	3 (1,6-4,5)			3 (2-5)			9,5 (5,73-13,3) (t=8) 19,2 (13-25,4) (t=24)					
8H (à jeun)	Ingéré (capsule à base d'huile, MCT-CBD)	Plasma	25 mg CBD	1,9 (0,9-2,9)			4 (2-5)			5,5 (3,9-7,2) (t=8) 15,1 (4,5-25,7) (t=24)					
8F (à jeun)	Ingéré (capsule à base d'huile, MCT-CBD)	Plasma	25 mg CBD	4,2 (1,2-7,1)			2,5 (2-3)			13,5 (6,6-20,4) (t=8) 23,3 (15,4-31,3) (t=24)					
8H, 8F (à jeun)	Ingéré (capsule, nano SEDDS-CBD)	Plasma	25 mg CBD	13,5 (7,9-19,1)			1 (1-1)			27,2 (18,7-35,6) (t=8) 32,6 (23,2-42,1) (t=24)					

Tableau 11 Paramètres cinétiques à la suite d'une exposition au CBD seul par voie orale (suite)

Participants (groupe)	Mode (type de produit)	Matrice	Dose (dose d'exposition)	Cmax (ng/ml)			Tmax (h)			ASC (0-t) (h x ng/ml)			T _{1/2} (h)		
				CBD	7-OH-CBD	COOH-CBD	CBD	7-OH-CBD	COOH-CBD	CBD	7-OH-CBD	COOH-CBD	CBD	7-OH-CBD	COOH-CBD
Knaub <i>et al.</i>, 2019															
8H, 8F (à jeun)	Ingéré (capsule, nano SEDDS-CBD)	Plasma	25 mg CBD	13,5 (7,9-19,1)			1 (1-1)				27,2 (18,7-35,6) (t=8) 32,6 (23,2-42,1) (t=24)				
8H (à jeun)	Ingéré (capsule, nano SEDDS-CBD)	Plasma	25 mg CBD	13,7 (2,8-24,7)			1 (0,5-1)				24,9 (8,1-41,7) (t=8) 28,9 (10,7-47,2) (t=24)				
8F (à jeun)	Ingéré (capsule, nano SEDDS-CBD)	Plasma	25 mg CBD	13,3 (6,7-19,9)			1 (1-1,8)				29,4 (20,1-38,8) (t=8) 36,3 (25,6-47,1) (t=24)				
Taylor <i>et al.</i>, 2018															
1H, 5F (à jeun)	Ingéré (Epidiolex)	Plasma	1500 mg CBD	292,4 (87,9)	238,7 (84)	3060 (62,4)	4 (3-5)	3,50 (2,5-4)	4 (4-5)	1618 (74,6) (t=∞)	1826 (74,6) (t=∞)	75,87 (95,1) (t=∞)	14,43 (36,1)	18,7 (11,4)	25,98 (26,5)
3H, 3F (à jeun)	Ingéré (Epidiolex)	Plasma	3000 mg CBD	533,0 (35,1)	332,2 (30,2)	3557 (34,7)	5 (3-5)	4,50 (3-5)	5 (4-5)	2802 (35,5) (t=∞)	2143 (23,2) (t=∞)	90,82 (47,5) (t=∞)	14,39 (14,9)	15,42 (32,5)	23,88 (40,5)
6F (à jeun)	Ingéré (Epidiolex)	Plasma	4500 mg CBD	722,1 (52,3)	404,8 (37,3)	5120 (19,7)	5 (5-5)	5 (4-5)	5 (4-8)	3426 (48,3) (t=∞)	3039 (42,2) (t=∞)	132,73 (51,1) (t=∞)	16,61 (18,7)	14,89 (22,4)	25,18 (25,3)

Tableau 11 Paramètres cinétiques à la suite d'une exposition au CBD seul par voie orale (suite)

Participants (groupe)	Mode (type de produit)	Matrice	Dose (dose d'exposition)	Cmax (ng/ml)			Tmax (h)			ASC (0-t) (h x ng/ml)			T _{1/2} (h)		
				CBD	7-OH-CBD	COOH-CBD	CBD	7-OH-CBD	COOH-CBD	CBD	7-OH-CBD	COOH-CBD	CBD	7-OH-CBD	COOH-CBD
Taylor <i>et al.</i>, 2018															
2H, 4F (à jeun)	Ingéré (Epidiolex)	Plasma	6000 mg CBD	782 (83)	515,8 (42,3)	4591 (44,3)	5 (3-5)	5 (3-5)	5,01 (4-8)	3900 (79,3) (t=∞)	3531 (63,1) (t=∞)	113,03 (42,3) (t=∞)	15,42 (29)	14,46 (23,1)	30,24 (52,7)
4H, 8F (à jeun)	Ingéré (Epidiolex)	Plasma	1500 mg CBD	335,4 (81,3)	135,2 (54,7)	2426 (61)	3,5 (2,5-5)	2,75 (1,5-5)	4 (3-5)	2198 (48,2) (t=∞)	1051 (37,0) (t=∞)	65,5 (54,2) (t=∞)	30,33 (28,5)	18,74 (18,7)	23,51 (26)
4H, 8F (nourri)	Ingéré (Epidiolex)	Plasma	1500 mg CBD	1628 (51,4)	393,1 (35,8)	5044 (33,8)	3 (1,5-5)	3 (1,5-5)	5 (3-6)	8669 (33,9) (t=∞)	3467 (32,5) (t=∞)	154,16 (34,1) (t=∞)	24,4 (16)	15,88 (17,8)	21,2 (20,9)
Crippa <i>et al.</i>, 2022															
15H (nourri)	Ingéré (capsule-extrait dans huile)	Plasma	150 mg CBD	82,6			2								
15H (nourri)	Ingéré (capsule - poudre)	Plasma	150 mg CBD	20,7			2,7								
Sholler <i>et al.</i>, 2022															
9H, 9F (nourri)	Ingéré (Epidiolex)	Urine	100 mg CBD	1273,8 ± 1168,1	5849,1 ± 3588,1	324,75 ± 113,18	4,33 ± 0,52	4,5 ± 0,55	13 ± 7,7				10,78 ± 2,48	13,36 ± 5,52	24,6 ± 8,9
9H, 9F (nourri)	Ingéré (capsule)	Urine	100 mg CBD	776,2 ± 1069,6	3588,2 ± 3753,7	75,07 ± 55,64	5,33 ± 3,01	5,5 ± 2,95	15,33 ± 8,21				11,16 ± 5,72	11,74 ± 4,41	82,03 ± 108,94
9H, 9F (nourri)	Ingéré (sirop)	Urine	100 mg CBD	150,57 ± 77,8	1075 ± 999,2	79,93 ± 86,79	4,33 ± 1,75	4 ± 1,1	15,17 ± 12,84				11,39 ± 7,78	19,06 ± 15,58	48,96 ± 58,98
9H, 9F (à jeun)	Ingéré (sirop)	Urine	100 mg CBD	167,88 ± 212,62	605,38 ± 578,48	32,58 ± 22,04	4 ± 1,1	4 ± 1,1	16,33 ± 18,6				35,24 ± 23,69	49,84 ± 45,43	105,45 ± 84,64

Tableau 12 Paramètres cinétiques à la suite d'une exposition combinée au THC et au CBD par voie d'inhalation

Participants (groupe)	Voie(s)	Matrice	Rapport THC : CBD	Dose	Cmax (ng/ml)			Tmax (h)			ASC (0-t) (h x ng/ml)			T1/2 (h)		
					THC	11-OH-THC	CBD	THC	Participants (groupe)	Voie (s)	Matrice	Rapport THC : CBD	Dose	Cmax (ng/ml)	Tmax (h)	ASC (0-t) (h x ng/ml)
Arkell <i>et al.</i>, 2019																
11H, 3F (FO, à jeun)	Vaporisé (11 % THC; <1 % CBD)	Plasma	10 : 1	13,75 mg THC	34	5	0	0,17	0,17	0,17	42,51 (t=3)	3,29 (t=3)				
11H, 3F (FO, à jeun)	Vaporisé (11 % THC; <11 % CBD)	Plasma	1 : 1	13,75 mg THC 13,75 mg CBD	42,6	5	62	0,17	0,17	0,17	51,37 (t=3)	4 (t=3)				
Arkell <i>et al.</i>, 2020																
10H, 16F (FO, nourri)	Vaporisé (22 % THC; <1 % CBD)	Plasma	20 : 1	13,75 mg THC	~ 19	~ 2,6	0	0	0	0						
10H, 16F (FO, nourri)	Vaporisé (11 % THC; 11 % CBD)	Plasma	1 : 1	13,75 mg THC 13,75 mg CBD	~ 21	~ 3	~ 13	0	0	0						
10H, 16F (FO, nourri)	Vaporisé (9 % CBD; <1 % THC)	Plasma	1 : 10	13,75 mg CBD	~ 1	~ 0,4	~ 17	0	0	0						
Arkell <i>et al.</i>, 2022 (données Arkell <i>et al.</i> 2019, 2020)																
21H (FO)	Vaporisé	Plasma	20 : 1	13,75 mg THC	~26	~2,9	~4									
10 H (FO)	Vaporisé	Plasma	1 : 10	13,75 mg CBD	~1	~1	~15									
21H (FO)	Vaporisé	Plasma	1 : 1	13,75 mg THC 13,75 mg CBD	~28	~3,2	~34									

Tableau 12 Paramètres cinétiques à la suite d'une exposition combinée au THC et au CBD par voie d'inhalation (suite)

Participants (groupe)	Voie(s)	Matrice	Rapport THC : CBD	Dose	Cmax (ng/ml)			Tmax (h)			ASC (0-t) (h x ng/ml)			T1/2 (h)		
					THC	11-OH-THC	CBD	THC	Participants (groupe)	Voie(s)	Matrice	Rapport THC : CBD	Dose	Cmax (ng/ml)	Tmax (h)	ASC (0-t) (h x ng/ml)
Arkell <i>et al.</i>, 2022 (données Arkell <i>et al.</i> 2019, 2020)																
19F (FO)	Vaporisé	Plasma	20 : 1	13,75 mg THC	~27	~3	0									
16 F (FO)	Vaporisé	Plasma	1 : 10	13,75 mg CBD	~1	~0,5	~15									
19F (FO)	Vaporisé	Plasma	1 : 1	13,75 mg THC 13,75 mg CBD	~27	~3	~29									
Bergeria <i>et al.</i>, 2022																
9H, 9F (nourri)	Vaporisé (10,5 % CBD; 0,39 % THC)	Sang	1 : 25	3,7 mg THC 100 mg CBD	5,9 (nd-32)		171,1 (40-665)	0,2 (nd-0,5)		0,1 (0-0,5)						
9H, 9F (nourri)	Vaporisé (10,5 % CBD)	Sang	0 : 1	100 mg CBD	0,1 (nd-2)		104,6 (19-312)	0,2 (nd-0,2)		0						
Busardo <i>et al.</i>, 2021																
12H, 2F (À jeun)	Vaporisé (5,8 % THC 8,1 % CBD, 100mg cannabis)	Sérum	1 : 2	6 mg THC 8 mg CBD	24,9 ± 10,7	1,4 ± 0,7	93,2 ± 44,8	0,17	0,33 (0,17-1)	0,17	12,21 ± 4,11 (t=8) 15,91 ± 6,76 (t=24)	1,67 ± 0,99 (t=8) 1,91 ± 1,17 (t=24)	68,84 ± 18,25 (t=8) 88,42 ± 50,53 (t=24)	1,7 ± 2	1,2 ± 0,6	3,5 ± 4,7
Desrosiers <i>et al.</i>, 2014																
8H, 3F (FO)	Fumé (6,8 % THC)	Sang	27 : 1	54 mg THC 2 mg CBD	12,1 (4,1-40,3)	2,9 (1,6-7,9)	0	0,5 (0,5-0,6)	0,5 (0,5-1)	0	18,2 (3,1-57,3) (t=30)	7,1 (1,7-16,7) (t=30)				
8H, 3F (FO)	Fumé (6,8 % THC)	Plasma	27 : 1	54 mg THC 2 mg CBD	16,7 (5,4-83,6)	5,3 (0-15,6)	0 (0-1,3)	0,5	0,6 (0-1)	0 (0-0,5)	29,1 (3,6-107) (t=30)	11,4 (0,9-36,0) (t=30)				

Tableau 12 Paramètres cinétiques à la suite d'une exposition combinée au THC et au CBD par voie d'inhalation (suite)

Participants (groupe)	Voie(s)	Matrice	Rapport THC : CBD	Dose	Cmax (ng/ml)			Tmax (h)			ASC (0-t) (h x ng/ml)			T1/2 (h)		
					THC	11-OH-THC	CBD	THC	Participants (groupe)	Voie (s)	Matrice	Rapport THC : CBD	Dose	Cmax (ng/ml)	Tmax (h)	ASC (0-t) (h x ng/ml)
Desrosiers <i>et al.</i>, 2014																
10H, 4F (FF)	Fumé (6,8 % THC)	Sang	27 : 1	54 mg THC 2 mg CBD	34,4 (16,5-49,5)	6,7 (2,2-13,4)	0,5 (0-1,1)	0,5 (0,5-0,6)	0,5 (0,5-0,6)	0 (0-0,5)	104 (51,2-236,1) (t=30)	32,5 (5,3-65,8) (t=30)				
10H, 4F (FF)	Fumé (6,8 % THC)	Plasma	27 : 1	54 mg THC 2 mg CBD	47,7 (26,3-69,1)	10,8 (4-26,4)	1,1 (0-1,6)	0,5 (0,4-1,1)	0,5 (0,4-1,1)	0,5 (0-1,1)	178 (109-374) (t=30)	65,0 (19,8-106) (t=30)				
Meyer <i>et al.</i>, 2018																
8 (À jeun 12 h)	Inhalation (solution 1,6 mg THC et 1,6 mg CBD)	Plasma	1 : 1	0,65 mg THC 0,7 mg CBD	10	1	7	0,08	0,18	0,10	1,83 (t=t _{last})	0,55 (t=t _{last})	2,07 (t=t _{last})	0,12	2,27	0,18
Guy <i>et Flint</i>, 2004																
3H, 3F (à jeun)	Aérosol	Plasma	1 : 1	20 mg THC 20 mg CBD	3,69 ±0,88	6,23 ±1,07	2,6 ±1,38	2,16 (1-3)	2,66 (1-6)	2,35 (0,75-6)	10,6 (t=t _{last}) 12,93 (t=∞)	2,3 (t=t _{last}) 30,63 (t=∞)	5,43 (t=t _{last}) 13,53 (t=∞)	1,38 ± 0,76	2,3 ± 0,62	2,4 ± 2,01
3H, 3F (à jeun)	Vaporisé	Plasma	1 : 1	2,5 mg THC 2,5 mg CBD	12,46 ±9,89	1,65 ±0,52	9,49 ±8,01	0,53 (0,08-1)	0,63 (0,17-1)	0,6 (0,08-1)	13,1 (t=t _{last}) 15 (t=∞)	2,21 (t=t _{last}) 8,26 (t=∞)	9,4 (t=t _{last}) 12,11 (t=∞)	0,78 ± 0,32	2,21	1,09 ± 0,97

Tableau 12 Paramètres cinétiques à la suite d'une exposition combinée au THC et au CBD par voie d'inhalation (suite)

Participants (groupe)	Voie(s)	Matrice	Rapport THC : CBD	Dose	Cmax (ng/ml)			Tmax (h)			ASC (0-t) (h x ng/ml)			T1/2 (h)		
					THC	11-OH-THC	CBD	THC	Participants (groupe)	Voie (s)	Matrice	Rapport THC : CBD	Dose	Cmax (ng/ml)	Tmax (h)	ASC (0-t) (h x ng/ml)
Lo Faro <i>et al.</i>, 2023																
3H, 3F (FO)	Fumé (0.16% THC and 5.8% CBD) (1 cig)	Sang	1 : 36	1,6 mg THC 58 mg CBD	~9	~2	~34	0,5	1	0,5						
2H, 2F (FO)	Fumé (0,16 % THC et 5,8 % CBD) (4 cig; 1cig/h)	Sang	1 : 36	6,4 mg THC 232 mg CBD	~38	~4	~40	0,5	1	0,5						
Michaud <i>et al.</i>, 2018																
24 (à jeun)	Fumé	Plasma	4 : 1	26,5 mg THC 7,5 mg CBD	78,5-93,9		15,9-23,7	0,1-0,2		0,1-0,2	21,21-23,71 (t=t _{last})		7,14-7,38 (t=t _{last})	0,4-0,7		0,8-1,7
nd (à jeun, dose multiple)	Fumé	Plasma	4 : 1	26,5 mg THC 7,5 mg CBD	28,4-98,4		5,2-22,2	0,1-0,2		0,1-0,2	9,83-26,66 (t=t _{last})		3,27-9,29 (t=t _{last})	0,4-0,8		1,1-1,3
nd (à jeun)	Vaporisé	Plasma	4 : 1	26,5 mg THC 7,5 mg CBD	61,2		17,8	0,1		0,1	34,93 (t=t _{last})		11,15 (t=t _{last})	2,3		1,6

Tableau 12 Paramètres cinétiques à la suite d'une exposition combinée au THC et au CBD par voie d'inhalation (suite)

Participants (groupe)	Voie(s)	Matrice	Rapport THC : CBD	Dose	Cmax (ng/ml)			Tmax (h)			ASC (0-t) (h x ng/ml)			T1/2 (h)		
					THC	11-OH-THC	CBD	THC	Participants (groupe)	Voie (s)	Matrice	Rapport THC : CBD	Dose	Cmax (ng/ml)	Tmax (h)	ASC (0-t) (h x ng/ml)
Newmeyer et al., 2016																
6H, 3F (FO)	Vaporisé (10 min <i>ad lib</i>)	Sang	33 : 1	50,6 mg THC 1,5 mg CBD	34,8 (5,2-137)	1,6 (0,7-3,5)	1,5 (0,7-2,2)	0,1 (0,03-0,17)	0,15 (0,1-0,2)	0,10 (0,07-0,13)	9,9 (0,9-22,3) (t=54)	1,2 (0,2-4,3) (t=54)	0,1 (0,1-0,3) (t=54)			
9H, 2F (FF)	Vaporisé (10 min <i>ad lib</i>)	Sang	33 : 1	50,6 mg THC 1,5 mg CBD	88 (24-170)	6,2 (1,6-10,7)	2,8 (1,1-6)	0,1 (0,03-0,17)	0,17 (0,1-0,5)	0,07 (0,03-0,13)	136 (32,9-324) (t=72)	13,5 (4,1-80,1) (t=72)	0,4 (0,2-1,0) (t=72)			
6H, 3F (FO)	Fumé (10 min <i>ad lib</i>)	Sang	33 : 1	50,6 mg THC 1,5 mg CBD	44,4 (1,3-174)	1,9 (0,5-8,7)	0,9 (0,6-5,4)	0,1 (0,07-0,17)	1,5 (0,25-3,5)	0,07 (0,07-0,13)	18,0 (0,1-43,9) (t=54)	2,3 (0,1-7,9) (t=54)	0,1 (0,0-0,4) (t=54)			
9H, 2F (FF)	Fumé (10 min <i>ad lib</i>)	Sang	33 : 1	50,6 mg THC 1,5 mg CBD	117 (52-471)	7,2 (1,9-30,9)	2,9 (0,6-10,9)	0,13 (0-0,17)	0,2 (0,1-0,5)	0,12 (0,03-0,17)	163 (94,3-377) (t=72)	20,6 (6,7-75,3) (t=72)	0,5 (0,0-1,7) (t=72)			
Pacifici et al., 2018																
6	Fumé (1 g cigarette)	Sang	1 : 36	0,16 % THC 5,8 % CBD	7 - 10,8		30,2 - 56,1	0,5		0,5						
6	Fumé (4 fois 1 g cigarette)	Sang	1 : 36	0,16 % THC 5,8 % CBD	14,1 - 18,2		25,6 - 45,4	0,5		0,5						

Tableau 12 Paramètres cinétiques à la suite d'une exposition combinée au THC et au CBD par voie d'inhalation (suite)

Participants (groupe)	Voie(s)	Matrice	Rapport THC : CBD	Dose	Cmax (ng/ml)			Tmax (h)			ASC (0-t) (h x ng/ml)			T1/2 (h)		
					THC	11-OH-THC	CBD	THC	Participants (groupe)	Voie (s)	Matrice	Rapport THC : CBD	Dose	Cmax (ng/ml)	Tmax (h)	ASC (0-t) (h x ng/ml)
Pelletti et al., 2021																
11H, 7F	Fumé	Sang	1 : 30	0,41 % THC 12,41 % CBD	1,2 ± 0,9		15,1 ± 14,8	0,5		1						
Schwöpe et al., 2011																
9H, 1F (FF)	Fumé (10 min <i>ad lib</i>)	Sang	25 : 1	54 mg THC 2 mg CBD	50 (13–63)	6,4 (3,2–8,8)	1,3 (<LOQ–2,1)	0,28 (0,25–0,5)	0,28 (0,25–0,5)	0,25 (0,25–0,50)	60 (14–110) (t=6)	11 (3,9–23) (t=6)				
9H, 1F (FF)	Fumé	Plasma	25 : 1	54 mg THC 2 mg CBD (<i>ad lib</i>)	76 (18–110)	10 (4,0–16)	2,0 (<LOQ–3,4)	0,26 (0,25–0,5)	0,26 (0,25–0,5)	0,25 (0,25–0,50)	110 (25–135) (t=6)	19 (7,5–42) (t=6)				
Sholler et al., 2022																
9H, 9F (nourri)	Vaporisé (10,5 % CBD et 0,39 % THC (10 min <i>ad lib</i>))	Urine	1 : 25	100 mg CBD 3,7 mg THC	>LOQ		327,61 ± 235,5			1,44 ± 1,06						12,07 ± 11,13
Solowij et al., 2019																
14 H et 4F (FO, nourri) 17H et 1F (FF, nourri)	Vaporisé 4 % THC	Plasma	1 : 0	8 mg THC	87,8 (19,7–275,1)	6,6 (1,8–22,1)	2,6 (0–32,2)									
14 H et 4F (FO, nourri) 17H et 1F (FF, nourri)	Vaporisé 4 % THC 10 % CBD	Plasma	2 : 1	8 mg THC 4 mg CBD	91,2 (16,9–173,7)	6,0 (2,4–33,7)	24,6 (4,9–92,1)									
14 H et 4F (FO, nourri) 17H et 1F (FF, nourri)	Vaporisé 4 % THC 10 % CBD	Plasma	1 : 33	12 mg THC 400 mg CBD	30,0 (7,2–127,8)	2,6 (0–18,1)	379,3 (89,0–2102,5)									

Tableau 12 Paramètres cinétiques à la suite d'une exposition combinée au THC et au CBD par voie d'inhalation (suite)

Participants (groupe)	Voie(s)	Matrice	Rapport THC : CBD	Dose	Cmax (ng/ml)			Tmax (h)			ASC (0-t) (h x ng/ml)			T1/2 (h)		
					THC	11-OH-THC	CBD	THC	Participants (groupe)	Voie (s)	Matrice	Rapport THC : CBD	Dose	Cmax (ng/ml)	Tmax (h)	ASC (0-t) (h x ng/ml)
Spindle et al., 2020a																
9H (nourri)	Vaporisé (10 min <i>ad lib</i>) 10,5 % CBD+0,39 % THC	Sang	1 : 25	100 mg CBD 3,7 mg THC	7		203,4	~1		~1						
9F (nourri)	Vaporisé (10 min <i>ad lib</i>) 10,5 % CBD+0,39 % THC	Sang	1 : 25	100 mg CBD 3,7 mg THC	5,1		153,0	~1		~1						
Spindle et al., 2020b																
3H, 3F (nourri)	Vaporisé (10 min <i>ad lib</i>) 10,5 % CBD	Urine		100 mg CBD	0,5		260,5	54		0,75						
Spindle et al., 2020b																
3H, 3F (nourri)	Vaporisé (10 min <i>ad lib</i>) 10,5 % CBD+0,39 % THC	Urine	1 : 25	100 mg CBD 3,7 mg THC	11,3		307,3	10,8		1,2						

Tableau 12 Paramètres cinétiques à la suite d'une exposition combinée au THC et au CBD par voie d'inhalation (suite)

Participants (groupe)	Voie(s)	Matrice	Rapport THC : CBD	Dose	Cmax (ng/ml)			Tmax (h)			ASC (0-t) (h x ng/ml)			T1/2 (h)		
					THC	11-OH-THC	CBD	THC	Participants (groupe)	Voie (s)	Matrice	Rapport THC : CBD	Dose	Cmax (ng/ml)	Tmax (h)	ASC (0-t) (h x ng/ml)
Van De Donk <i>et al.</i>, 2019																
20F (à jeun)	Vaporisé 22 % THC >1 % CBD	Plasma	22 : 1	100mg (22,4 mg THC 1 mg CBD)	82 ± 20	5 ± 3	0,2 ± 0,3	0,08	0,17	0,08						
20F (à jeun)	Vaporisé 6,3 % THC 8 % CBD	Plasma	1 : 1	200 mg (13,4 mg THC 17,8 mg CBD)	76 ± 35	5 ± 3	80 ± 29	0,08	0,17	0,08						
20F (à jeun)	Vaporisé 9 % CBD >1 % THC	Plasma	1 : 10	200 mg (18,4 mg CBD >1 mg THC)	13 ± 5	0,9 ± 0,5	155 ± 57	0,08	0,17	0,08						
Englund <i>et al.</i>, 2023																
25H et 21F (FO, nourri)	Vaporisé	Plasma	1 : 0	10 mg THC	67,85 ± 37,4	3,54 ± 5,98	0,05 ± 0,35	0	0,08	0	2,2 ± 0,3	0	0,2 ± 0,1			
Englund <i>et al.</i>, 2023																
25H et 21F (FO, nourri)	Vaporisé	Plasma	1 : 1	10 mg THC 10 mg CBD	77,11 ± 42,66	3,85 ± 5,82	61,59 ± 40,98	0	0,08	0	2,5 ± 0,4	2,1 ± 0,7	0,2 ± 0,1			
25H et 21F (FO, nourri)	Vaporisé	Plasma	1 : 2	10 mg THC 20 mg CBD	67,93 ± 45,3	3,92 ± 5,99	109,83 ± 79	0	0,08	0	2,3 ± 0,4	4,2 ± 0,7	0,2 ± 0,1			
25H et 21F (FO, nourri)	Vaporisé	Plasma	1 : 3	10 mg THC 30 mg CBD	68,31 ± 47,27	3,91 ± 6,53	152,85 ± 125,9	0	0,08	0	2,3 ± 0,4	6 ± 0,7	0,2 ± 0,1			

Tableau 13 Paramètres cinétiques à la suite d'une exposition combinée au THC et au CBD par voie orale

Participants (groupe)	Mode d'administration (type de produit)	Matrice	Rapport THC : CBD	Dose	Cmax (ng/ml)			Tmax (h)			ASC (0-t) (h x ng/ml)			T _{1/2} (h)		
					THC	11-OH-THC	CBD	THC	11-OH-THC	CBD	THC	11-OH-THC	CBD	THC	11-OH-THC	CBD
Atsmon <i>et al.</i>, 2018a																
15H (nourri)	Ingéré (Capsule PTL401)	Plasma	1 : 1	10 mg CBD 10,8 mg THC	7,57 ± 2,04	6,59 ± 3,48	2,94 ± 0,73	1,5 ± 1,02	2,21 ± 1,01	1,64 ± 1,2	20,38 ± 7,25 (t=t _{last}) 20,99 ± 7,31 (t=∞)	32,07 ± 21,69 (t=t _{last}) 33,63 ± 22,58 (t=∞)	9,85 ± 4,46 (t=t _{last}) 10,52 ± 4,53 (t=∞)	1,83 ± 0,62	3,92 ± 1,03	3,21 ± 1,6
14H (nourri)	Oromucosale (spray Sativex)	Plasma	1 : 1	10,8 mg THC 10 mg CBD	5,21 ± 2,64	4,71 ± 3,45	2,05 ± 1,1	3,25 ± 0,83	3,43 ± 1,14	3,18 ± 1,14	17,54 ± 6,63 (t=t _{last}) 18,01 ± 6,68 (t=∞)	28,28 ± 19,86 (t=t _{last}) 30,04 ± 21,04 (t=∞)	7,3 ± 2,85 (t=t _{last}) 7,81 ± 2,81 (t=∞)	1,93 ± 0,78	4,04 ± 1,1	2,3 ± 0,7
Berl <i>et al.</i>, 2022																
8H, 8F (à jeun)	Ingéré (Solutech)	Plasma	1 : 1	10 mg THC 9,76 mg CBD	4,7 ± 1,8	4,7 ± 2,1	2 ± 1,6	1 ± 0,7	1,3 ± 0,7	1 ± 0,7	8,5 ± 3,9 (t=t _{last}) 8,9 ± 3,9 (t=∞)	15,4 ± 7,6 (t=t _{last}) 16,4 ± 7,9 (t=∞)	3,6 ± 2,8 (t=t _{last}) 4,0 ± 2,7 (t=∞)	1,2 ± 0,4	2,3 ± 0,6	1,1 ± 0,4
8H, 8F (à jeun)	Ingéré (MCT-diluted cannabis oil)	Plasma	1 : 1	10 mg THC 9,92 mg CBD	2,2 ± 1,1	2,3 ± 1,4	0,8 ± 0,6	5,4 ± 1,5	5,4 ± 1,3	5,1 ± 1,5	10,5 ± 5,8 (t=t _{last}) 12,0 ± 5,8 (t=∞)	15,1 ± 10,6 (t=t _{last}) 18,1 ± 10,6 (t=∞)	3,4 ± 2,4 (t=t _{last}) 6,3 ± 2,7 (t=∞)	4,0 ± 1,0	4,8 ± 1,2	3,8 ± 0,9
Bonomo <i>et al.</i>, 2022																
7H, 2F (à jeun; patients avec douleurs chroniques)	Ingéré (Solution)	Plasma	1 : 1	2,5 mg THC 2,5 mg CBD	0,83 ± 0,29	1,8 ± 0,83	0,62 ± 0,19	1,67 ± 1,09	1,89 ± 0,93	1,83 ± 1	2 ± 1,38 (t=8)	4,89 ± 2,4 (t=8)	1,76 ± 0,84 (t=8)	2,60 ± 0,53 (t=8)	2,57 ± 0,9 (t=8)	4,25 ± 0,54 (t=8)

Tableau 13 Paramètres cinétiques à la suite d'une exposition combinée au THC et au CBD par voie orale (suite)

Participants (groupe)	Mode d'administration (type de produit)	Matrice	Rapport THC : CBD	Dose	Cmax (ng/ml)			Tmax (h)			ASC (0-t) (h x ng/ml)			T _{1/2} (h)		
					THC	11-OH-THC	CBD	THC	11-OH-THC	CBD	THC	11-OH-THC	CBD	THC	11-OH-THC	CBD
Bonomo <i>et al.</i>, 2022																
7H, 2F (nourri; patients avec douleurs chroniques)	Ingéré (Solution)	Plasma	1 : 1	2,5 mg THC 2,5 mg CBD	1,52 ± 0,55	1,28 ± 0,51	0,99 ± 0,45	2,78 ± 1,2	2,78 ± 1,2	2,78 ± 1,2	5,86 ± 2,07	4,92 ± 2,05	3,67 ± 1,57	2,63 ± 0,43	6,2 ± 5,55	2,95 ± 0,66
Caceres Guido <i>et al.</i>, 2022																
2H, 10F (à jeun, enfants atteints d'épilepsie)	Orale (solution)	Plasma	1 : 12	≥ 4 mg THC 50 mg CBD			49,6 (14,4 - 302)			3,2 (1,9-6,2)			226,3 (70,5-861,3) (t=6)			
Cherniakov <i>et al.</i>, 2017																
9H (à jeun)	Oromucosale (spray sublingual; Sativex)	Plasma	1 : 1	10,8 mg THC 10 mg CBD	1,8 ± 0,2		0,5 ± 0,1	2 (1-4)		3 (1-5)	8 ± 1 (t=24)		3,1 ± 0,4 (t=24)			
9H (à jeun)	Orale (THC-CBD-PNL)	Plasma	1 : 1	10,8 mg THC 10 mg CBD	5,4 ± 0,01		2,1 ± 0,4	1 (1-1,5)		1 (0,5-1,5)	11,6 ± 0,9 (t=24)		6,9 ± 1,3 (t=24)			
Clarke <i>et al.</i>, 2022																
2H, 3F (à jeun, malades)	Oromucosale (spray buccal)	Plasma	1 : 1	2,5 mg THC 2,5 mg CBD	1,31 (0,76 - 2,94)	2,06 (0,29 - 13,8)	0,58 (0,48 - 2,45)	0,75 (0,5-1,5)	1 (0,5-1,5)	0,75 (0,5-1,5)	1,71 (1,11, 6,61) (t=6)	3,10 (2,17, 49,37) (t=6)	0,65 (0,49, 4,06) (t=6)	0,94 (0,75 - 1,14)	4,05 (1,19 - 5,23)	0,72 (0,57 - 0,86)
2H, 3F (à jeun, malades)	Oromucosale (spray buccal)	Plasma	1 : 1	7,5 mg THC 7,5 mg CBD	2,35 (1,09 - 3,19)	3,74 (1,06 - 20,4)	1,55 (0,62 - 2,25)	1 (0,5-2)	1,5 (0,5-2)	1 (0,5-2)	8,26 (2,67, 11,72) (t=6)	17,2 (7,91, 99,13) (t=6)	5,96 (1,51, 12,15) (t=6)	1,39 (1,3-2,88)	5,31 (1,6-8,02)	1,53 (1,16 - 7,06)

Tableau 13 Paramètres cinétiques à la suite d'une exposition combinée au THC et au CBD par voie orale (suite)

Participants (groupe)	Mode d'administration (type de produit)	Matrice	Rapport THC : CBD	Dose	Cmax (ng/ml)			Tmax (h)			ASC (0-t) (h x ng/ml)			T _{1/2} (h)		
					THC	11- OH- THC	CBD	THC	11- OH- THC	CBD	THC	11- OH- THC	CBD	THC	11- OH- THC	CBD
Eichler <i>et al.</i>, 2012																
9H (à jeun, NF)	Ingéré (capsule avec extrait chauffé)	Plasma	1 : 2	17,6 mg THC 27,8 mg CBD	0,42 ± 0,39	0,73 ± 0,69	0,3 ± 0,06	0,78 ± 0,27	1,44 ± 0,69	0,83 ± 0,51	1,09 ±0,26 (t=24)	3,33 ±1,2 (t=24)	1,15 ±0,42 (t=24)			
9H (à jeun, NF)	Ingéré (capsule avec extrait non chauffé)	Plasma	1 : 1	10,4 mg THC 14,8 mg CBD	1,02 ± 0,78	0,57 ± 0,42	1,24 ±0,3	1,17 ± 0,66	1 ± 0,42	1,17 ±1,17	3,06 ±0,92 (t=24)	2,36 ± 0,68 (t=24)	2,41 ±0,65 (t=24)			
Gherzi <i>et al.</i>, 2020																
6H, 4F (Enfants et jeunes patients malades)	Ingéré (Décoction)	Plasma	1 : 2	16,4 ± 7,5 mg THC 25 ± 11,5 mg CBD	2,2 ± 1,4		1,2 ±0,6	2,1 ± 1,26		1,8 ± 1,1	13,33 ±8,13 (t=t _{last})		6,98 ±5,44 (t=t _{last})	2,5 ± 4,2		1 ± 0,7
Guy et Flint, 2004																
3H, 3F (à jeun)	Oromucosale (goutte sublinguale)	Plasma	0 : 1	20 mg CBD	-	-	2,05 ± 0,92	-	-	2,17 (1-4)	-	-	2,6 (t=t _{last})			
3H, 3F (à jeun)	Oromucosale (goutte sublinguale)	Plasma	1 : 1	20 mg THC 20 mg CBD	6,5 ± 1,49	8,25 ± 2,07	2,58 ± 0,68	1,67 (1-3)	2,33 (1-4)	1,67 (1-3)	12,29 (t=t _{last}) 15,47 (t=∞)	1,96 (t=t _{last}) 34,44 (t=∞)	3,48 (t=t _{last}) 9,65 (t=∞)	1,31 ± 0,6	1,96 ± 0,48	1,97 ± 0,62
3H, 3F (à jeun)	Oromucosale (goutte sublinguale)	Plasma	1 : 0	20 mg THC	5,77 ± 1,28	7,29 ± 0,85	0	1,83 (1-2)	1,83 (1-3)	-	10,48 (t=t _{last}) 13,64 (t=∞)	1,66 (t=t _{last}) 22,88 (t=∞)	-	1,09 ± 0,74	1,66 ± 0,28	-

Tableau 13 Paramètres cinétiques à la suite d'une exposition combinée au THC et au CBD par voie orale (suite)

Participants (groupe)	Mode d'administration (type de produit)	Matrice	Rapport THC : CBD	Dose	Cmax (ng/ml)			Tmax (h)			ASC (0-t) (h x ng/ml)			T _{1/2} (h)	Cmax (ng/ml)	Tmax (h)
					THC	11-OH-THC	CBD	THC	11-OH-THC	CBD	THC	11-OH-THC	CBD			
Guy et al., 2003a																
6M, 6F (à jeun, NU)	Ingéré (capsule)	Plasma	1 : 1	10 mg THC 10 mg CBD	6,35 ± 3,12	7,87 ± 2,96	2,4 ± 2,2	1,05 ± 0,65	1,36 ± 0,63	1,2 ± 0,8	11,75 (t=t _{last}) 12,08 (t=∞)	23,51 (t=t _{last}) 24,67 (t=∞)	5,76 (t=t _{last}) 6,03 (t=∞)	1,19 ± 0,42	1,66 ± 0,29	1,09 ± 0,46
6M, 6F (à jeun, NU)	Oromucosale (spray sublingual)	Plasma	1 : 1	10 mg THC 10 mg CBD	5,54 ± 3,35	6,24 ± 2,74	2,5 ± 1,8	1,63 ± 0,59	1,58 ± 0,44	1,6 ± 0,6	13,48 (t=t _{last}) 13,96 (t=∞)	25,37 (t=t _{last}) 27,21 (t=∞)	6,81 (t=t _{last}) 7,12 (t=∞)	1,76 ± 0,66	2,15 ± 0,98	1,4 ± 0,7
6M, 6F (à jeun, NU)	Oromucosale (spray buccal)	Plasma	1 : 1	10 mg THC 10 mg CBD	6,14 ± 5,37	6,13 ± 2,88	3,02 ± 3,1	2,4 ± 1,08	2,4 ± 1,17	2,8 ± 1,3	12,52 (t=t _{last}) 12,84 (t=∞)	21,55 (t=t _{last}) 22,7 (t=∞)	6,4 (t=t _{last}) 6,8 (t=∞)	1,34 ± 0,65	1,9 ± 1,24	1,8 ± 2,05
6M, 6F (à jeun, NU)	Oromucosale (spray oropharyngéale)	Plasma	1 : 1	10 mg THC 10 mg CBD	6,11 ± 4	6,45 ± 2,91	2,6 ± 1,9	2,23 ± 1,52	2,4 ± 1,22	2,04 ± 1,1	16,04 (t=t _{last}) 16,42 (t=∞)	24,63 (t=t _{last}) 26,34 (t=∞)	7,81 (t=t _{last}) 8,28 (t=∞)	1,35 ± 0,51	2,1 ± 0,94	1,7 ± 0,8
Guy et al., 2003b																
24 H	Oromucosale (spray sublingual)	Plasma	1 : 0	10 mg THC	5,66	4,81	-	3,1	2,9	-	16,45 (t=t _{last}) 16,76 (t=∞)	23,72 (t=t _{last}) 24,39 (t=∞)	-	1,2	1,8	-
24 H	Oromucosale (spray sublingual)	Plasma	1 : 1	10 mg THC 10 mg CBD	4,9	4,49	3,33	4,4	3,8	4,2	14,91 (t=t _{last}) 15,31 (t=∞)	21,67 (t=t _{last}) 22,24 (t=∞)	11,34 (t=t _{last}) 11,97 (t=∞)	1,4	2,1	1,8
Hosseini et al. 2021																
11H, 1F (à jeun)	Oromucosale (spray, sativex)	Plasma	1 : 1	20 mg CBD 21,6 mg THC			4,6 ± 2,4			4,5 ± 2			29,3 ± 12,3 (t=∞)			

Tableau 13 Paramètres cinétiques à la suite d'une exposition combinée au THC et au CBD par voie orale (suite)

Participants (groupe)	Mode d'administration (type de produit)	Matrice	Rapport THC : CBD	Dose	Cmax (ng/ml)			Tmax (h)			ASC (0-t) (h x ng/ml)			T _{1/2} (h)		
					THC	11-OH-THC	CBD	THC	11-OH-THC	CBD	THC	11-OH-THC	CBD	THC	11-OH-THC	CBD
Karschner <i>et al.</i>, 2011																
6M, 3F (nourri, FF)	Oromucosale (spray sublingual; Sativex)	Plasma	1 : 1	5,4 mg THC 5 mg CBD	5,1 ± 1	4,2 ± 0,7	1,6 ± 0,4	3,3 ± 0,3	3,6 ± 0,6	3,7 ± 0,5	32,3 ± 7,1 (t=10,5)	21,0 ± 3,4 (t=10,5)	4,5 ± 0,8 (t=10,5)			
6M, 3F (nourri, FF)	Oromucosale (spray sublingual; Sativex)	Plasma	1 : 1	16,2 mg THC 15 mg CBD	15,3 ± 3,4	8,4 ± 1,2	6,7 ± 2	4 ± 0,5	3,9 ± 0,5	4 ± 0,5	58,8 ± 9,7 (t=10,5)	34,7 ± 4,2 (t=10,5)	18,1 ± 3,6 (t=10,5)			
Nadulski <i>et al.</i>, 2005a																
12H, 12F (à jeun)	Ingéré (capsule)	Plasma	2 : 1	10 mg THC 5,4 mg CBD	4,05 (1,18-10,27)	4,88 (1,83-12,34)	0,95 (0,3-2,57)	0,93 (0,5-2)	1,36 (0,6-2,16)	1 (0,5-2)						
Nadulski <i>et al.</i>, 2005b																
12H, 12F (à jeun)	Ingéré (capsule)	Plasma	1 : 0	10 mg THC	3,2 ± 1,66	4,48 ± 2,16	-	1,06 ± 0,59	1,5 ± 0,56		5,96 ± 3,26	15,46 ± 7,36	-			
12H, 12F (à jeun)	Ingéré (capsule)	Plasma	2 : 1	10 mg THC 5,4 mg CBD	4,05 ± 2,33	4,89 ± 2,55	0,93 ± 0,54	0,93 ± 0,3	1,67 ± 0,43	0,99 ± 0,33	7,5 ± 4,18	16,71 ± 7,56	0,07 ± 0,01			
Newmeyer <i>et al.</i>, 2017																
9H (FF)	Ingéré (brownie, 6,9 %)	Sang	33 : 1	50,6 mg THC 1,5 mg CBD	14,7 (8-36,1)	5,2 (4,1-8,6)	n.d.	3,5 (1-3,5)	3,5 (1,5-3,5)	-						
5H, 2F (FO)	Ingéré (brownie, 6,9 %)	Sang	33 : 1	50,6 mg THC 1,5 mg CBD	8,6 (3,2-14,3)	9,2 (4,7-11,4)	n.d.	1,5 (1-5)	3,5 (1-3,5)	-						

Tableau 13 Paramètres cinétiques à la suite d'une exposition combinée au THC et au CBD par voie orale (suite)

Participants (groupe)	Mode d'administration (type de produit)	Matrice	Rapport THC : CBD	Dose	Cmax (ng/ml)			Tmax (h)			ASC (0-t) (h x ng/ml)			T _{1/2} (h)		
					THC	11- OH- THC	CBD	THC	11- OH- THC	CBD	THC	11-OH- THC	CBD	THC	11- OH- THC	CBD
Pelési <i>et al.</i>, 2018																
6H, 7F (Patients malades adultes)	Ingéré (décoction)	Plasma	1 : 1	1,85 ± 1,6 mg THC 1,93 ± 1,17 mg CBD	1,38 ± 0,75	0,51 ± 0,36	4,39 ± 3,01	1,28 ± 0,51	1,17 ± 0,71	0,56 ± 0,17	0,06 ±0,03 (t=24)	0,015 ±0,013 (t=24)	0,07 ±0,05 (t=24)	1,91 ± 1,60	2,22 ± 1,40	0,52 ± 0,26
6H, 7F (Patients malades adultes)	Ingéré (huile)	Plasma	1 : 1	2,2 mg THC 2,4 mg CBD	3,29 ± 1,39	1,08 ± 0,77	3,14 ± 2,58	1,28 ± 0,36	1,39 ± 0,42	1 ± 0,25	0,12 ±0,06 (t=24)	0,03 ± 0,025 (t=24)	0,052 ± 0,035 (t=24)	1,58 ± 0,68	2,47 ± 3,10	0,92 ± 0,64
Perez-Acevedo <i>et al.</i>, 2021a, b																
11H, 2F (à jeun)	Ingéré (décoction)	Sérum	1 : 2	0,3 ± 0,12 mg THC 0,7 ± 0,4 mg CBD	0,4 ± 0,2	1,0 ± 0,5	1,2 ± 0,6	1,8 ± 1,9	1,6 ± 0,6	2,0 ± 0,7	2,6 ±1,8 (t=24)	4,6 ±2,7 (t=24)	6,3 ±3,7 (t=24)	5,6 ± 5,0	3,8 ± 1,4	4,4 ± 2,8
Perez-Acevedo <i>et al.</i>, 2021a, b																
11H, 2F (à jeun)	Ingéré (huile)	Sérum	1 : 2	1 ± 0,2 mg THC 0,9 ± 0,2 mg CBD	0,4 ± 0,2	1,5 ± 1,2	0,4 ± 0,3	1,5 ± 0,9	3,3 ± 6,3	1,9 ± 1,1	3,5 ±2 (t=24)	5,8 ±6 (t=24)	1,4 ±0,7 (t=24)	28,4 ± 33,5	3,7 ± 2,2	3,3 ± 2,14
Pichini <i>et al.</i>, 2020																
1H	Ingéré (décoction)	Serum	1 : 1	0,36 mg THC 0,42 mg CBD	1	1,2	1,5	2	2	3	5 (t=24)	6,8 (t=24)	6,3 (t=24)	20,1	8,1	8,7
1H	Ingéré (huile)	Serum	1 : 1	0,95 mg THC 0,86 mg CBD	0,5	0,7	0,3	2	2	2	1,8 (t=24)	1,9 (t=24)	0,8 (t=24)	6,7	4,8	5,2

Tableau 13 Paramètres cinétiques à la suite d'une exposition combinée au THC et au CBD par voie orale (suite)

Participants (groupe)	Mode d'administration (type de produit)	Matrice	Rapport THC : CBD	Dose	Cmax (ng/ml)			Tmax (h)			ASC (0-t) (h x ng/ml)			T _{1/2} (h)		
					THC	11-OH-THC	CBD	THC	11-OH-THC	CBD	THC	11-OH-THC	CBD	THC	11-OH-THC	CBD
Roser <i>et al.</i>, 2008/Juckel <i>et al.</i>, 2007																
10H, 10F (à jeun)	Ingéré (capsule)	Plasma	1 : 0	10 mg THC	0,80 ± 0,46	2,38 ± 1,11	0									
10H, 10F (à jeun)	Ingéré (capsule)	Plasma	2 : 1	10 mg THC 5,4 mg CBD	0,93 ± 0,45	2,59 ± 0,99	0,25 ± 0,27									
Sellers <i>et al.</i>, 2013																
60 (à jeun)	Oromucosale (spray Sativex)	Plasma	1 : 1	21,6 mg THC + 20 mg CBD (8 sprays)	3,1 ± 1,64	3,9 ± 2,23	1,5 ± 0,78	1,9 (0,87-23,95)	1,9 (0,87-6,48)	1,4 (0-8,45)	20,3 ± 11,64 (t=24)	38,2 ± 26,9 (t=24)	14,8 ± 7,87 (t=24)			
51 (à jeun)	Oromucosale (spray Sativex)	Plasma	1 : 1	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	4,8 ± 3,4	2,4 (0-23,95)	2,5 (0-6,45)	1,5 (0-6,45)	79,3 ± 57,63 (t=24)	109,4 ± 80,57 (t=24)	60,3 ± 37,71 (t=24)			
Stott <i>et al.</i>, 2013a																
6H (à jeun)	Oromucosale (spray)	Plasma	1 : 1	5,4 mg THC 5 mg CBD (2 sprays)	1,48 ± 0,53	2,28 ± 0,58	0,39 ± 0,08	1 (0,75-1,5)	1,13 (0,75-2,57)	1 (0,75-1,5)	3,46 ± 1,79 (t=∞)	11,44 ± 5,17	1,66 ± 0,51	1,94 ± 0,61	6,47 ± 3,49	5,28 ± 3,28

Tableau 13 Paramètres cinétiques à la suite d'une exposition combinée au THC et au CBD par voie orale (suite)

Participants (groupe)	Mode d'administration (type de produit)	Matrice	Rapport THC : CBD	Dose	Cmax (ng/ml)			Tmax (h)			ASC (0-t) (h x ng/ml)			T _{1/2} (h)		
					THC	11-OH-THC	CBD	THC	11-OH-THC	CBD	THC	11-OH-THC	CBD	THC	11-OH-THC	CBD
Stott <i>et al.</i>, 2013a																
12H (à jeun)	Oromucosale (spray)	Plasma	1 : 1	10,8 mg THC 10 mg CBD (4 sprays)	3,98 ± 2,28	4,67 ± 2,56	1,15 ± 0,74	1,5 (0,75-2)	2,13 (1-2,5)	1,39 (0,75-1,75)	12,51 ± 7,32	33,15 ± 16,24	5,64 ± 4,09	3,72 ± 2,51	8,79 ± 2,88	6,39 ± 4,48
7H (à jeun)	Oromucosale (spray)	Plasma	1 : 1	21,6 mg THC 20 mg CBD (8 sprays)	5,4 ± 2,41	8,28 ± 4,29	2,17 ± 1,23	1 (0,75-1,50)	2,25 (1-4,02)	1 (0,75-1,75)	24,69 ± 20,67	68,27 ± 48,04	13,28 ± 12,86	5,25 ± 3,43	8,13 ± 1,61	9,36 ± 6,81
6H (à jeun)	Oromucosale (spray 1 fois/j, pdt 9 j)	Plasma	1 : 1	5,4 mg THC 5 mg CBD (2 sprays)	1,36 ± 0,63	1,53 ± 0,59	0,49 ± 0,21	1,64 (1-4,02)	2,25 (1,75-4,02)	1,64 (1-4,02)	4,06 ± 1,60	8,96 ± 5,07	2,52 ± 0,73			
11H (à jeun)	Oromucosale (spray 1 fois/j, pdt 9 j)	Plasma	1 : 1	10,8 mg THC 10 mg CBD (4 sprays)	2,72 ± 1,47	4,19 ± 2,21	1,14 ± 0,86	1,5 (0,75-2,5)	2,25 (1-3)	1,27 (0,75-2,52)	9,86 ± 3,68	30,89 ± 13,91	6,66 ± 3,10			
6H (à jeun)	Oromucosale (spray 1 fois/j, pdt 9 j)	Plasma	1 : 1	21,6 mg THC 20 mg CBD (8 sprays)	6,9 ± 2,13	11,11 ± 4,64	3,22 ± 1,9	3,25 (1,02-6,03)	2,75 (2,25-6)	2 (1,02-6)	39,94 ± 4,69	99,57 ± 40,72	20,34 ± 7,29			
Stott <i>et al.</i>, 2013b																
12H (nourri)	Oromucosale (spray)	Plasma	1 : 1	10,8 mg THC 10 mg CBD (4 sprays)	6,48 ± 4,1	3,73 ± 1,67	3,66 ± 2,28	4 (2-4,08)	4,03 (2,53-12)	4 (3,02-9,02)	34,99 ± 16,41	38,79 ± 14,38	23,13 ± 9,29	3,58 ± 1,6	6,66 ± 1,34	5,49 ± 2,17

Tableau 13 Paramètres cinétiques à la suite d'une exposition combinée au THC et au CBD par voie orale (suite)

Participants (groupe)	Mode d'administration (type de produit)	Matrice	Rapport THC : CBD	Dose	Cmax (ng/ml)			Tmax (h)			ASC (0-t) (h x ng/ml)			T _{1/2} (h)		
					THC	11-OH-THC	CBD	THC	11-OH-THC	CBD	THC	11-OH-THC	CBD	THC	11-OH-THC	CBD
Stott <i>et al.</i>, 2013b																
12H (à jeun)	Oromucosale (spray)	Plasma	1 : 1	10,8 mg THC 10 mg CBD (4 sprays)	3,98 ± 2,28	4,67 ± 2,56	1,15 ± 0,74	1,5 (0,75-2)	2,13 (1-2,5)	1,39 (0,75-1,75)	12,51 ± 7,32	33,15 ± 16,24	5,64 ± 4,09	3,72 ± 2,51	8,79 ± 2,88	6,39 ± 4,48
Stott <i>et al.</i>, 2013c																
12H	Oromucosale (spray)	Plasma	1 : 1	10,8 mg THC 10 mg CBD (4 sprays)	2,94 ± 1,21	3,38 ± 1,95	1,03 ± 0,81	1,01 (0,5-6,02)	1,38 (0,5-6,02)	1 (0,5-4)	9,86 ± 3,35 (t=∞)	21,59 ± 8,76	5,10 ± 3,06	4,68 ± 3,42	9,88 ± 3,89	10,86 ± 12,71
12H	Oromucosale (spray)	Plasma	1 : 1	10,8 mg THC 10 mg CBD (4 sprays)	2,65 ± 1,32	3,59 ± 1,67	0,66 ± 0,37	1,5 (0,75-6)	1,5 (1-6)	1,38 (0,75-6)	9,22 ± 5,94	27,13 ± 13,34	3,54 ± 0,80	3,07 ± 1,31	9,51 ± 2,18	7,81 ± 3
12H	Oromucosale (spray)	Plasma	1 : 1	10,8 mg THC 10 mg CBD (4 sprays)	2,5 ± 1,85	3,48 ± 2,27	0,63 ± 0,43	1,25 (0,77-3,02)	2 (1,25-3,02)	1,15 (0,5-3,02)	9,39 ± 8,81	24,17 ± 16,47	3,00 ± 1,43	2,65 ± 1,25	7,3 ± 2,87	5,22 ± 4,51

Tableau 13 Paramètres cinétiques à la suite d'une exposition combinée au THC et au CBD par voie orale (suite)

Participants (groupe)	Mode d'administration (type de produit)	Matrice	Rapport THC : CBD	Dose	Cmax (ng/ml)			Tmax (h)			ASC (0-t) (h x ng/ml)			T _{1/2} (h)		
					THC	11-OH-THC	CBD	THC	11-OH-THC	CBD	THC	11-OH-THC	CBD	THC	11-OH-THC	CBD
Vitetta <i>et al.</i> 2021																
11 (à jeun)	Oromucosale (spray oro-buccal, nanoformulation)	Plasma	1 : 25	0,24 mg THC 6 mg CBD (2 sprays)	0,29	0,23 (0,2-0,36)	0,53 (0,3-0,7)	1,25	1 (1-1,5)	1	0,31 (t=12)	0,38 (0,18-0,39)	0,87 (0,42-1,37)	0,39	0,83 (0,66-3,67)	1,23 (0,74-2,53)
12 (à jeun)	Oromucosale (spray oro-buccal, nanoformulation)	Plasma	1 : 25	0,72 mg THC 18 mg CBD (6 sprays)	0,53 (0,45-0,78)	0,8 (0,7-1,2)	4,62 (2,5-7,3)	1	1 (1-1,25)	1	0,76 (0,51-0,87)	1,63 (1,06-2,5)	8,9 (4,36-11,2)	0,63 (0,4-0,92)	1,13 (0,88-1,71)	5,45 (1,6-16,3)
Walsh <i>et al.</i>, 2021																
4H, 20F (nourri)	Oromucosale (sublinguale)	Plasma	20 : 1	10 mg THC 0,5 mg CBD	4,69 (3,2-6,98)		0,19 (0,12-0,29)	4 (1-6)		4 (4-8)	19,50 (14,08-32,78) (t=t _{last})		1,05 (0,74-1,53) (t=t _{last})	1,56 (1,21-2,12)		3,33 (1,87-7,14)
4H, 20F (nourri)	Oromucosale (sublinguale)	Plasma	20 : 1	20 mg THC 1 mg CBD	10,6 (8,2-13,7)		0,26 (0,23-0,3)	5 (4-6)		5 (4-6)	51,01 (35,04-74,42) (t=t _{last})		1,45 (1,20-1,75) (t=t _{last})	1,79 (1,46-2,11)		2,59 (2,38-2,8)
Zamarripa <i>et al.</i>, 2023																
18H, 7F (nourri)	Ingéré (Brownie)	Plasma	1 : 0	20 mg THC	8,2 ± 4	4,5 ± 1,9		2,2 (0,5-4)	2,2 (1-4)							
18H, 7F (nourri)	Ingéré (Brownie)	Plasma	1 : 30	20 mg THC 640 mg CBD	14,8 ± 5,5	53,9 ± 22,6		2,7 (1-6)	2,6 (2-4)							

Tableau 14 Relation dose-réponse de la concentration de THC et CBD combinée et l'effet du *high*

Participants	Mode d'administration	Rapport THC : CBD	Dose	Emax (min)	Temps d'apparition des effets (min)	Temps de fin de détection des effets (min)	Point temporel de mesure	Score (<i>high</i>)
Busardo <i>et al.</i>, 2021								
12H, 2F	Vaporisé	1 : 1	5,8 % THC (6 mg) 8,1 % CBD (8 mg)	10 (10-20)	10	180	10, 20, 40, 60, 90, 120, 180 et 240 min	43,8± 22,07 (/100)
Arkell <i>et al.</i>, 2019								
11H, 3F	Vaporisé	11 : 1	125 mg de THC	10	15	>240	15, 60, 120, 180 et 240 min	80/100
11H, 3F	Vaporisé	1 : 1	125 mg THC 125 mg CBD	10	15	>240	15, 60, 120, 180 et 240 min	70/100
Hindocha <i>et al.</i>, 2015								
34H, 14F (24 FO, 24 FF)	Vaporisé	1 : 0	8 mg THC	30	2	> 120	2, 30, 60, 90 et 120 min	~ 4/10
34H, 14F (24 FO, 24 FF)	Vaporisé	0 : 1	16 mg CBD	2	2	> 120	2, 30, 60, 90 et 120 min	~ 2/10
34H, 14F (24 FO, 24 FF)	Vaporisé	1 : 2	8 mg THC 16 mg CBD	30	2	> 120	2, 30, 60, 90 et 120 min	~ 4/10
Morgan <i>et al.</i>, 2010								
22 (FF)	Fumé	86 : 1	6,92 %THC 0,08 % CBD					6,8± 2,3
22 (FF)	Fumé	2 : 1	8,39 % THC 4,61 % CBD					5,81 ± 1,87
Van de Donk <i>et al.</i>, 2019								
20F (Fibromyalgie)	Vaporisé	22 : 1	22 % THC >1 % CBD (22,4 mg THC, >1 mg CBD)	30	30	> 180	5, 15, 30, 60, 90, 120 et 150 min	43 ± 37 (/100)
20F (Fibromyalgie)	Vaporisé	1 : 1	6,3 % THC 8 % CBD (13,4 mg THC, 17,8 mg CBD)	30	30	> 180	5, 15, 30, 60, 90, 120 et 150 min	45 ± 37 (/100)
20F (Fibromyalgie)	Vaporisé	1 : 9	9 % CBD >1 % THC (18,4 mg CBD, >1 mg THC)	30	30	> 180	5, 15, 30, 60, 90, 120 et 150 min	13 ± 21 (/100)
Cooper et Haney 2014								
35H, 35F (FF)	Fumé*		3,27 ou 5,5 %	15	15	>180	15, 30, 60, 90, 120 et 180 min	H : ~43/100 F : ~47/100

Tableau 14 Relation dose-réponse de la concentration de THC et CBD combinée et l'effet du *high* (suite)

Participants	Mode d'administration	Rapport THC : CBD	Dose	Emax (min)	Temps d'apparition des effets (min)	Temps de fin de détection des effets (min)	Point temporel de mesure	Score (<i>high</i>)
Ilan <i>et al.</i>, 2005								
6H, 6F (FF)	Fumé	3 : 1	2,86 % THC 1,06 % CBD	20	2	> 140	2, 20, 80 et 140 min	834± 39
6H, 6F (FF)	Fumé	37 : 1	3,09 % THC 0,08 % CBD	20	2	> 140	2, 20, 80 et 140 min	834± 39
6H, 5F (FF)	Fumé	7 : 1	1,91 % THC 0,27 % CBD	20	2	> 140	2, 20, 80 et 140 min	735 ± 76
6H, 5F (FF)	Fumé	1 : 1	1,88 % THC 1,52 % CBD	20	2	> 140	2, 20, 80 et 140 min	735 ± 76
Roser <i>et al.</i>, 2008/Juckel <i>et al.</i>, 2007								
10H, 10F	Ingéré (capsule)	1 : 0	10 mg THC					3,57 ± 2,25 (/10)
10H, 10F	Ingéré (capsule)	2 : 1	10 mg THC 5,4 mg CBD					4,16 ± 2,32 (/10)
Lorenzl <i>et al.</i>, 2022								
12H (NU)	Oromucosale (formulation nanoparticulaire de spray à base d'huile, THC+CBD)	15 : 1	3,96 mg THC et > 0,27 mg CBD	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
Matheson <i>et al.</i>, 2022								
34H, 14F	Fumé (<i>ad lib</i> 10 min)		Cigarette (750 mg de THC) 12,5 % de THC <0,5 % de CBD	5			5, 15, 30, 60, 120, 180, 240, 300 et 360 min	68,4/100 (26,1)
Zamarripa <i>et al.</i>, 2023								
18H, 7F (nourri)	Ingéré (Brownie)	1 : 0	20 mg THC	120			30, 60, 120, 180, 240, 300, 360, 480 min, 12 h et 24 h	59,2 ± 31,1 (/100)
18H, 7F (nourri)	Ingéré (Brownie)	1 : 30	20 mg THC 640 mg CBD	180			30, 60, 120, 180, 240, 300, 360, 480 min, 12 h et 24 h	72,8 ± 25,9 (/100)

Tableau 14 Relation dose-réponse de la concentration de THC et CBD combinée et l'effet du *high* (suite)

Participants	Mode d'administration	Rapport THC : CBD	Dose	Emax (min)	Temps d'apparition des effets (min)	Temps de fin de détection des effets (min)	Point temporel de mesure	Score (<i>high</i>)
Meyer <i>et al.</i>, 2018								
6H, 5F (NF)	Inhalé* (aérosol)	1 : 1	0,65 mg THC 0,7 mg CBD	0	0	480	0, 5, 10, 20, 40, 60, 90, 120, 180, 240 et 480 min	<10 %
6H, 5F (NF)	Intraveineuse (THC+ CBD)	1 : 1	1,6 mg CBD 1,6 mg THC	20	0	480	0, 5, 10, 20, 40, 60, 90, 120, 180, 240 et 480 min	~35 %
Haney <i>et al.</i>, 2016								
17H, 14F	Ingéré (capsule CBD) Fumé (Cigarette 5,3–5,8 % THC)	Prise séparée	200 mg CBD	30			30, 60, 120, ..., 310 min	48/100
17H, 14F	Ingéré (capsule CBD) Fumé (Cigarette 5,3–5,8 % THC)	Prise séparée	400 mg CBD	30			30, 60, 120, ..., 310 min	42/100
17H, 14F	Ingéré (capsule CBD) Fumé (Cigarette 5,3–5,8 % THC)	Prise séparée	800 mg CBD	60			30, 60, 120, ..., 310 min	45/100
17H, 14F	Ingéré (capsule CBD) Fumé (Cigarette 0,01 % THC)	Prise séparée	200 mg CBD	30			30, 60, 120, ..., 310 min	20/100
17H, 14F	Ingéré (capsule CBD) Fumé (Cigarette 0,01 % THC)	Prise séparée	400 mg CBD	30			30, 60, 120, ..., 310 min	5/100
17H, 14F	Ingéré (capsule CBD) Fumé (Cigarette 0,01 % THC)	Prise séparée	800 mg CBD	30			30, 60, 120, ..., 310 min	18/100
Solowij <i>et al.</i>, 2019								
14 H et 4F (FO) 17H et 1F (FF)	Vaporisé	1 : 0	8 mg THC	55	1		1 et 55 min	5,4/10 (1 min) 5,8/10 (55min)
14 H et 4F (FO) 17H et 1F (FF)	Vaporisé	2 : 1	8 mg THC 4 mg CBD	55	1		1 et 55 min	5,8/10 (1min) 6,2/10 (55min)
14 H et 4F (FO) 17H et 1F (FF)	Vaporisé	1 : 33	12 mg THC 400 mg CBD	1	1		1 et 55 min	5,2/10 (1 min) 4,5/10 (55min)

Tableau 14 Relation dose-réponse de la concentration de THC et CBD combinée et l'effet du *high* (suite)

Participants	Mode d'administration	Rapport THC : CBD	Dose	Emax (min)	Temps d'apparition des effets (min)	Temps de fin de détection des effets (min)	Point temporel de mesure	Score (<i>high</i>)
Englund <i>et al.</i> , 2023								
25H et 21F (FO)	Vaporisé	1 : 0	10 mg THC	10	10		Post-administration, 10 min, <i>post-cognition, post-walk, discharge</i>	7,36 (1,28)/10
25H et 21F (FO)	Vaporisé	1 : 1	10 mg THC 10 mg CBD	10	10		Post-administration, 10 min, <i>post-cognition, post-walk, discharge</i>	7,58 (1,88)/10
25H et 21F (FO)	Vaporisé	1 : 2	10 mg THC 20 mg CBD	10	10		Post-administration, 10 min, <i>post-cognition, post-walk, discharge</i>	7,50 (1,69)/10
25H et 21F (FO)	Vaporisé	1 : 3	10 mg THC 30 mg CBD	10	10		Post-administration, 10 min, <i>post-cognition, post-walk, discharge</i>	7,64 (1,35)/10

Légende : FO : Fumeurs occasionnels; FF : fumeurs fréquents; nd : non disponible; NU : non-utilisateurs; NF : non-fumeurs; T_{last} : temps de mesure de la dernière concentration quantifiable

Centre d'expertise et
de référence en santé publique

www.inspq.qc.ca