

# Profils cinétiques du $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol, du 11-hydroxy- $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol et de l'acide 11-nor- $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol-9-carboxylique chez le sujet volontaire sain après administration orale de décoctions de cannabis ou de dronabinol

## *Kinetics of $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol, 11-hydroxy- $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol and 11-nor- $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol-9-carboxylic acid in healthy volunteers after oral administration of cannabis decoctions or dronabinol*

---

**Annick MENETREY<sup>(1)\*\*</sup>, Marc AUGSBURGER<sup>(1)</sup>, Laura E. ROTHUIZEN<sup>(3)</sup>,  
Marie A. PIN<sup>(2)</sup>, Monique APPENZELLER<sup>(3)</sup>, Bernard FAVRAT<sup>(2)</sup>, Thierry BUCLIN<sup>(3)</sup>,  
Patrice MANGIN<sup>(1,2)</sup>, Christian GIROUD<sup>(1)\*</sup>**

---

(1) Laboratoire de Toxicologie et Chimie Forensiques, Institut Universitaire de Médecine Légale (IUML),  
rue du Bugnon 21 - CH-1005 Lausanne - SUISSE

(2) Unité de Médecine du Trafic, IUML

(3) Division Spécialisée de Pharmacologie et Toxicologie Cliniques, CHUV, Lausanne

\*\* Nouvelle adresse : Debiopharm SA, Forum "Après-demain", Chemin de Messidor 5-7 - Case postale 5911 -  
CH-1002 Lausanne

---

\*Auteur à qui adresser la correspondance : Dr Christian GIROUD, Laboratoire de Toxicologie et Chimie  
Forensiques, Institut Universitaire de Médecine Légale, rue du Bugnon 21 - CH-1005 Lausanne - SUISSE  
Tél : +41 213 14 70 70 - Fax : +41 213 14 73 29 - E-mail : Christian.Giroud@hospvd.ch

---

(Reçu le 1<sup>er</sup> juin 2004 ; accepté après modifications le 25 novembre 2004)

## RÉSUMÉ

Ce travail présente le volet pharmacocinétique d'une étude clinique plus large ayant comme objectif principal d'évaluer les effets d'une prise orale de cannabis ou de dronabinol (Marinol®) sur la capacité à conduire. Cette étude croisée a été réalisée en double aveugle, avec 8 volontaires, tous consommateurs occasionnels de cannabis. Chaque volontaire a reçu au cours de 4 sessions successives, à deux semaines d'intervalle, un placebo, une décoction contenant dans 2 dl de lait en moyenne 16,5 ou 45,7 mg de THC ou encore 20 mg de dronabinol. Des échantillons de sang ont été prélevés avant l'administration des différentes préparations, puis après 1 ; 2,5 ; 4 ; 5,5 ; 7 ; 10 et 24 heures. Les échantillons ont été aliquotés et placés dans l'heure suivant le prélèvement à -20°C jusqu'au jour de l'analyse. La détermination des concentrations de THC, de 11-OH-THC et de THC-COOH a été réalisée par GC-MS-NCI. Les concentrations moyennes les plus élevées (8,4 ng/ml THC, 12,8 ng/ml 11-OH-THC, 66,2 ng/ml THCCOOH) ont été relevées dans le sang total après ingestion de la dose de THC la plus forte (45,7 mg). Des concentrations moindres mais similaires ont été mesurées après consommation d'une dose proche de THC (16,5 mg) ou de dronabinol (20 mg). La comparaison des concentrations de THC et des aires sous la courbe suggère une relation dose-concentration. Une grande variabilité des concentrations et des profils cinétiques entre les sujets a été observée pour les 3 traitements testés. Après ingestion de dronabinol, des profils cinétiques avec parfois un temps de latence ou un double pic ont été observés. Bien que les concentrations aient évolué dans des domaines de faibles valeurs, les volontaires ont indiqué ressentir des effets subjectifs forts. De plus, 2 sujets ont dû être retirés de l'étude en raison de symptômes psychotiques passagers après ingestion d'une dose moyenne de THC ou de dronabinol.

### MOTS-CLÉS

Tétrahydrocannabinol, dronabinol, cannabinoïdes, pharmacocinétique.

## Introduction

Au moins 66 phytocannabinoïdes ont été décrits dans la plante *Cannabis sativa* L (1). Ces terpénophénols sont synthétisés par la plante sous forme de cannabinoïdes acides (2). L'acide  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinolique-A (THC-A), pharmacologiquement inactif, est décarboxylé en  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol (THC) lorsqu'il est chauffé (3). Cette transformation se produit pendant la combustion d'un joint, la cuisson d'un space-cake ou lorsqu'un extrait de chanvre est rendu volatil au cours de son injection dans un chromatographe en phase gazeuse. Le THC est responsable des principaux effets pharmacologiques du cannabis (4). Son activité pourrait être modulée par la présence d'autres dérivés terpéniques présents dans le chanvre (5). Plusieurs voies d'administration peuvent être utilisées pour le THC, l'une d'entre elles est la voie orale (6). Son ingestion peut survenir dans au moins 3 cir-

## SUMMARY

This paper presents the pharmacokinetic aspects of a larger clinical study focused on the effects of oral intake of cannabis or dronabinol (Marinol®) on driving capability. This crossover study was carried out according to a double-blind design, with 8 occasional cannabis smokers. Each volunteer ingested either a placebo, or a 2 dl milk decoction containing an average of 16.5 or 45.7 mg of THC or 20 mg dronabinol, in 4 sessions separated by 2-weeks intervals. Blood specimens were taken before and 1, 2.5, 4, 5.5, 7, 10 and 24 hours after intake. Blood was immediately frozen and stored at -20°C. Blood concentrations of THC, 11-OH-THC, THC-COOH were measured by GC-MS-NCI. The highest average concentrations (8.4 ng/ml THC, 12.8 ng/ml 11-OH-THC, 66.2 ng/ml THCCOOH of whole blood) were observed following ingestion of the strongest decoction (45.7 mg THC). Furthermore, lower but very similar mean blood levels were measured after ingestion of the almost same dose of THC or dronabinol. The comparison of THC concentrations and areas under the curve for the 3 treatments suggested a dose-concentration relationship. The 3 treatments resulted in high inter-individual variability of blood concentrations and kinetics of all 3 cannabinoids. After ingestion of dronabinol, individual blood concentration-time profiles showed inconstantly a lag-time or a double peak. Although the THC blood levels remained fairly low throughout the whole study, the subjects reported in average strong subjective effects. Moreover, because of transient psychiatric side-effects, two volunteers were withdrawn from the study following ingestion of a medium dose of THC or dronabinol.

### KEY-WORDS

Tetrahydrocannabinol, dronabinol, cannabinoids, cannabis, pharmacokinetics.

constances différentes : a) la consommation d'aliments ou de boissons contenant ou contaminés par du cannabis ou des extraits de chanvre, b) la consommation récréative ou abusive de produits dérivés du cannabis et enfin c) l'administration thérapeutique par voie orale de THC de synthèse ou de préparations de chanvre (7-8). En ce qui concerne le premier point, de nombreux commerces en Suisse et d'autres pays occidentaux vendent des aliments (par ex. huile de chanvre) ou des boissons (eau-de-vie au chanvre) qui contiennent du THC en quantités significatives (7-9). La consommation de ces denrées alimentaires peut aboutir à des urines positives au cannabis et même à des intoxications moyennes à sévères (9-14). Si en usage récréatif ou abusif, le cannabis est généralement fumé ou inhalé par le biais de vaporisateurs (15), il peut aussi être ingéré, par exemple sous la forme de «space cakes», de «cookies» ou de «beurre de Marrakech» (16). Les recettes culinaires faisant appel au cannabis sont innombrables

(17,18). Le Marinol® (dronabinol, THC) a été introduit dans la pharmacopée aux USA et est prescrit par voie orale comme anti-nauséeux lors de chimiothérapie anticancéreuse et comme stimulant de l'appétit chez des patients sidéens (19). En Suisse, des études sont actuellement menées pour évaluer l'efficacité, la sécurité d'emploi, la tolérance du cannabis oral pour atténuer les troubles spastiques qui accompagnent la sclérose en plaques (20). Les avantages et inconvénients respectifs des extraits de cannabis et des cannabinoïdes de synthèse sont également vivement débattus (21). En ce qui concerne les applications thérapeutiques, d'autres voies que la voie orale sont aussi investiguées : sublinguale, rectale, transdermique, intra-oculaire, pulmonaire après vaporisation à basse température ou après nébulisation pour réduire la formation de produits de pyrolyse cancérigènes (22). Désormais, les usages légaux et illégaux du chanvre peuvent se côtoyer dans certains pays avec pour conséquence de rendre plus difficile l'interprétation des résultats positifs dans l'urine ou le sang. En effet, leur analyse permet difficilement d'identifier la voie d'administration, le moment de la prise et la nature du produit consommé et à fortiori son caractère licite ou illicite. De plus, les effets du cannabis ne peuvent pas être directement corrélés avec les concentrations de cannabinoïdes dans le sang qui sont souvent les seules données objectives à disposition du toxicologue médico-légal (23,24). Les raisons pouvant être invoquées pour expliquer les difficultés d'interprétation des résultats d'analyse sont multiples : l'une d'entre elles tient à la pharmacologie du THC qui est très complexe, avec plus de 100 métabolites décrits, plusieurs d'entre eux étant psychoactifs (25). Généralement, seule la voie majeure du métabolisme est considérée, celle conduisant successivement au 11-hydroxy-THC (11-OH-THC) et à l'acide THC-carboxylique (THCCOOH). Le 11-OH-THC serait au moins aussi psychoactif que sa molécule parente (26) alors que le THCCOOH aurait uniquement des propriétés analgésiques (27). La pharmacocinétique des cannabinoïdes est également très compliquée et encore mal comprise. Des modèles à 2, 3, 4, voire 5 compartiments ont été utilisés pour décrire les cinétiques du THC (28-30). Des demi-vies des phases terminales d'élimination du THC et du THCCOOH très longues (> 24 heures) ont été calculées en utilisant ces modèles. Leur emploi est toutefois controversé et l'utilisation de modèles non-compartimentaux combinée avec une méthode analytique très sensible a abouti à des conclusions différentes en ce qui concerne le THC pour lequel une demi-vie d'élimination de l'ordre de 1,6-1,9 heures seulement a pu être déterminée (31). Le cannabis pose plusieurs problèmes majeurs à notre société, l'un d'entre eux concerne la sécurité routière. Plusieurs études récentes sur le cannabis fumé indiquent qu'il

diminue la capacité à conduire (32). Par ailleurs, le THC est fréquemment détecté dans le sang d'automobilistes suspectés de conduire sous l'influence de produits psychotropes renforçant la présomption de son implication dans la conduite erratique et les accidents (33,34). A notre connaissance, l'évaluation des effets d'une consommation orale de cannabis ou de THC pur sur la conduite automobile n'a pas encore été réalisée. Si plusieurs études d'administration orale de cannabis ont déjà été effectuées, les buts en étaient différents, il s'agissait notamment de comparer les pharmacocinétiques des cannabinoïdes dans le plasma à celles obtenues lors d'une injection intraveineuse ou d'une inhalation de cannabis ou d'évaluer les effets cognitifs, subjectifs, physiologiques ou thérapeutiques du cannabis et du THC oral (21,28,35-45). Dans ces études, les doses administrées par voie orale ont été le plus souvent sans rapport avec les doses élevées qui pourraient être ingérées dans un but récréatif ou abusif. Dans le cadre d'une étude sur la conduite automobile, les concentrations de THC, de 11-OH-THC et de THCCOOH ont été déterminées dans le sang total à différents temps, après administration orale de 20 mg de dronabinol ou de décoctions de cannabis ciblées à 20 ou à 60 mg de THC. Les résultats sont présentés et commentés dans cet article. Les données concernant les effets sur le comportement et la capacité à conduire et les corrélations entre concentrations et effets seront l'objet d'un second article.

## Matériel, protocole expérimental et méthodes

### Matériel

Les gélules de Marinol® ont été achetées auprès de Mathias Markert à Thun en Suisse. Les capsules de Marinol® ou leur équivalent placebo (capsules molles d'huile de germes de blé) ont été placées dans une seconde capsule, afin de les rendre non distinguables. Le cannabis riche en THC a été fourni par l'Institut Hiscia à Arlesheim en Suisse. Le cannabis placebo est constitué par un thé de chanvre du commerce pauvre en THC. Les solvants utilisés sont de qualité analytique et les étalons de référence proviennent de Cambridge Isotope Laboratories (CIL), Innerberg ou Lipomed, Arlesheim, tous deux en Suisse. Le THC-A a été obtenu par l'intermédiaire de l'Office Fédéral de la Santé Publique (OFSP).

### Préparation des décoctions

L'analyse HPLC du Cannabis fourni par Hiscia a révélé la présence de THC et de THC-A à la concentration

de respectivement 1,5 et 4,4 %. Les fragments de cannabis ont été hachés finement puis chauffés sous argon à 140° C dans un bain d'huile pendant une demi-heure pour transformer le THC-A en THC. L'analyse du hachis obtenu a montré qu'il contenait 4,9 % de THC et aucune trace détectable de THC-A ou de cannabinoles. Ensuite, une quantité de 0,41 ou 1,22 g de ce hachis de cannabis contenant un total de 20 ou 60 mg de THC a été infusée pendant 20 minutes dans 2 dl de lait entier à une température juste inférieure au point d'ébullition du lait pour en extraire les cannabinoles. Après tiédissement et filtration, le lait a été transvasé dans un flacon thermos jusqu'à l'administration aux volontaires. Un aliquot de lait a été prélevé pour en déterminer la teneur en THC. L'analyse HPLC-DAD a révélé que les décoctions contenaient  $16,5 \pm 0,9$  ou  $45,7 \pm 0,7$  mg de THC. Le rendement d'extraction se situe donc aux environs de 80 %.

### Volontaires et protocole d'administration

Une étude d'administration orale a été effectuée pour comparer les cinétiques et les effets sur la capacité à conduire d'une dose moyenne de dronabinol à 2 décoctions contenant une dose moyenne ou élevée de THC et à leurs traitements placebo correspondants. Chaque volontaire a donné son consentement éclairé et l'étude a reçu l'approbation de la commission d'éthique du département de Médecine Interne de l'Université de Lausanne ainsi que l'accord et le soutien de l'Office Fédéral de la Santé Publique Helvétique. Cette étude contrôlée croisée, randomisée en double aveugle contre placebo, a inclus 8 volontaires sains, masculins, âgés de 22 à 30 ans (poids moyen :  $72,8 \pm 5,2$  kg). Pour être inclus dans l'étude, les volontaires ont dû indiquer leur passé médical et subir un examen clinique et psychiatrique. Les volontaires qui présentaient des antécédents ou des troubles psychiatriques ou qui étaient des consommateurs de produits stupéfiants autres que le cannabis ont été exclus de l'étude. Tous les sujets ont indiqué être des fumeurs occasionnels de cannabis. Trois traitements ont été évalués et comparés au placebo : 1) 20 mg de dronabinol, 2) une décoction ciblée à 20 mg de THC et 3) une décoction ciblée à 60 mg de THC. Au cours de chaque session, les sujets ont donc reçu 4 capsules contenant chacune 5 mg de dronabinol (total = 20 mg) dans de l'huile de sésame ou leur correspondant placebo. Au cours des mêmes sessions, les volontaires ont ingéré une décoction dans du lait préparée à partir de 0,8 g d'un hachis de thé de cannabis du commerce contenant moins de 0,1 % de THC (placebo) ou une décoction contenant 16,5 ou 45,7 mg de THC. Les 3 traitements (20 mg dronabinol, 16,5 ou 45,7 mg THC) ou le placebo (< 0,8 mg THC) ont été

administrés à chaque volontaire en 4 sessions séparées par une période d'abstinence de 2 semaines. Une abstinence vis-à-vis des produits psychotropes a également été exigée pendant la semaine précédant le début de l'étude et au cours de toute la durée du protocole. La présence de produits psychotropes (amphétamines, opiacés, cocaïne, cannabis et benzodiazépines) a été recherchée par test immunologique dans un échantillon d'urine prélevé 1 heure avant chaque administration. L'analyse de l'air expiré au moyen d'un éthylomètre a permis d'exclure une consommation récente d'alcool. Des échantillons de sang ont été prélevés, à l'aide de Monovette® S de 5,5 ml de Sarstedt® contenant 1,2 mg d'EDTA et 1,0 mg de fluorure/ml de sang, avant et 1 ; 2,5 ; 4 ; 5,5 ; 7 ; 10 et 24 heures après l'ingestion. Les tubes ont été immédiatement congelés et conservés à -20° C jusqu'au jour de l'analyse.

### Méthode analytique

La méthode d'extraction est adaptée de celle décrite par Giroud et coll. (46) alors que la méthode analytique est inspirée de celle de Huang et coll. (47) : 1 ml de sang, après ajout des standards internes deutérés (THC-d<sub>3</sub>, 11-OH-THC-d<sub>3</sub>, THCCOOH-d<sub>9</sub> chacun à la concentration de 20 ng/ml), est dilué avec 2 ml d'acétonitrile, traité aux ultra-sons puis centrifugé. Le surnageant, dilué par 3 ml d'eau bidistillée et additionné de 150 µl d'acide acétique 10 %, est purifié par extraction sur phase solide sur colonnes C18AR 30 mg (Varian®). Les colonnes sont conditionnées avec 2 ml de méthanol, 2 ml d'eau bidistillée et 1 ml d'acide acétique 0,1 M. Après dépôt des échantillons, les colonnes sont rincées avec 1 ml d'acide acétique 0,1 M, puis par 1 ml d'acétonitrile : H<sub>2</sub>O (3 : 7, v/v). Les analytes sont élués au moyen de 1,5 ml d'acétonitrile. Après évaporation à sec sous azote à 37° C, les résidus sont repris et dérivés avec un mélange constitué de 150 µl d'anhydride trifluoroacétique, 50 µl d'hexafluoroisopropanol et 150 µl de chloroforme, pendant 10 minutes à 70° C. Après dérivatisation, les échantillons sont évaporés à sec et repris dans 50 µl d'heptane et 2 µl sont injectés dans le GC-MS.

### GC-MS (NCI)

Le matériel analytique est constitué d'un chromatographe Agilent 6890 couplé avec un spectromètre de masse Agilent 5973N. Les cannabinoles sont séparés au moyen d'une colonne capillaire HP 1 MS (12 m x 0,2 mm x 0,33 µm), l'hélium est utilisé comme gaz vecteur (1,2 ml/min). La détection est réglée en mode ionisation chimique négative, le méthane est utilisé comme gaz d'ionisation. Le programme de température suivant

a été utilisé : 1 min à 150° C, 25° C/min jusqu'à 232° C, 4° C jusqu'à 240° C, 25° C/min jusqu'à 300° C, maintenu pendant 1 min. Les températures de l'injecteur, de l'interface et de la source sont respectivement de 260° C, 280° C et 150° C. 2 µl d'échantillon sont injectés en mode splitless. Les ions sélectionnés pour la quantification sont :  $m/z = 410, 413, 408, 411, 590$  et  $599$  respectivement pour le THC, le THC- $d_3$ , le 11-OH-THC, le 11-OH-THC- $d_3$ , le THCCOOH, le THC-COOH- $d_9$ . La linéarité ( $r^2 > 0,999$ ) a été estimée avec des échantillons de sang fortifiés avec des concentrations croissantes de cannabinoïdes ; les gammes d'étalement vont de 0,3 à 100 ng/ml pour le THC, de 0,8 à 50 ng/ml pour le 11-OH-THC et de 0,1 à 100 ng/ml pour le THCCOOH. L'exactitude ainsi que la fidélité ont été déterminées à trois concentrations (2, 10 et 50 ng/ml). Les dosages ont été effectués en triplicat et à 3 reprises. L'exactitude est comprise entre 91,3 et 105,2 %. La répétabilité et la fidélité intermédiaire n'excèdent pas respectivement 11,2 et 6,8 %. Les rendements d'extraction sont supérieurs à 50 % et les limites de quantification sont inférieures à 1 ng/ml (THC : 0,3 ng/ml ; 11-OH-THC : 0,8 ng/ml et THCCOOH : 0,1 ng/ml). Pour évaluer la spécificité de la méthode, des échantillons de sang « négatif » ont été incorporés à chaque série d'analyse. L'analyse d'échantillons de sang provenant de cas médico-légaux positifs pour le cannabis et d'autres psychotropes n'a pas révélé la présence d'interférences indiquant que la méthode est également sélective.

### Analyses statistiques et pharmacocinétiques

Les données des profils cinétiques ont été évaluées avec le logiciel Winstat™ (Statistics Add-In for Microsoft® Excel). Les paramètres pharmacocinétiques ont été évalués avec la version 1.1 du logiciel PKAnalyst pour Microsoft Windows, de Micromath Scientific Software. Les modèles #12 et 14 avec macro- et micro-constante d'absorption ont été utilisés pour estimer les principaux paramètres pharmacocinétiques. Il s'agit de deux modèles à 2 compartiments avec des constantes de premier ordre pour les phases d'absorption et d'élimination avec temps de latence. Les aires sous la courbe extrapolées à l'infini sont évaluées à l'aide des micro-constantes des modèles.

## Résultats

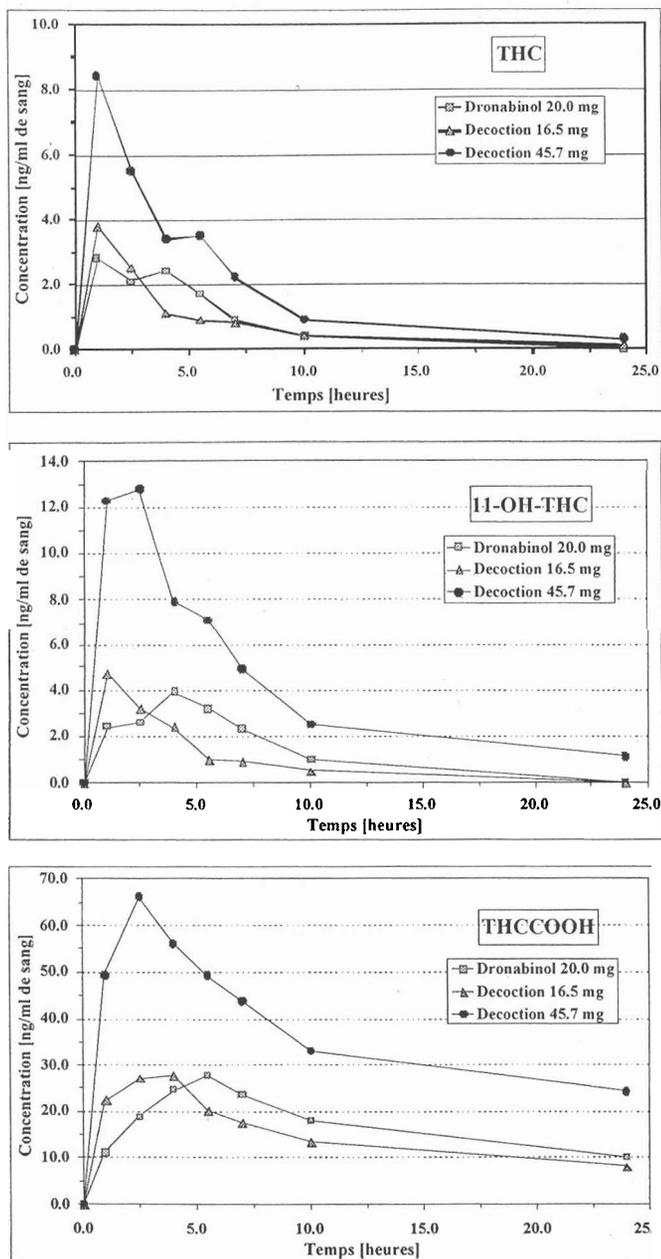
L'analyse des décoctions a montré que celles-ci, lorsqu'elles étaient préparées avec des doses identiques de chanvre, contenaient des concentrations très comparables en THC. Le cannabinoïde, un produit de dégrada-

tion in situ du THC, ainsi que le THC-A, le précurseur du THC, n'ont pas été détectés. Les doses de cannabidiol reçues se situent au-dessous de 3,4 mg pour les décoctions préparées avec 60 mg de THC et moins de 2,1 mg pour les autres.

Sur les 8 volontaires, deux ont dû être retirés de l'étude après la troisième administration, tous deux devaient recevoir la décoction à 60 mg lors de la dernière période. L'un des sujets a présenté un fort épisode d'anxiété après l'ingestion d'une décoction contenant 16,5 mg de THC. Le second a rapporté des troubles anxieux accompagnés d'une distorsion de la réalité et de la perception du corps après l'ingestion de 20 mg de dronabinol. Les symptômes se sont résolus spontanément sans troubles résiduels. Ces effets n'ont pas pu être corrélés de manière significative avec les concentrations de THC et de 11-OH-THC les plus élevées pour ces traitements. Les concentrations de THC et de 11-OH-THC ainsi que leur somme molaire ne se distinguent pas particulièrement de celles mesurées chez les autres volontaires. Par exemple, le volontaire ayant présenté des effets indésirables après ingestion d'une décoction contenant 16,5 mg de THC a montré une concentration des cannabinoïdes actifs (THC+11-OH-THC) s'élevant au plus à 31,5 nM contre 25,7 nM (valeurs extrêmes 17,9 - 45,8 nM) pour les 7 autres sujets. Des nausées ont également été occasionnellement ressenties par les volontaires, y compris après administration du placebo. La survenue d'effets indésirables a été d'autant plus marquée que la dose administrée était forte.

Dès lors, les concentrations de THC, de 11-OH-THC et de THCCOOH ont pu être déterminées dans tous les cas, sauf pour les deux volontaires qui n'ont pas reçu la décoction ciblée à 60 mg de THC. Les profils cinétiques des concentrations moyennes pour les 3 cannabinoïdes dosés sont présentés dans la figure 1. Les cinétiques des 3 cannabinoïdes obtenues après la prise de la décoction contenant 16,5 mg de THC ou 20 mg de dronabinol évoluent dans les mêmes gammes de concentrations. Les profils moyens du THC, du 11-OH-THC et du THCCOOH calculés après administration de la dose la plus forte (45,7 mg) surpassent nettement ceux relevés après administration du dronabinol et de la décoction contenant 16,5 mg de THC. Les cinétiques montrent aussi que les maxima des métabolites sont atteints plus rapidement après ingestion des décoctions qu'après prise du dronabinol. En ce qui concerne les traitements « placebo », aucune trace de cannabinoïdes n'a pu être détectée dans aucun des échantillons de sang prélevés.

Pour les 3 conditions d'administration, les concentrations moyennes de THCCOOH excèdent nettement celles de 11-OH-THC qui sont elles-mêmes souvent



**Figure 1 :** Profils cinétiques des concentrations moyennes de THC, 11-OH-THC et de THCCOOH dans le sang total après administration de 20 mg de dronabinol ou de 2 décoctions contenant l'une 16,5, l'autre 45,7 mg de THC dans 2dl de lait.

légèrement supérieures à celles du THC. Les concentrations moyennes ainsi que les intervalles des valeurs correspondants pour les 3 cannabinoïdes sont répertoriées dans les tableaux I à III. Les concentrations les plus élevées (8,4 µg/l de THC) sont observées en moyenne après administration de la dose la plus forte de THC (45,7 mg)(tableau I). Il en va de même pour le 11-OH-THC (12,8 µg/l)(tableau II) et le THCCOOH (66,2 µg/l)(tableau III). La concentration maximale du THCCOOH est atteinte 5,5 heures après ingestion du dronabinol contre seulement 4 et 2,5 heures après ingestions des décoctions contenant respectivement 16,5 ou 45,7 mg de THC. Pour les 3 traitements, le THCCOOH est encore détectable dans le sang 24 heures après administration. Sa concentration atteint la valeur moyenne de 24,3 µg/l après ingestion de la décoction la plus fortement dosée. Pour illustrer la grande variabilité inter-individuelle des cinétiques, les profils des 3 cannabinoïdes obtenus pour les 6 volontaires ayant ingéré la décoction contenant la dose la plus forte de THC sont représentés dans la figure 2. Pour le THC (partie supérieure de la figure 2), les écarts de concentrations entre les valeurs les plus élevées et celles les plus basses atteignent environ 9 ng/ml après 1 heure et environ 10 ng/ml après 7 heures. Des écarts très importants sont aussi relevés pour le 11-OH-THC (partie intermédiaire de la figure 2) et pour le THCCOOH (partie inférieure de la figure 2). Il est intéressant de noter l'apparition d'un double pic pour le sujet 104 qui est visible à des degrés divers pour le THC, le 11-OH-THC et le THCCOOH. La figure 2 montre également qu'il n'existe pas de relation simple entre les concentrations des 3 cannabinoïdes. Par exemple, pour le sujet 104, les concentrations des 3 cannabinoïdes sont élevées. Pour le sujet 103, les concentrations de THC sont faibles, celles de 11-OH-THC intermédiaires alors que celles de THCCOOH évoluent dans le domaine le plus élevé. Pour le sujet 101, les concentrations des 3 cannabinoïdes s'établissent dans la zone des plus faibles valeurs. Quelques

**Tableau I :** Tableau des moyennes et des intervalles des concentrations de THC obtenues à chaque temps de prélèvement, suite à l'ingestion de 20 mg de dronabinol (8 volontaires), d'une décoction contenant 16,5 mg de THC en moyenne (8 volontaires), d'une décoction contenant 45,7 mg de THC en moyenne (6 volontaires). En gras sont indiquées les concentrations moyennes maximales observées. <LQ = inférieur à la limite de quantification ; nd = inférieur à la limite de détection (non détecté).

THC [µg/l]		1h	2,5h	4h	5,5h	7h	10h	24h
Dronabinol	Moyenne	<b>2,8</b>	2,1	2,4	1,7	0,9	0,4	nd
	Intervalle	nd-5,6	nd-5,0	nd-6,3	nd-3,7	nd-1,7	nd-1,4	nd-0,3
16,5 mg	Moyenne	<b>3,8</b>	2,5	1,1	0,9	0,8	0,4	<LQ
	Intervalle	1,5-8,3	0,6-6,2	nd-3,6	nd-2,7	nd-2,3	nd-1,7	nd-0,9
45,7 mg	Moyenne	<b>8,4</b>	5,5	3,4	3,5	2,2	0,9	0,3
	Intervalle	3,9-13,1	1,6-9,0	0,8-5,1	0,4-10,5	<LQ-7,7	<LQ-1,7	nd-1,1

**Tableau II :** Tableau des moyennes et des intervalles des concentrations de 11-OH-THC obtenues à chaque temps de prélèvement, suite à l'ingestion de 20 mg de dronabinol (8 volontaires), d'une décoction contenant 16,5 mg de THC en moyenne (8 volontaires), d'une décoction contenant 45,7 mg de THC en moyenne (6 volontaires). En gras sont indiquées les concentrations moyennes maximales observées. <LQ = inférieur à la limite de quantification ; nd = inférieur à la limite de détection (non détecté).

11-OH-THC [ $\mu\text{g/l}$ ]		1h	2,5h	4h	5,5h	7h	10h	24h
Dronabinol	Moyenne	2,4	2,6	<b>3,9</b>	3,2	2,3	1,0	nd
	Intervalle	nd-6,3	nd-5,2	1,4-8,5	<LQ-8,4	<LQ-6,0	nd-2,2	nd
16,5 mg	Moyenne	<b>4,7</b>	3,2	2,4	1,0	0,9	<LQ	nd
	Intervalle	2,9-7,0	<LQ-5,6	nd-4,3	nd-2,7	nd-2,7	nd-1,5	nd
45,7 mg	Moyenne	12,3	<b>12,8</b>	7,9	7,1	4,9	2,5	1,1
	Intervalle	4,6-23,8	3,4-24,7	1,7-15,1	1,6-21,0	1,1-17,0	<LQ-8,2	nd-5,0

**Tableau III :** Tableau des moyennes et des intervalles des concentrations de THCCOOH obtenues à chaque temps de prélèvement, suite à l'ingestion de 20 mg de dronabinol (8 volontaires), d'une décoction contenant 16,5 mg de THC en moyenne (8 volontaires), d'une décoction contenant 45,7 mg de THC en moyenne (6 volontaires). En gras sont indiquées les concentrations moyennes maximales observées. <LQ = inférieur à la limite de quantification ; nd = inférieur à la limite de détection (non détecté).

THCCOOH [ $\mu\text{g/l}$ ]		1h	2,5h	4h	5,5h	7h	10h	24h
Dronabinol	Moyenne	11,2	19,0	24,7	<b>27,8</b>	23,6	18,0	10,1
	Intervalle	2,5-25,0	2,8-35,5	8,5-47,5	5,4-55,4	3,7-46,4	2,5-35,8	2,8-21,5
16,5 mg	Moyenne	22,4	27,2	<b>27,8</b>	20,2	17,6	13,6	8,2
	Intervalle	13,3-31,4	7,7-41,0	14,1-42,4	4,5-39,7	4,3-35,3	3,2-27,2	2,3-15,5
45,7 mg	Moyenne	49,4	<b>66,2</b>	56,2	49,3	43,9	33,1	24,3
	Intervalle	24,8-85,3	29,0-99,9	31,1-90,6	20,5-85,4	19,9-86,8	13,6-66,6	6,8-64,5

paramètres pharmacocinétiques estimés sur la base d'un modèle bi-compartmental et concernant les 3 cannabinoïdes sont répertoriés dans les tableaux IV à VI. Des aires sous la courbe (ASC) extrapolées à l'infini similaires sont calculées après ingestion de doses semblables de THC (tableau IV). L'ASC du THC est augmentée de 2,5 x (de 18 à 45 ng\*h/ml) lorsque la quantité ingérée moyenne est elle-même augmentée d'un même facteur 2,5 x (de 16,5 à 45,7 mg). Les  $t_{1/2\beta}$  du THC sont similaires pour les 3 traitements (valeur moyenne : 5,1 heures). En adoptant une ASC de 4330  $\mu\text{g}\cdot\text{min/l}$  de plasma pour le THC après administration intra-veineuse de 5 mg de THC (37) et en tenant compte de la distribution plasma/sang total (1,5) (46) du THC, une biodisponibilité d'environ 8,5-12,6 % a pu être calculée pour le THC. Les effets subjectifs maximaux indiqués par les volontaires par comparaison des effets ressentis lors d'expériences antérieures avec le cannabis fumé sont tabulés sur une échelle analogique visuelle allant de 0 à 10. Le tableau IV indique que l'effet ressenti est le plus fort après avoir bu la décoction contenant 45,7 mg de THC et qu'il est moindre mais comparable en intensité après prise de doses comparables de THC (20 mg de dronabinol ou 16,5 mg de THC). L'effet subjectif atteint son apogée après les pics de concentration du THC et à des temps proches de

ceux du 11-OH-THC. Comparée au THC et au 11-OH-THC, l'ASC du THCCOOH est d'au moins un ordre de grandeur plus élevée (tableau VI). Les  $t_{1/2}$  d'élimination du THCCOOH sont également beaucoup plus grands que ceux calculés pour le THC et le 11-OH-THC. Trois cas de cinétique individuelle caractérisés par l'absence ou la présence d'un temps de latence ou d'un double pic après administration de dronabinol sont présentés dans la figure 3. Le graphique des cinétiques du sujet 101 (partie supérieure de la figure 3) montre des profils «classiques» sans temps de latence avec un pic majeur alors que le sujet 106 (graphique intermédiaire) montre un retard d'absorption de 2,5 heures pour les 3 cannabinoïdes. Le sujet 108 (graphique inférieur) montre un profil irrégulier avec un épaulement ou un premier pic 1 heure après ingestion et un second pic après 4 heures pour le THC et le 11-OH-THC.

## Discussion

La dose orale moyenne sélectionnée dans cette étude est comparable à celle qui est généralement administrée dans les études cliniques (tableau VII). La dose typique se situe généralement dans une fourchette

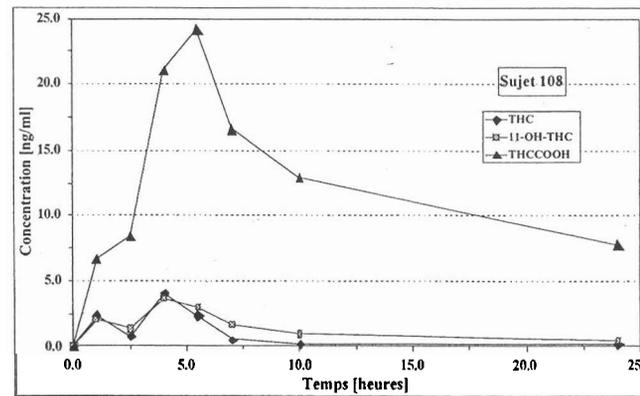
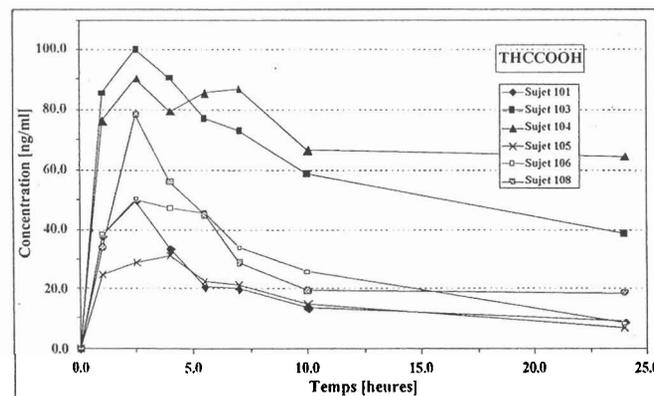
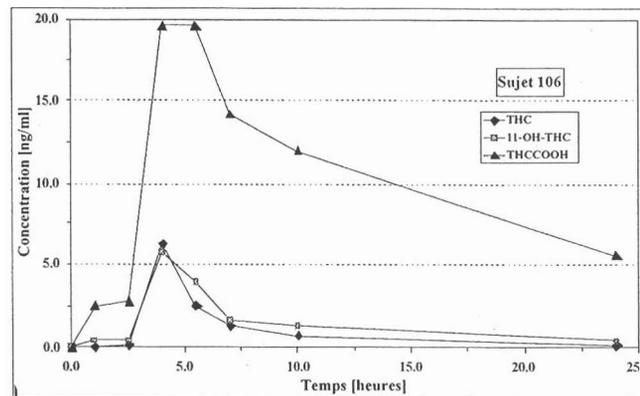
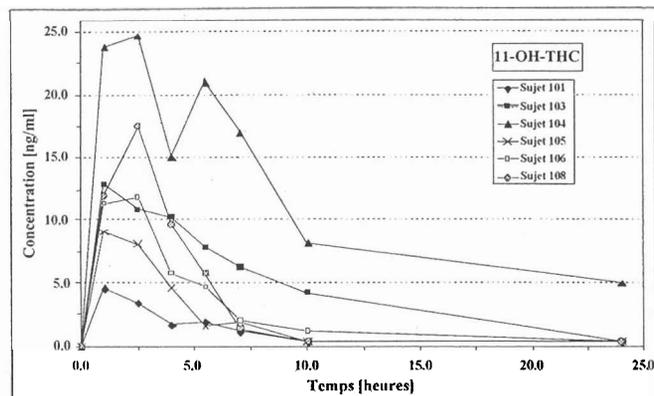
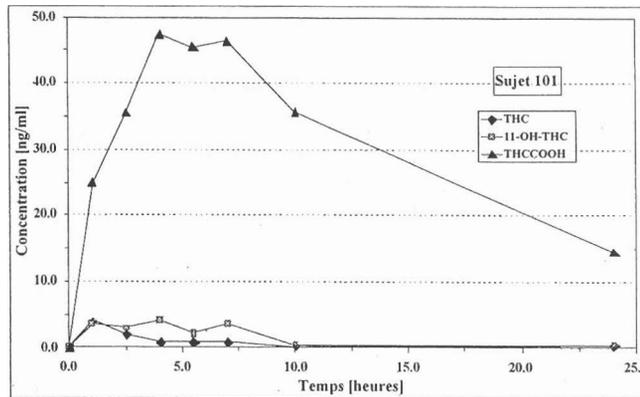
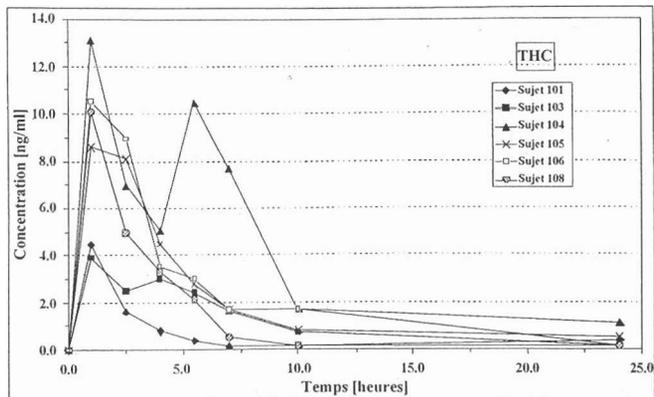


Figure 2 : Profils cinétiques des concentrations individuelles de THC, 11-OH-THC et de THCCOOH dans le sang total après administration d'une décoction contenant 45,7 mg de THC dans 2dL de lait à 6 sujets volontaires sains.

Figure 3 : Profils cinétiques des concentrations de THC, 11-OH-THC et de THCCOOH dans le sang total après administration de 20 mg de dronabinol à 3 sujets volontaires sains. Exemples de A : résorption "normale" ; B : résorption "retardée" ; C : résorption "discontinue".

Tableau IV : Paramètres pharmacocinétiques du THC dans le sang total, calculés à partir des cinétiques moyennes obtenues après administration de 20 mg de dronabinol, d'une décoction contenant 16,5 mg de THC et d'une décoction contenant 45,7 mg de THC dans 2 dl de lait.

Paramètre	Unité	20 mg dronabinol	décoction 16,5 mg	décoction 45,7 mg
$C_{max\ obs}$	ng/ml	2,8	3,8	8,4
$T_{max\ obs}$	heures (h)	1	1	1
ASC	ng*h/ml	16	20	45
Biodisponibilité F	%	8,5	12,6	10,2
Clairance orale	1/h	106	104	104
$t_{1/2\beta}$	heures	4,9	6,5	4,0
Effet subjectif maximal (ES)	VAS 0-10	6,7	6,8	9
Tmax ES	h	2,5	2,5	2,5

**Tableau V :** Paramètres pharmacocinétiques du 11-OH-THC dans le sang total, calculés à partir des cinétiques moyennes obtenues après administration de 20 mg de dronabinol, d'une décoction contenant 16,5 mg de THC et d'une décoction contenant 45,7 mg de THC dans 2 dl de lait.

Paramètre	Unité	20 mg dronabinol	décoction 16,5 mg	décoction 45,7 mg
C <sub>max obs</sub>	ng/ml	3,9	4,7	12,8
T <sub>max obs</sub>	heures (h)	4	1	2,5
ASC	ng*h/ml	29	21	167
t <sub>1/2β</sub>	heures	non calculable	29,1	26,6

**Tableau VI :** Paramètres pharmacocinétiques du THCCOOH dans le sang total, calculés à partir des cinétiques moyennes obtenues après administration de 20 mg de dronabinol, d'une décoction contenant 16,5 mg de THC et d'une décoction contenant 45,7 mg de THC dans 2 dl de lait.

Paramètre	Unité	20 mg dronabinol	décoction 16,5 mg	décoction 45,7 mfg
C <sub>max obs</sub>	ng/ml	27,8	27,8	66,2
T <sub>max obs</sub>	heures (h)	5,5	4	2,5
ASC	ng*h/ml	665	718	2853
t <sub>1/2β</sub>	heures	34,0	33,2	41,9

allant de 7,5 à 35 mg (21,28,35-45). Cette dose est inférieure à la dose la plus forte administrée dans notre étude (45,7 mg). A notre connaissance, la dose maximale quotidienne administrée lors d'études orales est de 210 mg répartie en 5 doses de 30 mg de THC chacune avec une sixième et dernière double dose (60 mg) ingérée avant le sommeil. Le traitement est initié avec un traitement « placebo » qui est suivi d'une dose quotidienne de 70 mg (5x10 mg + 20 mg avant le sommeil) qui est progressivement augmentée pour atteindre après 2 à 5 jours le seuil fixé à 210 mg/jour (36). Dans une étude au protocole similaire, Jones et coll. (48) montrent qu'une tolérance marquée se développe rapidement et la perception subjective du « high », s'atténue fortement avec la durée du traitement pour rejoindre l'effet « placebo » après 25 jours d'une administration quotidienne de 210 mg de THC. Des effets non désirables ont été ressentis par une majorité de sujets avec, comme dans notre étude, des nausées apparaissant pendant le traitement « placebo » (9 % des sujets), la phase d'escalade des doses (23 %), de maintenance (4 %) et après la cessation du traitement (34 %). Dans ces études, les concentrations de cannabinoïdes dans le sang n'ont pas été déterminées. Ces effets indésirables pourraient être la conséquence de la plus grande proportion de 11-OH-THC qui est formée lorsque le cannabis est ingéré.

Les profils d'absorption et d'élimination obtenus dans cette étude montre que les 3 cannabinoïdes évoluent dans des domaines de faibles concentrations comparé à ce qui est couramment observé après inhalation du cannabis. Par exemple, Curran et coll. (45) ont montré que

la concentration plasmatique de THC atteignait son maximum (4,5 ng/ml) environ 2 heures après ingestion de 15 mg de THC. En tenant compte d'un rapport de distribution plasma/sang total de 1,5, (46) des concentrations plasmatiques maximales de 4,2 et 5,7 ng/ml peuvent être calculées pour le THC après ingestion de respectivement 20 mg de dronabinol et 16,5 mg de THC. Ces valeurs déterminées au cours de notre étude sont proches de celles relevées par Curran et coll. (45) et par d'autres groupes (tableau VII) (21,28,35-45). Des concentrations nettement supérieures sont relevées après inhalation de cannabis. Par exemple, dans une étude d'Huestis et coll. (49), une concentration plasmatique maximale moyenne de THC de 84 ng/ml a été mesurée 8 minutes après inhalation d'une cigarette de marijuana contenant 15,8 mg de THC. Cette concentration est environ quinze fois supérieure à celle mesurée dans notre étude. Contrastant avec les très faibles concentrations de 11-OH-THC qui sont relevées après inhalation, celles mesurées dans notre étude équivalent celles du THC. La cause en est un effet de premier passage hépatique plus prononcé après administration orale qu'après inhalation (28). Une forte métabolisation pré-systémique peut être invoquée pour expliquer les concentrations de THCCOOH qui surpassent dès le départ celles du THC et du 11-OH-THC. Les maxima de concentrations de cannabinoïdes semblent 2-3 fois plus élevés dans le cas de la décoction à 45,7 mg de THC, ce qui soutient l'existence d'une relation dose-concentration, ayant déjà été observée notamment pour le cannabis fumé (50). La comparaison des aires sous la courbe mène à la même conclusion. Le temps de latence qui est constaté dans 2 cas pour le dronabinol

**Tableau VII :** Tableau synoptique des études d'administration orale de cannabis ou de dronabinol (THC de synthèse) classées par ordre d'ancienneté croissant. 'type de consommateurs : naïfs ; occ. : occasionnels ; rég. : réguliers/n.a. = non analysé.

Dose (mg)	Nombre de sujets'	Forme administrée et excipient	THC max, (ng/ml)	Temps max, (min)	Matrice analysée	Références
20	8 occ.	dronabinol	2,8	60	sang	cette étude
16,5	8 occ.	décoction lait	3,8	60	sang	
45,7	6 occ.	décoction lait	8,4	60	sang	
7,5	15 occ.	THC pur	~1,2	120	plasma	Curran (2003) (45)
15	15 occ.	THC pur	~4,5	120	plasma	
15	8 rég.	Marinol®	15,5	60	plasma	Haney (2003) (44)
30	8 rég.	Marinol®	29,9	240	plasma	
9,6	12 occ.-rég.	dronabinol, "brownies"	~5	150	plasma	Wachtel (2002) (21)
9,0	12 occ.-rég.	marijuana, "brownies"	~5	150	plasma	
12,8	12 occ.-rég.	dronabinol, "brownies"	~9	150	plasma	
13,7	12 occ.rég.	marijuana, "brownies"	~6	150	plasma	
10	17 rég.	Marinol®	4,6	60-120	plasma	Sporkert (2001) (43)
23,2	6 occ.	décoction lait	4	60-180	sang	Giroud (2000) (42)
2,5	52 naïfs	dronabinol	2,0	120	plasma	Timpone (1997) (41)
10-15	2 naïfs	Marinol®	3,5-7,2	120-300	plasma	Brenneisen (1996) (40)
15	6 naïfs	Marinol®	~3-5	60-300	plasma	Frytak (1984) (39)
20	4 naïfs	résine de cannabis	6,9	240	plasma	Law (1984) (38)
15	6 occ.	THC pur	9,4	105	plasma	Wall (1983) (28)
20	6 occ.	THC pur	14,0	150	plasma	
20	11 occ. ou rég.	THC pur, "cookies"	5,8	70	plasma	Ohlsson (1980) (37)
10-30-60	53 occ. ou rég.	THC pur, huile de sésame	n.a.	n.a.		Jones (1976) (48)
10-30-60	7 rég.	THC pur, huile de sésame	n.a.	n.a.		Feinberg (1975) (36)
35	40 occ.	THC pur, 5 excipients différents	7,6	90	plasma	Perez-Reyes (1973) (35)

(sujets 103 et 106) pourrait s'expliquer par la galénique particulière de cette substance qui est enfermée dissoute dans de l'huile de sésame dans 2 capsules gigognes qui vont se déliter progressivement dans le tractus digestif. Ce phénomène a d'ailleurs déjà été décrit pour ce médicament (43). Le phénomène de double pic est probablement la conséquence d'une action directe des cannabinoïdes sur la motilité intestinale ou sur la vidange gastrique. De tels doubles pics ont déjà été observés avec des médicaments administrés avec un excipient lipophile qui retarde le transit gastrique (51). D'autre part, les cannabinoïdes sont effectivement connus pour diminuer la motilité gastro-intestinale et retarder la vidange gastrique (52). Les données répertoriées dans le tableau IV indiquent que les laps de temps requis pour atteindre la concentration maximale pour le THC sont également beaucoup plus longs (1-6 heures) que ceux constatés après inhalation du cannabis. Dans notre étude, le THC atteint son pic de concentration au cours de la première heure suggérant que l'excipient lipophile (lait) pourrait accélérer la résorption. Le protocole expérimental qui comportait des questionnaires, des tests psychotechniques et sur simu-

lateur ne permettait pas le prélèvement d'un grand nombre d'échantillons de sang. Dans ces circonstances, l'emploi de modèles pharmacocinétiques complexes n'était pas possible et seul un modèle bi-compartimental simple a pu être employé pour évaluer les paramètres pharmacocinétiques. Les résultats montrent les mêmes tendances déjà observées dans plusieurs études orales, à savoir que la demi-vie du THCCOOH est nettement supérieure à celle du THC (en moyenne 36,4 contre 5,1 heures pour le THC), que l'aire sous la courbe dépend de la dose ingérée et que la biodisponibilité du THC oral est très faible, moins de 13 % dans le cas présent. Si les concentrations de cannabinoïdes actifs ont évolué dans des zones de faibles valeurs, les effets subjectifs ressentis par les volontaires ont été forts et marqués par des épisodes d'anxiété qui ont conduit au retrait de 2 sujets. Ces résultats contrastent avec ceux obtenus par Hart et coll. (53) qui n'ont pas mis en évidence d'effets indésirables marqués après ingestion répétée de 20 mg de THC. Cette discordance pourrait être expliquée par une différence dans le degré de tolérance des sujets recrutés : des fumeurs occasionnels dans notre étude et des fumeurs réguliers dans celle de Hart et coll.

## Conclusions

Cette étude d'administration orale montre que l'ingestion de décoctions de cannabis contenant une dose moyenne de 16,5 ou élevée de 45,7 mg de THC ou d'une dose moyenne de 20 mg de dronabinol mène à des concentrations de THC, 11-OH-THC et de THC-COOH qui évoluent dans des domaines de valeurs beaucoup plus faibles que ceux qui sont couramment observés après inhalation. Les concentrations de THC et de 11-OH-THC sont proches l'une de l'autre et surpassées par celles de THCCOOH. Une grande variabilité dans les concentrations des 3 cannabinoïdes et dans les profils cinétiques individuels a été observée. Bien que les concentrations mesurées dans le sang total ont été faibles en regard de celles qui sont déterminées après inhalation, les effets psychotropes subjectifs ont été importants, atteignant presque l'effet maximal ressenti au cours d'expériences antérieures par inhalation. Des effets indésirables tels que des nausées ont été fréquemment ressentis, en particulier après consommation de la dose la plus forte. De plus, deux volontaires ont dû être retirés de l'étude en raison de troubles anxieux significatifs. Les concentrations maximales

des cannabinoïdes ont été environ 3 fois plus élevées après administration de la décoction à 45,7 mg qu'après ingestion de 20 mg de dronabinol ou de la décoction contenant 16,5 mg de THC suggérant fortement l'existence d'une relation dose-concentration. Cette hypothèse a été confirmée par la comparaison des aires sous la courbe qui montre les mêmes tendances. Après ingestion de dronabinol, plusieurs types de profils de concentrations en fonction du temps ont été observés : avec ou sans temps de latence ou avec présence d'un double pic. Ces cinétiques pourraient résulter du délitement progressif des gélules de dronabinol provoquant une résorption discontinue. Les doubles pics et les retards d'absorption pourraient aussi être la conséquence de l'action directe des cannabinoïdes sur le transit gastro-intestinal. Au contraire, l'ingestion de THC dissout dans du lait pourrait accélérer sa résorption. Des études supplémentaires sont cependant nécessaires pour élucider ces phénomènes.

## Remerciements

Nous remercions chaleureusement l'Office Fédéral de la Santé Publique pour le soutien financier accordé à cette étude (contrat 02.001036/ 2.24.02.-161).

## Références

1. Ross S., ElSohly M.A. Constituents of Cannabis sativa L. XXVIII. A review of the natural constituents : 1980-1994. *Zagazig J. Pharm. Sci.* 1995 ; 4 : 1-10.
2. De Meijer P.M., Bagatta M., Carboni A., Crucitti P., Moliterni V.M.C., Ranalli P., Mandolino G. The inheritance of chemical phenotype in *Cannabis sativa* L. *Genetics* 2003 ; 335-46.
3. Turner C.E., ElSohly M.A., Boeren E.G. Constituents of cannabis sativa L. XVII. A review of the natural constituents. *J. Nat. Products* 1980 ; 43 : 169-234.
4. Dewey W.L. Cannabinoid pharmacology. *Pharmacol. Rev.* 1986 ; 38 : 151-78.
5. Russo E.B., McPartland J.M. Cannabis is more than simply D-9-tetrahydrocannabinol. *Psychopharmacology* 2003 ; 165 : 431-2.
6. Hawksworth G., McArdle K. Metabolism and pharmacokinetics of cannabinoids. In : Guy G.W., Whittle B.A., Robson P.J., ed. *The medicinal uses of Cannabis and Cannabinoids*. London : Pharmaceutical Press, 2004 ; 205-28.
7. Giroud C. Analysis of cannabinoids in hemp plants. *Chimia* 2002 ; 56 : 80-3.
8. Giroud C., Broillet A., Augsburg M., Ménétreay A., Bernhard W., Rivier L., Mangin P. «Cannabis sativa ssp. helvetica» ou le roman feuilleton du cannabis en Suisse. *Toxicorama (Ann. Toxicol. Anal.)* 1999 ; 11 : 51-8.
9. Giroud C., Rivier L. Problèmes médico-légaux posés par la commercialisation de l'huile alimentaire de chanvre en Suisse. *Toxicorama (Ann. Toxicol. Anal.)* 1995 ; 7 : 15-24.
10. Alt A., Reinhardt G. Positive cannabis results in urine and blood samples after consumption of hemp food products. *J. Anal. Toxicol.* 1998 ; 22 : 80-1.
11. Lehmann T., Sager F., Brenneisen R. Excretion of cannabinoids in urine after ingestion of cannabis seed oil. *J. Anal. Toxicol.* 1997 ; 21 : 373-5.
12. Fortner N., Fogerson R., Lindman D., Iversen T., Armbruster D. Marijuana-positive urine test results from consumption of hemp seeds in food products. *J. Anal. Toxicol.* 1997 ; 21 : 476-81.
13. Costantino A., Schwartz R.H., Kaplan. Hemp oil ingestion causes positive urine tests for D9-tetrahydrocannabinol carboxylic acid. *J. Anal. Toxicol.* 1997 ; 21 : 482-5.
14. Bost T., Cole A. Consumption and quantitation of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol in commercially available hemp seed oil products. *J. Anal. Toxicol.* 2000 ; 24 : 562-566.
15. Gieringer D., St. Laurent J., Goodrich S. Cannabis vaporizer combines efficient delivery of THC with effective suppression of pyrolytic compounds. *J. Cannabis Therap.* 2004 ; 4 : 7-27.
16. Uges D. Unintended toxicity (intoxication) by cannabis ingestion of space cake. *J. Forensic Sci.* 1995 ; 40 : 927-8.

17. ElSohly M.A., Jones A.B. Drug testing in the workplace : could a positive test for one of the mandated drugs be for reasons other than illicit use of the drug ? *J. Anal. Toxicol.* 1995 ; 19 : 450-8.
18. Laurence. *Je cuisine au Cannabis : 46 recettes faciles.* Paris : l'Esprit Frappeur, 2000 ; 77 pp.
19. Calhoun S.R., Galloway G.P., Smith D.E. Abuse potential of dronabinol (Marinol®). *J. Psychoactive Drugs* 1998 ; 30 : 187-196.
20. Vaney C., Heinzel-Gutenbrunner M., Jobin P., Tschopp F., Gattlen B., Hagen U., Schnelle M., Reif M. Efficacy, safety and tolerability of an orally administered cannabis extract in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis : a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Mult. Scler.* 2004 ; 10 : 417-24.
21. Wachtel S.R., ElSohly M.A., Ross S.A., Ambre J., De Wit H. Comparison of the subjective effects of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol and marijuana in humans. *Psychopharmacology* 2002 ; 161 : 331-9.
22. Guy G.W., Flint M.E. A single center, 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), plus a two period tolerability study comparing pharmacodynamic effects and pharmacokinetic characteristics of a single dose of a cannabis based medicine extract given via two administration routes (GWPD9901 EXT). *J. Cannabis Therapeutics* 2003 ; 3 : 35-77.
23. Cone E.J., Huestis M.A. Relating blood concentrations of tetrahydrocannabinol and metabolites to pharmacologic effects and time of marijuana usage. *Ther. Drug Monit.* 1993 ; 15 : 527-32.
24. Mura P., Brunet B., Monzon C., Papet Y., Mauco G. Interprétation des concentrations sanguines en cannabinoïdes : données actuelles. *Ann. Toxicol. Anal.* 2003 ; 15 : 35-9.
25. Harvey D.J., Paton W.D.M. Metabolism of the cannabinoids. *Rev. Biochem. Toxicol.* 1984 ; 6 : 221-64.
26. Perez-Reyes M., Timmons M.C., Lipton M.A., Davis K.H., Wall M.E. Intravenous injection in man of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol and 11-OH-tetrahydrocannabinol. *Science* 1972 ; 177 : 633-5.
27. Burstein S.H. The cannabinoid acids : nonpsychoactive derivatives with therapeutic potential. *Pharmacol Ther.* 1999 ; 82 : 87-96.
28. Wall M.E., Sadler B.M., Brine D., Taylor H., Perez-Reyes M. Metabolism, disposition, and kinetics of delta-9-tetrahydrocannabinol in men and women. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1983 ; 34 : 352-63.
29. Barnett G., Chiang C.W. Perez-Reyes M. Owens S.M. Kinetic study of smoking marijuana. *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 1982 ; 10 : 495-506.
30. Grotenhermen F. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cannabinoids. *Clin. Pharmacokinet.* 2003 ; 42 : 327-60.
31. Kelly P., Jones R.T. Metabolism of tetrahydrocannabinol in frequent and infrequent marijuana users. *J. Anal. Toxicol.* 1992 ; 16 : 228-35.
32. Ramaekers J.G., Berghaus G., Van Laar M., Drummer O.H. Dose related risk of motor vehicle crashes after cannabis use. *Drug Alcohol Depen.* 2004 ; 73 : 109-19.
33. Augsburger M., Rivier L. Drugs and alcohol among suspected impaired drivers in Canton de Vaud (Switzerland). *Forensic Sci. Int.* 1997 ; 85 : 95-104.
34. Ménétrey A., Augsburger M., Giroud C., Mangin P. Cannabis et conduite automobile. *Praxis.* 2001 ; 90 : 1398-1407.
35. Perez-Reyes M., Lipton M.A., Timmons M.C., Wall M.E., Brine D.R., Davis K.H. Pharmacology of orally administered  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1973 ; 14 : 48-55.
36. Feinberg I, Reese Jones M.D., Walker J.M., Cleve M.S., Cavness B.A., March J. Effects of high dosage delta-9-tetrahydrocannabinol on sleep patterns in man. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1975 ; 17 : 458-66.
37. Ohlsson A., Lindgren J.E., Wahlen A., Agurell S., Hollister L.E., Gillespie H.K. Plasma delta-9-tetrahydrocannabinol concentrations and clinical effects after oral and intravenous administration and smoking. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1980 ; 28 : 409-16.
38. Law B., Mason P.A., Moffat A.C., Gleadle R.I., King L.J. Forensic aspects of the metabolism and excretion of cannabinoids following oral ingestion of cannabis resin. *J. Pharm. Pharmacol.* 1984 ; 36 : 289-94.
39. Frytak S., Moertel C.G., Rubin J. Metabolic studies of delta-9-tetrahydrocannabinol in cancer patients. *Cancer Treat. Rep.* 1984 ; 68 : 1427-31.
40. Brenneisen R., Egli A., ElSohly M.A., Henn V., Spiess Y. The effects of orally and rectally administered  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol on spasticity : a pilot study with 2 patients. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1996 ; 34 : 446-52.
41. Timpone J.G., Wright D.J., Li N., Egorin M.J., Enama m.E., Mayers J., Galetto G. and the DATRI 004 Study Group. The safety and pharmacokinetics of single-agent and combination therapy with megestrol acetate and dronabinol for the treatment of HIV wasting syndrome. *AIDS Res. Hum. Ret.* 1997 ; 13 : 305-14.
42. Giroud C., Ménétrey A., Augsburger M., Buclin T., Sanchez-Mazas P., Mangin P. Hemp tea versus hemp milk: behavioral, physiological effects, blood, urine, saliva and sweat cannabinoids levels following ingestion by two groups of six healthy volunteers. In : Wojcikiewicz J. ed. *Problems of forensic sciences, proceedings of the 37<sup>th</sup> TIAFT Triennial meeting, Cracow, Poland 2000*, 102-10.
43. Sporkert F., Pragst F., Ploner C.J., Tschirch A., Stadelmann A.M. Pharmacokinetic investigations of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol and its metabolites after single administration of 10 mg Marinol® in attendance of a psychiatric study. In: Novakova E., Habrdova V. eds. *Proceedings of 39th TIAFT meeting, Prague 2001* : 298-303.
44. Haney M., Bisaga A., Foltin R.W. Interaction between naltrexone and oral THC in heavy marijuana smokers. *Psychopharmacology.* 2003 ; 166 : 77-85.
45. Curran H.V., Brignell C., Fletcher S., Middleton P., Henry J. Cognitive and subjective dose-response effects of acute oral  $\Delta^9$ - tetrahydrocannabinol (THC) in infrequent cannabis users. *Psychopharmacology.* 2002 ; 164 : 61-70.

46. Giroud C., Ménétrey A., Augsburger M., Buclin T., Sanchez-Mazas P., Mangin P.  $\Delta^9$ -THC, 11-OH- $\Delta^9$ -THC and  $\Delta^9$ -THCCOOH plasma or serum to whole blood concentrations distribution ratios in blood samples taken from living and dead people. *Forensic Sci. Int.* 2001 ; 123 : 159-64.
47. Huang W., Moody D.E., Andrenyak D.M., Smith E.K., Foltz R.L., Huestis M.A., Newton J.F. Simultaneous determination of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol and of 11-nor-9-carboxy- $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol in human plasma by solid-phase extraction and gas chromatography-negative ion chemical ionization-mass spectrometry. *J. Anal. Toxicol.* 2001 ; 25 : 531-7.
48. Jones R.T., Benowitz N., Bachman J. Clinical studies of cannabis tolerance and dependence. *Annals NY Acad. Sciences.* 1976 ; 282 : 221-39.
49. Huestis M.A., Henningfield J.E., Cone E.J. Blood cannabinoids. I. Absorption of THC and formation of 11-OH-THC and THCCOOH during and after smoking marijuana. *J. Anal. Toxicol.* 1992 ; 16 : 276-82.
50. Huestis M.A., Sampson A.H., Holicky B.J., Henningfield J.E., Cone E.J. Characterization of the absorption phase of marijuana smoking. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1992 ; 52 : 31-41.
51. Chang R.K., Shojaei A.H. Effect of a lipoidic excipient on the absorption profile of compound UK 81252 in dogs after oral administration. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* 2004 ; 7 : 8-12.
52. Pertwee R.G. Cannabinoids and the gastrointestinal tract. *Gut* 2001 ; 48 : 859-67.
53. Hart C.L., Ward A.S., Haney M., Comer S.D., Foltin R.W., Fischman M.W. Comparison of smoked marijuana and oral  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol in humans. *Psychopharmacology* 2002 ; 164 : 407-15.