Influence du seuil de confirmation lors du dépistage urinaire de l'usage du cannabis : à propos de cinq années de dépistages réalisés au sein de la Gendarmerie nationale.

Y. Lecompte, S. Salle, O. Roussel, S. Hervé, O. Messines, M. Perrin.

Département toxicologie, Institut de recherche criminelle de la Gendarmerie nationale, 1 boulevard Théophile Sueur – 93111 Rosny sous bois.

Article reçu le 17 février 2011, accepté le 8 juillet 2011.

Résumé

Les résultats des 986 analyses de confirmation réalisées entre le 1er janvier 2005 et le 31 décembre 2009, par le Département toxicologie de l'Institut de recherche criminelle de la Gendarmerie nationale (IRCGN), dans le cadre des tests de dépistage urinaire de l'usage de cannabis pratiqués au cours des visites médicales d'aptitude préalables à un engagement dans la Gendarmerie nationale, sont présentés. L'étude rétrospective de ces données a permis d'évaluer l'impact de l'utilisation de seuils de confirmation inférieurs aux recommandations internationales sur l'efficacité du programme de dépistage. L'utilisation du seuil de confirmation de 5 µg.L^{-1} augmente de 25,2 % le nombre de dépistage confirmés par rapport au seuil de confirmation de 15 µg.L^{-1} de 11-nor-9-carboxy-Δ9-tétrahydrocannabinol (THCCOOH), habituellement recommandé. La valeur prédictive positive du test de dépistage est alors de 80 % contre 63,9 % pour le seuil de confirmation de 15 µg.L^{-1}. L'emploi d'un seuil de confirmation inférieur aux recommandations internationales accroit ainsi de manière importante la sensibilité du programme de dépistage dans son ensemble, sans en altérer la spécificité. Par ailleurs, les réactions croisées entre les anticorps du test de dépistage, dirigés contre le THCCOOH et l'acide niflumique ont été identifiées parmi les principales causes de résultats faux positifs : cette molécule a en effet été détectée en 2005 dans 34,9 % des échantillons pour lesquels le dépistage n'a pas été confirmé.

Mots-clés : Aptitude médicale. Cannabinoïdes. Dépistage. Drogues. Militaire.

Abstract

IMPACT OF CONFIRMATION CUT-OFF VALUES IN URINE CANNABIS TESTING: ABOUT FIVE YEARS SCREENING TESTS PERFORMED WITHIN "THE FRENCH GENDARMERIE".

Urinary cannabinoids screening are carried out in the framework of medical fitness examination previous to be enlisted in the French gendarmerie. This paper presents the results of 986 confirmation analyses of positive screening tests, carried out by the toxicology department of the Forensic Science Institute of the French Gendarmerie (IRCGN) between 1st January 2005 and 31 December 2009. The retrospective study of these data has evaluated the impact of lowering confirmation cut-off values. If it is set at 5 µg.L-1 of 11-nor-9-carboxy-_9- tétrahydrocannabinol (THCCOOH), instead of the international guidelines confirmation cut-off values 15 µg.L-1, this increases the number of confirmed cases by 25.2%. The positive predictive value of the screening test raises from 63.9% to 80.0%. The use of a confirmation cut-off value lower than that recommended by international authorities increases significantly the sensitivity of the urinary cannabinoids screening program without altering its specificity. Moreover, the cross reaction between the screening test antibodies directed against THCCOOH and niflumic acid has been identified as a major cause of false positive results. This substance indeed has been detected in 34.9% of samples for which the confirmation analysis has proved to be negative.

Keywords: Cannabinoids. Medical fitness. Military personnel. Substance abuse detection.

Introduction.

L'instruction ministérielle du 19 avril 2007, relative aux dépistages de la toxicomanie et de la consommation excessive d'alcool applicables aux militaires, rappelle l'incompatibilité de la consommation de stupéfiants avec les sujétions de l'état militaire (1). À la problématique

Y. LECOMPTE, pharmacien principal. S. SALLE, pharmacien. O. ROUSSEL, pharmacien en chef, praticien confirmé. S. HERVÉ, pharmacien principal. O. MESSINES, adjudant (Gendarmerie), technicien de laboratoire. M. PERRIN, pharmacien en chef, praticien certifié.

Correspondance : Y. LECOMPTE, Département toxicologie, Institut de recherche criminelle de la Gendarmerie nationale, 1 boulevard Théophile Sueur – 93111 Rosny sous bois.

E-mail : lecompte.yann@free.fr

disciplinaire dévolue au commandement s'ajoute la question de l'aptitude médicale à servir. Cette dernière s'est traduite par la mise en place par le Service de santé des armées d'un programme de dépistage systématique de l'usage de stupéfiants dans le cadre des visites médicales d'aptitude lors d'un engagement, d'échéances statutaires ou pour l'aptitude à certains emplois (2, 3). Ce dispositif généralise les programmes de dépistage appliqués depuis plusieurs années pour le personnel militaire de la Gendarmerie nationale (4) ainsi que pour le personnel naviguant, quelle que soit son armée d'origine (5, 6).

Avec 12,4 millions de personnes déclarant en avoir consommé au moins une fois dans leur vie, le cannabis est la substance illicite la plus consommée en France. Son usage concerne principalement les jeunes adultes. Ainsi, en 2005, 47,6 % des 18 à 25 ans l'ont déjà expérimenté et 8,7 % sont des consommateurs réguliers (7, 8). Comme des études épidémiologiques récentes menées au sein de l'armée de Terre et de la Marine nationale l'ont confirmé, ce phénomène intéresse pleinement les forces armées pour lesquelles cette tranche d'âge constitue la cible principale du recrutement et une part importante des effectifs (9, 10). Compte tenu de la prédominance de l'usage du cannabis par rapport aux autres familles de stupéfiants, le programme de dépistage des conduites toxicophiles mis en place en 1990 par la Direction générale de la Gendarmerie nationale (DGGN) dans le cadre des visites médicales d'aptitude s'est ainsi limité à partir de 1998 à la recherche de l'usage du cannabis (11, 12).

Les examens biologiques prescrits dans le cadre des programmes de dépistage ont pour but d'objectiver l'exposition du patient à un stupéfiant. L'urine demeure le liquide biologique de choix pour le dépistage des conduites addictives dans le cadre des aptitudes médicales professionnelles, même si la salive est une matrice de plus en plus employée, notamment dans le cadre de l'application du Code de la route. Les xénobiotiques psychoactifs et leurs métabolites sont en effet en concentrations plus élevées et restent détectables durant une période plus longue dans les urines. Pour des raisons économiques, ces programmes de dépistage s'articulent sur une analyse de dépistage proprement dite et, le cas échéant, sur une analyse de confirmation, toutes deux réalisées sur un même prélèvement d'urine. L'analyse de dépistage est basée sur des réactions immunologiques entre des anticorps spécifiques et le produit stupéfiant ou l'un de ses métabolites urinaires principaux. Le manque de spécificité de ces techniques impose, en cas de résultat positif, une analyse de confirmation destinée à identifier avec certitude cette substance et à la quantifier par des techniques chromatographiques couplées à la spectrométrie de masse. Pour l'analyse de dépistage, comme pour l'analyse de confirmation, le rendu de résultat s'effectue en fonction d'un « seuil de décision » (cut-off). Ces seuils sont établis en considérant d'une part le métabolisme et l'excrétion du stupéfiant (qui conditionnent sa durée de détection dans les milieux biologiques), et d'autre part le risque d'exposition passive (cas de la fumée de cannabis), voire alimentaire ou médicamenteuse (cas des opiacés). Le « seuil de dépistage » d'un test immunochimique correspond à la concentration de la molécule recherchée à partir de laquelle le test donnera une réaction positive. Ce seuil, caractéristique du test, est généralement conforme aux valeurs guides internationales édictées par l'agence gouvernementale américaine *Substance Abuse & Mental Health Services Administration* (SAMHSA) ou par le groupe d'experts européen de l'*European Workplace Drug Testing Society* (EWDTS) (13, 14). Le « seuil de confirmation » est le seuil de décision appliqué au résultat quantitatif de l'analyse de confirmation.

Dans le cas de l'usage du cannabis, le marqueur urinaire d'exposition est le 11-nor-9-carboxy-Δ9-tétrahydrocannabinol (THCCOOH), métabolite urinaire majoritaire du Δ9-tétrahydrocannabinol (THC), principal principe psychoactif du cannabis. Bénéficiant de l'amélioration de la spécificité des anticorps dirigés contre le THCCOOH, le seuil de dépistage urinaire de l'usage du cannabis a ainsi été abaissé en 1994 de 100 $\mu g.L^{-1}$ à 50 $\mu g.L^{-1}$ de THCCOOH. L'application de ce nouveau seuil s'est traduite par une augmentation de la sensibilité des dépistages (jusqu'à 53 % d'augmentation du nombre de vrais positifs) sans pour autant affecter de manière significative la spécificité (diminution de 3 % de la spécificité) (15, 16). Le seuil de dépistage de 50 $\mu g.L^{-1}$ de THCCOOH apparait actuellement suffisant pour détecter un usage régulier ainsi qu'un usage occasionnel récent. Certains auteurs ont toutefois montré qu'un seuil de dépistage de 25 voire 20 $\mu g.L^{-1}$ de THCCOOH augmenterait encore la sensibilité du dépistage et le nombre de vrais positifs tout en préservant une bonne spécificité (17, 18). La valeur du seuil de confirmation urinaire de 15 $\mu g.L^{-1}$ de THCCOOH, définie en 1988 par le SAMHSA, n'a pas été réévaluée lors de la diminution du seuil de dépistage de 100 $\mu g.L^{-1}$ à 50 $\mu g.L^{-1}$. Elle apparaissait, pour les techniques d'immuno-analyse de l'époque, en adéquation avec le seuil de dépistage de 50 $\mu g.L^{-1}$ (19). Cette concentration s'avère aujourd'hui largement supérieure aux limites de détection des techniques employées pour les analyses de confirmation. L'emploi de seuils de confirmation inférieurs à ces recommandations reste toutefois peu évoqué dans la littérature scientifique.

Depuis 1990, le Département toxicologie de l'Institut de recherche criminelle de la Gendarmerie nationale (IRCGN) réalisait la totalité des analyses de confirmation des dépistages urinaires de l'usage du cannabis pratiqués dans le cadre des visites médicales d'aptitude au sein de la Gendarmerie nationale. Le seuil de confirmation a été fixé, dès la mise en place du programme de dépistage, à 5 $\mu g.L^{-1}$ de THCCOOH.

L'étude rétrospective des résultats d'analyse de confirmation rendus par notre laboratoire entre le 1er janvier 2005 et le 31 décembre 2009, présentée dans cet article, a pour but d'appréhender l'impact de l'utilisation de seuils de confirmation inférieurs aux recommandations internationales sur l'efficacité

d'un programme de dépistage de l'usage du cannabis. Parallèlement, l'interférence de l'acide niflumique avec les tests de dépistage est évaluée pour les échantillons adressés au laboratoire au cours de l'année 2005.

Toxicité et cinétique du Δ9-tétrahydrocannabinol : rappels.

Présentations et mode de consommation.

La terminologie « cannabis » regroupe les différentes préparations psychoactives élaborées à partir de la plante *Cannabis sativa*. Le Δ9-tétrahydrocannabinol (THC) constitue le principal composé psychoactif du cannabis. Les différentes préparations sont l'herbe (appelée aussi en argot « marijuana » ou « kif ») et le haschich (« hasch » ou « shit »), présenté sous forme de plaques de résine (« barrettes »). Quelle que soit la présentation, le cannabis est essentiellement consommé fumé sous forme de cigarettes roulées à la main (« joints ») le plus souvent mélangé avec du tabac. La consommation par voie orale, incorporées à des pâtisseries (brownies, cookies, « space cake ») constitue un mode de consommation moins fréquent. L'huile de cannabis, préparée à partir de la résine, peut-être consommée directement, être imprégnée sur du papier à cigarette ou incorporée dans des préparations culinaires. Aux États-Unis, le THC de synthèse, commercialisé sous le nom de dronabinol (Marinol®), est utilisé par voie orale comme antiémétique (20).

Effets psycho-actifs et toxicité.

Les principaux effets psycho-actifs sont une euphorie, une désinhibition, une altération de la vigilance, des troubles sensoriels (vue, ouïe) et une détérioration de la perception temporo-spatiale. Des troubles de la mémoire à court terme et des processus cognitifs sont également fréquemment observés. Ces effets aigus peuvent persister entre deux et dix heures. L'usage chronique du cannabis peut en outre engendrer des attaques de panique, des crises d'angoisse, voire l'apparition d'une psychose cannabique avec notamment la survenue d'hallucinations visuelles (20).

Cinétique et métabolisme.

Du fait de difficultés éthiques et réglementaires, la cinétique des substances donnant lieu à un usage abusif et faisant l'objet d'interdictions, est peu étudiée et demeure mal connue. Les données disponibles indiquent que la dose de THC inhalée et les concentrations sanguines retrouvées sont fonction de la technique d'inhalation et de la concentration en THC du mélange fumé. La biodisponibilité du THC est extrêmement variable : 6 à 56 % selon les études. Après la première inhalation, le THC est détecté dans le sang dès la deuxième minute et le pic plasmatique atteint entre six et huit minutes (21). Il est rapidement distribué vers les tissus fortement vascularisés tels que les poumons, le cœur, le foie et, plus particulièrement, le cerveau. La lipophilie élevée du THC se traduit par une forte fixation dans les tissus adipeux qui constituent un site de stockage à long terme. Cette accumulation est liée à la fréquence de consommation et à l'indice de masse corporel (IMC). À la phase de diminution rapide des concentrations plasmatiques (demi-vie de 45 minutes (22)) succède une phase d'élimination plus lente due au relargage du THC contenu dans le tissu adipeux vers le compartiment sanguin. Ce phénomène est amplifié par le cycle entérohépatique et par la réabsorption rénale. Le THC présente ainsi une cinétique multiphasique. La demi-vie terminale d'élimination plasmatique du THC a été évaluée, selon les études, entre 20 et 36 heures (21) ; elle peut atteindre quatre jours chez des usagers réguliers (23). La cinétique complexe du THC contribuerait à expliquer, chez les consommateurs réguliers, ses effets psycho-actifs prolongés et leur rémanence spontanée, appelée « flash-back », parfois décrite dans la littérature (24).

Le THC est essentiellement métabolisé au niveau du foie pour former une trentaine de métabolites. La principale voie métabolique conduit à la formation successive du 11-hydroxy-Δ9-THC (11-OH-THC), du 11-céto-Δ9-THC puis du 11-nor-9-carboxy-Δ9-THC (THCCOOH). Après le début de l'inhalation, le THCCOOH apparait dans le sang dès la huitième minute et sa concentration sanguine devient supérieure à celle du THC après 30 à 45 minutes pour atteindre un plateau au bout de quatre heures environ (23, 25). Comme le THC, le THCCOOH subit un cycle entérohépatique. Principalement conjugué à l'acide glucuronique, le THCCOOH est le principal métabolite éliminé dans l'urine. Dans une moindre mesure, le THC et le 11-OH-THC sont excrétés dans l'urine sous forme glucuroconjuguée. Au total, seuls 20 % du THC inhalé sont éliminés par voie urinaire, la majeure partie des métabolites non conjugués étant éliminée dans les fèces (23, 25).

Matériel et méthodes.

Tests de dépistage.

Le test de dépistage rapide mis à la disposition des centres médicaux de la Gendarmerie par la DGGN durant la période étudiée est le test monoparamétrique Syva® RapidTest Cartridge, cannabinoids-THC, (Dade Behring, Paris, France). Il s'agit d'un test unitaire à usage unique basé sur l'immunochromatographie par compétition. Ce type de test est facilement mis en œuvre par le personnel médical sans formation analytique particulière. Le seuil de dépistage indiqué par les fabricants des tests employés est de 50 $\mu g.L^{-1}$ de THCCOOH.

Analyses de confirmation.

Échantillons.

Les échantillons d'urine ayant donné lieu à un test de dépistage positif sont aliquotés par le centre médical dans deux flacons inviolables pour prélèvement d'urine. Les flacons sont identifiés à l'aide d'une étiquette

pré imprimée portant un numéro d'anonymat, l'année du prélèvement, l'identification du centre médical ayant effectué le dépistage ainsi que la signature de la personne prélevée et de la personne ayant supervisé le prélèvement. Les deux échantillons sont adressés au Département toxicologie de l'IRCGN pour analyse de confirmation. Ils sont le plus souvent acheminés par voie postale à température ambiante. Dès leur arrivée à l'IRCGN, les échantillons sont conservés au congélateur (température de -20 °C environ) jusqu'au moment de l'analyse. Seul l'un des échantillons est analysé, le second est conservé au congélateur, en vue d'une éventuelle contre-expertise, durant les délais réglementaires.

Réactifs.

Les réactifs employés sont de qualité analytique : méthanol, hexane, acétate d'éthyle (Sigma Aldrich, Saint Quentin Fallavier, France), ammoniaque concentré (29 %), acide acétique glacial (Fisher Scientific Bioblock, Illkirch, France). L'hydrolyse enzymatique est réalisée à l'aide d'une bêta-glucuronidase d'*Escherichia coli* 400 UI.mL^{-1} (APOH Technologies, Villeneuve-saint-Georges, France). Le réactif de dérivation est le BSTFA : bis (trimethylsilyl) trifluoroacetamide à 1 % de trimethylchlorosilane (Alltech France, Templemars, France). L'eau ultrapure de type I destinée aux dilutions est produite par un système Millipore® gradient A10 équipé de cartouches Q Gard 1 et Quantum EX et d'un filtre Millipack 0,22 µm (Millipore®, Molsheim, France).

Solutions de référence et contrôle de qualité interne.

Les solutions de référence sont de marque Cerilliant® (LGC Standards, Molsheim, France) : 11-nor-9-carboxy-Δ9-tétrahydrocannabinol (THCCOOH) à 0,1 g.L^{-1} dans du méthanol et 11-nor-9-carboxy-Δ9-tétrahydrocannabinol trideutéré (THCCOOH-D3) à 0,1 g.L^{-1} dans du méthanol. À partir de ces solutions de référence, sont préparées par dilution dans le méthanol : une solution étalon de THCCOOH non deutérée à 1 mg.µL^{-1} et une solution d'étalonnage interne deutérée de THCCOOH-D3 à 5 mg.µL^{-1}. Les références du contrôle de qualité interne sont : Liquicheck™ urine toxicology control C3 Bio-rad Liquicheck® – concentration cible en THCCOOH libre : 18,5 µg.L^{-1} (Bio-rad®, Marnes la Coquette, France).

Préparation des échantillons et de la gamme d'étalonnage.

La gamme d'étalonnage comprend quatre standards constitués d'urine exempte de xénobiotiques d'intérêt et surchargés à l'aide de la solution étalon de THCCOOH non deutéré. Les concentrations des standards d'étalonnage ainsi obtenus sont de 40 et 100 µg.L^{-1} (chacun des standards est réalisé en double). Une série d'analyse se compose d'une gamme d'étalonnage, d'un témoin négatif (urine exempte des xénobiotiques d'intérêt, non surchargée), d'un contrôle de qualité interne et des échantillons.

La méthode décrite ci-après permet l'identification et le dosage du THCCOOH total (forme glucuroconjuguée et forme libre) : une hydrolyse enzymatique préalable des échantillons est nécessaire. L'analyse est conduite sur une prise d'essai de 2 mL. Après ajustement du pH entre 6,5 et 7 (à l'aide d'ammoniaque ou d'acide acétique dilué), la prise d'essai est additionnée de 50 µL de béta-glucuronidase et incubée au moins 14 heures à 37 °C. À l'issue de l'hydrolyse, 20 µL de solution d'étalonnage interne deutérée de THCCOOH-D3 et 0,2 mL d'acide acétique à 10 % sont ajoutés. L'extraction est effectuée à l'aide de 5 mL d'un mélange hexane/acétate d'éthyle (90/10 ; V/V). Après agitation puis centrifugation (5 minutes ; 1 780 g), la phase organique est transférée dans un tube à hémolyse en verre borosilicaté puis évaporée à sec sous flux d'air filtré en chauffant à 40 °C. L'extrait sec est repris par 40 µL de réactif de dérivation (BSTFA) et maintenu à 80 °C durant 20 minutes. Un volume de 1 µL de la solution dérivée ainsi obtenue est analysé par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC/MS).

Analyse par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC/MS).

L'appareil utilisé est un chromatographe en phase gazeuse de marque Shimadzu® GC 17A couplé à un spectromètre de masse quadripolaire Shimadzu® QP 5 000 (Shimadzu France, Champs sur Marne, France). Le logiciel d'acquisition et d'exploitation des données est le logiciel GCMS solution – Version 1.20 (Shimadzu France, Champs sur Marne, France). La colonne chromatographique utilisée est une colonne Agilent Technologies J&W HP-Ultra 1 (100 % diméthylpolysiloxane) – 12m x 0,20 mm x 0,33 µm (Interchim, Montluçon, France). L'injection est réalisée en mode splitless à 280 °C, sous un débit constant d'hélium de 0,9 mL.min^{-1}. La programmation de température du four est la suivante : 90 °C pendant 4,5 min ; de 90 à 127,5 °C à 37,5 °C.min^{-1} ; de 127,5 à 210 °C à 13,5 °C.min^{-1} ; de 210 à 250 °C, à 5 °C.min^{-1} ; de 250 à 320 °C à 25 °C.min^{-1} ; 320 °C pendant 4 minutes. Les spectres de masse, en impact électronique (Electronic Impact : EI) à 70 eV, sont acquis en mode « suivi d'ions sélectionnés » (Selective Ion Monitoring : SIM). Les pics chromatographiques sont identifiés par comparaison informatisée des spectres de masse avec ceux de la bibliothèque de spectres acquis en mode SIM constituée au sein de notre laboratoire. Pour la quantification et l'identification du THCCOOH et de son homologue deutéré, un ion de quantification et deux ions de confirmation ont été sélectionnés. L'acide niflumique n'étant pas quantifié, trois ions de confirmation ont été choisis. Le tableau I regroupe les rapports masse sur charge électrique (m/z) utilisées pour la détection et la quantification de chaque substance.

Fonction d'étalonnage et validation de la méthode de dosage.

La fonction d'étalonnage retenue pour le dosage du THCCOOH par étalonnage interne est une fonction linéaire non pondérée de type y = ax. La méthode de

Tableau I. Rapports masse sur charge électrique (m/z) des ions de quantification et de confirmation sélectionnés pour la détection et la quantification du THCCOOH et de l'acide niflumique.

Molécules	temps de rétention (min)	ion de quantification (m/z)	ions de confirmation (m/z)		
THCCOOH	20 à 21	473	371	488	-
THCCOOH-D3	20 à 21	476	374	491	-
acide niflumique(1)	12 à 13	-	236	353	263

(1) : non quantifié

dosage a été validée selon le principe des profils d'exactitude (26-28). Le risque ß pour la détermination de l'intervalle de confiance des mesures attendues est fixé à 10 % et les limites d'acceptation ± λ à 40 %. Les profils d'exactitude et les paramètres de validation sont calculés à l'aide du logiciel e-noval® (Chemcad, Saint Malo, France). La méthode est exacte, selon nos critères d'acceptation, sur l'ensemble de l'intervalle de dosage du THCCOOH validé, soit de 3 à 100 µg.L^{-1}. La limite de détection est estimée à 1 µg.L^{-1}. L'incertitude relative maximale de mesure est de 30 % (facteur d'élargissement k = 2).

Expression des résultats et calculs statistiques.

Le seuil de confirmation utilisé par le Département toxicologie de l'IRCGN est fixé à 5 µg.L^{-1} de THCCOOH. Cette valeur correspond à la limite inférieure de quantification de la technique développée lors de la mise en place initiale du programme de dépistage de la Gendarmerie nationale. Bien que les améliorations techniques apportées régulièrement à la méthode d'analyse aient accru ses performances, ce seuil de confirmation a été conservé.

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel Microsoft® Office Excel 2003. La comparaison de la proportion du nombre de dépistages confirmés en fonction des années est effectuée par un test de Khi 2 (risque α de première espèce fixé à 0,05).

Dans une étude rétrospective en situation de routine telle que celle présentée dans cet article, l'ensemble des indices de performance, notamment la sensibilité et la spécificité du test de dépistage, ne peut être déterminé. Seuls les cas pour lesquels le test de dépistage s'avère positif donnant lieu à une analyse de confirmation, aucune information concernant les dépistages négatifs n'est donc disponible. La valeur prédictive positive (VPP) est par conséquent l'unique caractéristique du test de dépistage qui peut être calculée.

La VPP d'un test de dépistage est la probabilité, si ce test est positif, qu'il soit confirmé par la méthode de référence (GC/MS). La VPP est égale au rapport des tests de dépistage positifs confirmés (vrais positifs) sur le total des tests positifs qu'ils soient confirmés (vrais positifs) ou non (faux positifs). Dans l'hypothèse où tous les échantillons adressés à notre laboratoire ont fait l'objet d'un dépistage positif, la VPP correspond ainsi dans notre étude au nombre de tests de dépistage confirmés exprimé en pourcentage.

Résultats.

Sur les 62 135 visites médicales d'aptitude à l'engagement donnant lieu à un dépistage urinaire de l'usage de cannabis réalisées au cours de la période étudiée, 1 004 ont fait l'objet d'une demande d'analyse de confirmation. Les résultats de ces analyses sont détaillés dans le tableau II. Parmi les 1 004 échantillons, 986 ont été analysés. Dix-huit échantillons qui se sont, en effet, avérés non conformes en raison d'un volume d'échantillon insuffisant (inférieur à 2 mL). Il s'agissait en majorité d'échantillons dont le flacon avait été mal scellé et dont le contenu s'était vidé durant le transport.

Nombre de confirmations et performances du test de dépistage.

Les analyses effectuées durant la période étudiée ont confirmés 789 dépistages (THCCOOH ≥ 5 µg.L^{-1}), soit 80 % des échantillons analysés ; 197 dépistages (20 %) n'ont pas été confirmés (THCCOOH < 5 µg.L^{-1}) (tab. II). Ces proportions ne présentent pas de variations significatives en fonction de l'année (p = 0,23). La VPP globale sur les cinq années de l'étude est de 80 % pour le seuil de confirmation de 5 µg.L^{-1} appliqué par notre laboratoire.

Pour l'année 2005, la recherche systématique de l'acide niflumique par GC/MS dans les 63 échantillons pour lesquels le dépistage n'a pas été confirmé (faux positifs) s'est révélée positive pour 22 échantillons (soit 34,9 % des dépistages non confirmés). Cette recherche n'a pas été poursuivie les autres années.

Sur les 789 dépistages confirmés, au seuil de confirmation de 5 µg.L^{-1}, un seul a fait l'objet d'une demande de contre-expertise par la personne concernée en 2006. L'analyse de contre-expertise, effectuée à l'époque par le Service de toxicologie environnementale et chimie analytique de l'Institut de médecine aérospatiale du Service de santé des armées a confirmé le résultat rendu par notre département.

Distribution des concentrations urinaires en THCCOOH et influence du seuil de confirmation.

La répartition des concentrations en THCCOOH dans les échantillons d'urine pour lesquels le dépistage de l'usage du cannabis a été confirmé par GC/MS (seuil de confirmation de 5 µg.L^{-1}) pour l'ensemble de la période étudiée est représentée par la figure 1. Les concentrations inférieures à 20 µg.L^{-1} sont réparties selon trois classes d'une amplitude de 5 µg.L^{-1}. Les concentrations plus élevées sont réparties en trois autres classes : de 20 à 50 µg.L^{-1} (valeur du seuil de dépistage employé dans notre étude), de 50 à 100 µg.L^{-1} et supérieures à 100 µg.L^{-1} pour les concentrations dépassant la limite supérieure de quantification de la méthode.

Tableau II. Résultats des analyses de confirmation par GC/MS des dépistages urinaires de l'usage du cannabis réalisés entre 2005 et 2009 dans le cadre des visites d'aptitude à l'engagement dans la Gendarmerie nationale.

Années	2005	2006	2007	2008	2009	BILAN 2005-2009
Nombre de visites médicales d'aptitude à l'engagement donnant lieu à un dépistage	13 824	14 417	14 943	12 111	6 840	62 135
Nombre de prélèvements dépistés positifs adressés pour analyse de confirmation à l'IRCGN	294	249	184	184	93	1 004
Nombre d'échantillons non conformes	6	3	4	4	1	18
Nombre d'échantillons analysés	**288**	**246**	**180**	**180**	**92**	**986**
Nombre de dépistages confirmés : vrais positifs (1) (THCCOOH ≥ 5 µg.L^{-1})	**225 (78,1 %)**	**188 (76,4 %)**	**149 (82,8 %)**	**150 (83,3 %)**	**77 (83,7 %)**	**789 (80 %)**
Nombre de dépistages non confirmés : faux positifs (1) (THCCOOH < 5 µg.L^{-1})	**63 (21,9 %)**	**58 (23,6 %)**	**31 (17,2 %)**	**30 (16,7 %)**	**15 (16,3 %)**	**197 (20 %)**
Présence d'acide niflumique	22 (2)	nd	nd	nd	nd	-

nd : non déterminée
(1) pourcentages exprimés par rapport au nombre d'échantillons analysés
(2) soit 34,9 % des prélèvements pour lesquels la présence de THCCOOH n'a pas été confirmée

Le tableau III présente les variations du nombre de dépistages confirmés pour différents seuils de confirmation appliqués *a posteriori* aux concentrations mesurées dans notre étude. La figure 2 illustre le pourcentage de dépistages confirmés (équivalent à la VPP du test de dépistage) pour ces différents seuils. L'utilisation d'un seuil de confirmation de 10 µg.L^{-1} augmente de 12,5 % le nombre de dépistage confirmés (vrais positifs) par rapport au seuil de confirmation de 15 µg.L^{-1} de THCCOOH préconisé par le SAMHSA. La VPP du test de dépistage est alors respectivement de 71,9 % contre 63,9 %. L'application du seuil de confirmation de 5 µg.L^{-1}, en usage dans notre département, augmente le nombrede vrais positifs de 25,2 % avec une VPP de 80 %. Les seuils de confirmation supérieurs à 15 µg.L^{-1} se caractérisent

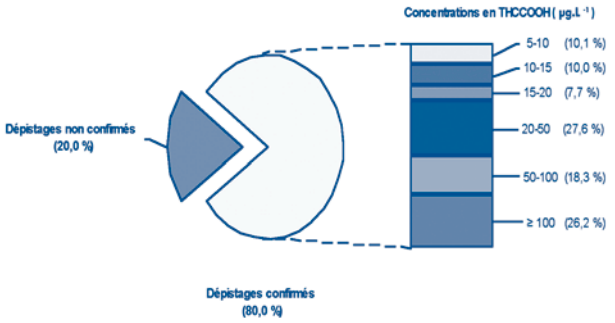


Figure 1. Résultats des analyses de confirmation et répartition des concentrations en THCCOOH dans les prélèvements urinaires pour lesquels le dépistage de l'usage du cannabis a été confirmé.

logiquement par une diminution du nombre de dépistages confirmés et une chute de la VPP du test de dépistage en dessous de 60 %.

Discussion.

Performances du test de dépistage et faux positifs.

Les tests rapides de dépistage urinaire de l'usage de cannabis, de conception identique à ceux mis à disposition des centres médicaux de la Gendarmerie, présentent un faible nombre de faux positifs et se caractérisent par une VPP généralement supérieure à 90 % pour un seuil de confirmation fixé à 15 µg.L^{-1} (29, 30). La VPP observée dans notre étude, inférieure aux données de la littérature malgré l'emploi d'un seuil de confirmation plus restrictif de 5 µg.L^{-1}, illustre les différences constatées entre les performances d'un test de dépistage déterminées dans les conditions d'une étude standardisée et celles obtenues en situation d'utilisation opérationnelle. Cette VPP inférieure aux valeurs attendues résulte vraisemblablement d'un excédent de faux positifs et d'un déficit de vrais positifs dans l'utilisation en routine du test de dépistage.

Un nombre important de faux positifs peut résulter d'erreurs de lecture du test par des personnels non avertis : les tests de dépistage par immunochromatographie nécessitent dans la plupart des cas une lecture inverse (l'apparition de la bande colorée traduit un test négatif). De plus, devant un test d'interprétation

Tableau III. Influence de la valeur du seuil de confirmation sur le nombre de dépistages confirmés (pour la période 2005-2009).

Seuil de confirmation ($\mu g.L^{-1}$)	Nombre de dépistages confirmés	Pourcentage de dépistages confirmés (1)	Variation du nombre de dépistages confirmés par rapport au seuil de 15 $\mu g.L^{-1}$
5	789	80 %	+ 25,24 %
10	709	71,9 %	+ 12,54 %
15	630	63,9 %	/
20	569	57,7 %	- 9,68 %
50	351	35,6 %	- 44,29 %

(1) pourcentages exprimés par rapport au nombre d'échantillons analysés

douteuse, certains praticiens prescrivent légitimement une analyse de confirmation, contribuant également à un excès de faux positifs. Par ailleurs, la spécificité des tests de dépistage par immunochromatographie présente des limites : des réactions croisées entre les anticorps du test et des molécules présentant des analogies de structure avec la molécule recherchée sont en effet susceptibles d'être à l'origine de résultats faussement positifs. Ce type de réactions croisées est rapporté pour le cannabis avec des principes actifs (ou leurs métabolites urinaires) tels que les Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et, dans une moindre mesure, les inhibiteurs de la pompe à protons et l'efavirenz (29). Parmi ces principes actifs, l'acide niflumique est à l'origine de la plupart des cas de réactions croisées publiées (31, 32). Dans l'étude que nous avons menée durant l'année 2005, l'acide

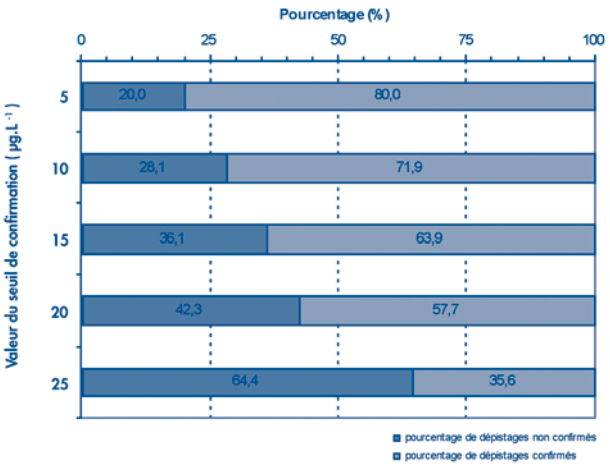


Figure 2. Pourcentage de dépistages confirmés en fonction du seuil de confirmation retenu.

niflumique a été détecté dans un peu plus du tiers (34,9 %) des urines pour lesquelles le dépistage positif n'a pas été confirmé par GC/MS (« faux positifs »). En l'absence d'étude similaire, cette part importante de réactions croisées avec l'acide niflumique n'a pu être confrontée aux données de la littérature. L'existence de réactions croisées avec des principes actifs aussi largement prescrits que les AINS confirme la nécessité absolue de recourir à une technique d'analyse de confirmation basée sur la spectrométrie de masse pour identifier avec certitude la présence de THCCOOH dans les urines testées.

Pour ce qui concerne le déficit de vrais positifs, il résulterait de l'absence de prescription d'analyse de confirmation par certains médecins devant un test de dépistage positif conforté par la reconnaissance, lors de l'interrogatoire médical, de l'usage de cannabis par le patient.

Distribution des concentrations urinaires en THCCOOH.

Les dosages effectués dans les 789 échantillons d'urine pour lesquels la présence de THCCOOH a été confirmée, mettent en évidence une grande dispersion des concentrations urinaires de ce métabolite. Les programmes de dépistage des conduites toxicophiles en milieu professionnel appliquant généralement pour le cannabis un seuil de confirmation par GC/MS de 15 $\mu g.L^{-1}$ de THCCOOH, la distribution des concentrations urinaires en THCCOOH mesurées dans notre étude ne peut être comparée dans son ensemble aux données de la littérature. En ne considérant que les 630 échantillons pour lesquels la concentration en THCCOOH est supérieure à 15 $\mu g.L^{-1}$, 44,3 % des échantillons se situent dans l'intervalle de concentrations de 15 à 50 $\mu g.L^{-1}$, 22,9 % dans l'intervalle de 50 à 100 $\mu g.L^{-1}$ et 32,9 % présentent une concentration supérieure à 100 $\mu g.L^{-1}$. Cette distribution est comparable à celle des 39 532 confirmations de dépistage de l'usage de cannabis effectuées entre 2005 et 2007 dans le cadre du programme de dépistage du département de la Défense des États-Unis (United States Department of Defense Drug-Testing Program) (33). Dans cette étude, 39,6 % des échantillons étaient dans l'intervalle de concentrations de 15 à 50 $\mu g.L^{-1}$, 23,8 % dans l'intervalle de 50 à 100 $\mu g.L^{-1}$ et 36,6 % renfermaient une concentration supérieure à 100 $\mu g.L^{-1}$.

Dans notre étude, plus de la moitié (55,5 %) des échantillons d'urine pour lesquels la présence de THCCOOH est confirmée présentent une concentration inférieure au seuil de dépistage de 50 $\mu g.L^{-1}$. Ceux de concentration inférieure à 15 $\mu g.L^{-1}$ représentant à eux seuls 20,2 % des confirmations. La mesure, dans des urines ayant fait l'objet d'un dépistage positif, de concentrations en THCCOOH très inférieures au seuil de dépistage est couramment observée (17). Ce phénomène est dû aux multiples métabolites des différents cannabinoïdes contenus dans la fumée de cannabis dont les réactions croisées avec les anticorps dirigés contre le THCCOOH contribuent à atteindre le

seuil de dépistage du test (20, 21). Par ailleurs, la rupture de la chaine du froid lors de l'acheminement des échantillons au laboratoire, en engendrant une diminution de la concentration en THCCOOH de l'échantillon entre le dépistage et l'analyse de confirmation, favorise l'observation de faibles concentrations. La concentration en THCCOOH total décroit en effet de 13,5 % lorsque l'échantillon est conservé à température ambiante (20 °C) durant 48 heures et de 21,2 % pour une conservation à cette température durant cinq jours. Des mécanismes de décarboxylation et de dégradation fongique ou bactérienne du THCCOOH seraient à l'origine de la majorité de ces déperditions (34). Ces diminutions de concentration en THCCOOH contribuent également à accroitre le nombre de faux positifs.

Critères de choix du seuil de confirmation.

Influence du seuil de confirmation sur le nombre de dépistages confirmés.

La mesure de concentrations en THCCOOH inférieures au seuil de confirmation de 15 µg.L^{-1} habituellement recommandé, dans les échantillons d'urine objets d'un dépistage positif avec un seuil de dépistage de 50 µg.L^{-1}, constitue un argument en faveur du recours à des valeurs de seuils de confirmation inférieures (16). Dans notre étude, l'utilisation d'un seuil de confirmation de 5 µg.L^{-1} de THCCOOH augmente de 25,2 % le nombre de vrais positifs par rapport au seuil de 15 µg.L^{-1}. Peu de publications traitant du choix du seuil de confirmation du THCCOOH dans les urines permettent de confronter ce résultat. Dans le cadre d'un programme appliquant un seuil de dépistage urinaire de 20 µg.L^{-1}, WINGERT, et al. ont obtenu une augmentation de 7,3 % du nombre de vrais positifs en réduisant le seuil de confirmation de 10 à 5 µg.L^{-1} (18). L'application d'un seuil de confirmation trop élevé génère un nombre important de dépistages non confirmés à tort et réduit considérablement la sensibilité et l'efficacité du programme de dépistage. Ces dernières doivent d'autant plus être préservées que l'instruction ministérielle de référence prévoit une information préalable des candidats à l'engagement avant la réalisation du test de dépistage lors de la visite d'aptitude. Celle-ci, combinée aux multiples mises en garde véhiculées sur internet par les réseaux sociaux et les sites d'usagers, conduit les consommateurs de cannabis à observer une abstinence dans les jours précédant la visite d'aptitude. En diminuant la concentration résiduelle du THCCOOH dans les urines, cette attitude limite donc les chances de dépister l'usage de cannabis et prive l'anamnèse toxicologique d'une donnée essentielle à la détermination de l'aptitude à servir ainsi qu'à la prise en charge médicale du patient.

Le recours à un seuil de confirmation plus faible permet par ailleurs de se prémunir d'éventuelles falsifications des échantillons d'urine par dilution (qu'elle soit directe ou indirecte par absorption de liquide en grande quantité dans les heures précédant le recueil) ainsi que de la diminution de la concentration urinaire en THCCOOH au cours de l'acheminement des échantillons (35, 36). Certains auteurs préconisent même de n'appliquer aucun seuil quantitatif et de confirmer les dépistages sur la seule base de l'identification du THCCOOH en spectrométrie de masse (17). Cette approche ne dispense toutefois pas de définir les performances analytiques minimales des méthodes, notamment les limites de détection. Ce préalable est primordial lorsque plusieurs laboratoires réalisent des analyses de confirmation pour un même programme de dépistage.

Excrétion et durée de détection du THCCOOH dans les urines.

Du fait de l'accumulation du THC dans les tissus adipeux et de son cycle entérohépatique, l'élimination urinaire des métabolites du THC présente un profil complexe et se prolonge à distance de l'exposition au cannabis. La demi-vie moyenne d'élimination urinaire du THCCOOH est estimée entre trois et quatre jours (25). Le THCCOOH peut être détecté dans les urines dès la première miction suivant la consommation de cannabis fumé. Dans le cadre d'une exposition aiguë, la concentration moyenne en THCCOOH des premières urines collectées après la consommation de cannabis atteint 47,0 ± 22,3 µg.L^{-1} pour une cigarette contenant 15,8 mg de THC et 75,3 ± 48,9 µg.L^{-1} pour une cigarette contenant 33,8 mg de THC (23) (pour mémoire, un joint contient actuellement en France 20 à 50 mg de THC (37)). Huestis, et al. ont montré qu'avec de telles concentrations urinaires en THCCOOH, seuls 50 % des sujets venant de fumer une cigarette contenant 15,8 mg de THC et, respectivement, 83 % des sujets venant de fumer une cigarette contenant 33,8 mg de THC présentent une concentration en THCCOOH supérieure au seuil de 15 µg.L^{-1} si l'analyse de confirmation était réalisée sur les premières urines collectées après la consommation de cannabis (23). Toujours dans le cadre d'une exposition aiguë, le pic de concentration urinaire en THCCOOH est obtenu vers 7,7 ± 0,8 h après la consommation d'une cigarette contenant 15,8 mg de THC ; ce délai est porté à 13,9 ± 3,5 h pour une cigarette contenant 33,8 mg de THC. Les concentrations moyennes atteintes au pic d'élimination urinaire sont respectivement de 89,8 ± 31,9 µg.L^{-1} (valeurs extrêmes : 20,6 et 234,2 µg.L^{-1}) pour la consommation d'une cigarette contenant 15,8 mg de THC et de 153,4 ± 49,2 µg.L^{-1} (valeurs extrêmes : 29,9 et 355,2 µg.L^{-1}) pour une cigarette contenant 33,8 mg de THC (23). Les paramètres cinétiques de l'élimination urinaire du THCCOOH sont donc dose-dépendants et les concentrations urinaires de THCCOOH présentent d'importantes variations inter et intra-individuelles. Les principaux facteurs de variation de la cinétique du THC sont la quantité de THC absorbée, la fréquence de consommation et le moment de recueil des urines. De même, l'indice de masse corporel (IMC), l'activité physique et le régime alimentaire du sujet, en agissant sur le stockage et la redistribution du THC depuis les tissus adipeux,

sont susceptibles d'influer sur l'excrétion urinaire des métabolites du THC (38).

La durée de détection du THCCOOH dans les urines après une exposition au cannabis va dépendre des paramètres d'ordre cinétique évoqués précédemment, mais également des performances des méthodes analytiques mises en œuvre et des seuils de dépistage et/ou de confirmation retenus. Dans le cas d'un usage occasionnel de cannabis, la durée de détection du THCCOOH dans les urines par immuno-analyse fluctue entre 6,4 et 54 heures pour un seuil de dépistage fixé à 50 $\mu g.L^{-1}$; cette durée se situe entre 9,3 et 78,4 heures pour un seuil de dépistage de 20 $\mu g.L^{-1}$. Pour une analyse par GC/MS, la durée de détection du THCCOOH dans les urines, pour un seuil de confirmation fixé à 15 $\mu g.L^{-1}$, varie entre 8 et 122,3 heures (39). Le seuil du test de dépistage constitue donc le facteur limitant de la durée de détection de l'usage du cannabis. Dans le cas d'un usage régulier, les durées de détection du THCCOOH dans les urines atteignent une à quatre semaines voire plus s'il s'agit d'un usage chronique important (21, 40). Par ailleurs, compte tenu de la phase d'élimination terminale particulièrement longue du THC et de ses métabolites, un résultat positif peut succéder, chez des usagers réguliers en période d'abstinence, à une analyse négative sans qu'il y ait eu consommation de cannabis entre les deux analyses (38). Ainsi, afin de pouvoir distinguer une consommation récente de cannabis de l'élimination terminale des métabolites issus d'une consommation plus ancienne, différents paramètres urinaires ont été envisagés. Les concentrations urinaires en THC et en 11-OH-THC ainsi que l'expression de la concentration en THCCOOH rapportée à la créatinine ont ainsi fait l'objet de plusieurs publications (41, 42). À ce jour, ces paramètres ne sont pas appliqués en routine et doivent faire l'objet d'études complémentaires afin d'affiner leur modélisation et de préciser les seuils de décision, en prenant en compte l'IMC par exemple (23).

Compte tenu de l'amplitude des variations inter et intra-individuelles de la cinétique du THC, il est impossible, à partir de la concentration urinaire en THCCOOH, de déterminer la voie d'administration, la quantité de cannabis consommée, le moment de la dernière exposition ou la fréquence de consommation du sujet. Le choix de la valeur du seuil de confirmation ne peut donc avoir pour finalité de distinguer les usagers occasionnels des usagers réguliers et de diagnostiquer les consommations problématiques (usage nocif, dépendance) et incompatibles avec l'aptitude à servir ou à occuper certains emplois.

Cannabisme passif.

L'inhalation passive de fumée de cannabis, aussi appelée cannabisme passif, est un argument parfois avancé par les sujets dépistés pour justifier un résultat positif. Lors de la consommation de cannabis sous forme de « joint », la fumée secondaire non inhalée par le fumeur, contient encore 40 à 50 % de la teneur en THC du mélange fumé. Un individu exposé de manière passive à la fumée secondaire de cannabis (fumeur passif) est donc susceptible d'inhaler du THC. La présence de THC et de THCCOOH dans le sang, l'urine et la salive de fumeurs passifs est décrite dans la littérature scientifique. Toutefois, les quantités de THC inhalées par fumeur passif sont largement inférieures à celles inhalées par un fumeur actif. Elles dépendent de la durée de l'exposition et de la concentration de la fumée secondaire de cannabis présente dans l'environnement du fumeur passif. Les études disponibles sur la détection du THCCOOH dans les urines dans ces conditions concernent des expositions aiguës généralement beaucoup plus intenses qu'en situation réelle (confinement, absence de ventilation, nombre de fumeurs actifs et de « joints » fumés plus importants) (43, 44). Dans une étude de Niedbala, et al., quatre fumeurs passifs sont exposés à la fumée de quatre fumeurs actifs, consommant chacun un « joint » durant 20 minutes, à l'intérieur d'un mini-bus de huit places (15,3 m^3). Dans une première expérience, les « joints » étaient composés d'un mélange de tabac et de cannabis d'une teneur de 39,5 mg de THC ; dans une seconde expérience, les « joints » contenaient uniquement du cannabis soit une teneur de 83,2 mg de THC. Les sujets restaient confinés dans le véhicule une heure après la fin de la consommation des cigarettes pour la première expérience ; ils en sortaient immédiatement après dans la deuxième. Pour les deux expériences, l'ensemble des dépistages urinaires par immuno-analyse, réalisés à intervalles réguliers jusqu'à la 72e heure après la fin de l'exposition se sont révélés négatifs (avec un seuil de dépistage fixé à 50 $\mu g.L^{-1}$). Les analyses effectuées par GC/MS ont permis de détecter le THCCOOH dans les urines des fumeurs passifs. Dans la première expérience, la concentration urinaire maximale observée était de 14,7 $\mu g.L^{-1}$ six heures après la fin de l'exposition à la fumée de cannabis. Tous les sujets présentaient des concentrations inférieures à 5 $\mu g.L^{-1}$ lors du prélèvement effectué dix heures après la fin de l'exposition. Dans la seconde expérience, la concentration urinaire maximale était de 11,6 $\mu g.L^{-1}$ six heures après la fin de l'exposition à la fumée de cannabis (45). Dans une étude plus réaliste, huit fumeurs passifs ont été exposés durant trois heures à la fumée de cannabis dans la salle (200 m^3) d'un *coffee shop* fréquenté de Maastricht (Pays-Bas). Tous les dépistages urinaires par immuno-analyse réalisés chez ces fumeurs passifs jusqu'à la 84e heure après la fin de l'exposition à la fumée de cannabis, étaient négatifs (malgré un seuil de dépistage plus restrictif de 25 $\mu g.L^{-1}$). À la sixième heure suivant la fin de l'exposition passive, la concentration urinaire maximale en THCCOOH mesurée par GC/MS était de 7,8 $\mu g.L^{-1}$ (concentration moyenne de 3,5 $\mu g.L^{-1}$ pour les huit personnes exposées). Lors du prélèvement suivant, 14 heures après la fin de l'exposition, tous les sujets présentaient une concentration urinaire en THCCOOH inférieure à 5 $\mu g.L^{-1}$ (46).

Si le THCCOOH est détecté par GC/MS dans les urines après une exposition passive, ces expériences établissent que, même pour des conditions d'exposition drastiques, les analyses de dépistage par immuno-analyse demeurent toujours négatives pour un seuil de dépistage

de 50 µg.L^{-1}. Il apparait ainsi très peu vraisemblable qu'un sujet fasse l'objet d'un dépistage positif du seul fait d'une exposition passive à la fumée de cannabis. Certes, dans l'hypothèse d'un individu ayant réellement subit une exposition passive et dont le résultat de dépistage « faussement » positif (réaction croisée, lecture inversée ou douteuse par exemples) entrainerait une analyse de confirmation, ces études montrent que des concentrations supérieures au seuil de 5 µg.L^{-1} sont susceptibles d'être mesurées six heures après la fin de l'exposition. Malgré des conditions expérimentales d'exposition passives particulièrement intenses, ce délai s'avère en pratique relativement court. Par ailleurs, l'expérience accumulée par notre laboratoire, a pu démontrer que l'application d'un seuil de confirmation de 5 µg.L^{-1} ne générait pas un nombre de demandes de contre-expertise excessifs (une seule demande de contre-expertise dont le résultat a été confirmé pour la période étudiée), témoignant implicitement de la bonne acceptation des résultats d'analyses de confirmation par les sujets dépistés et de la réalité de leur usage de cannabis.

Autres circonstances d'exposition involontaire.

Plus anecdotique, la consommation d'huile de graines de chanvre peut entrainer l'excrétion de cannabinoïdes dans les urines. Toutefois, les teneurs en THC du chanvre utilisé à des fins alimentaires ou industrielles sont extrêmement faibles et strictement réglementées. Gustafson, et al. ont ainsi démontré que pour des quantités usuelles, la consommation d'huile de chanvre ne pouvait être à l'origine d'un dépistage positif au seuil de 50 µg.L^{-1} de THCCOOH (47).

Enfin, compte tenu de ses effets psychoactifs, le cannabis administré par voie orale peut potentiellement être employé dans le cadre d'une soumission chimique. Les cas avérés sont cependant extrêmement rares. Il s'agit le plus souvent d'abus de personne en état de faiblesse, suite à une consommation volontaire de cannabis (généralement associé à l'alcool ou à d'autres stupéfiants) ou encore, pour les cas de soumission chimique authentifiés, le principe actif en cause est d'une autre nature et les cannabinoïdes détectés dans les prélèvements biologiques traduisent une consommation habituelle (48, 49).

Conclusion.

L'étude rétrospective des 986 résultats d'analyses de confirmation de dépistage urinaire de l'usage de cannabis, adressées au Département toxicologie de l'IRCGN, durant la période du 1er janvier 2005 au 31 décembre 2009, a permis d'étudier l'influence de la valeur du seuil de confirmation dans un programme de dépistage de l'usage du cannabis tel que celui mis en place au sein de la Gendarmerie nationale. Les principaux facteurs à l'origine de faux positifs lors de la phase de dépistage proprement dite ont également été identifiés.

L'emploi d'un seuil de confirmation de 5 µg.L^{-1} de THCCOOH, inférieur au seuil de confirmation habituellement recommandé de 15 µg.L^{-1}, augmente considérablement la VPP du test de dépistage rapide mis en œuvre au sein des centres médicaux et permet d'accroitre, par conséquent, la sensibilité du programme de dépistage de l'usage du cannabis dans son ensemble. Le recours à un seuil de confirmation plus faible permet notamment de se prémunir de l'éventuelle falsification des échantillons par dilution ou de la dégradation de l'analyse au cours de l'acheminement au laboratoire. Les techniques de spectrométrie de masse actuelles garantissent aisément la spécificité des analyses de confirmation à ce niveau de concentration. En outre, des études récentes ont confirmé que les tests de dépistage, au seuil de dépistage de 50 µg.L^{-1} de THCCOOH actuellement recommandé au niveau international, ne donnaient pas de résultat positif du seul fait d'une exposition passive à la fumée de cannabis. D'autre part, l'application d'un seuil de confirmation le plus bas possible est dans l'esprit de l'instruction n° 22000/DEF/GEND/RH du 13 février 2008 relative aux normes d'aptitude médicale des personnels militaires de la Gendarmerie pour laquelle « la constatation d'un usage de drogue, d'une toxicomanie avérée ou décelée par les examens paracliniques nécessaires, est une cause générale d'inaptitude au service au sein de la Gendarmerie » (4).

Enfin, si la détection du THCCOOH dans les urines d'un individu objective une consommation de cannabis, la définition de seuils de confirmation ayant pour objectif de diagnostiquer une consommation de cannabis problématique, une éventuelle dépendance ou encore de déterminer l'aptitude à servir ne peut être envisagée. Du fait de la variabilité et la complexité de la cinétique du THC, les habitudes de consommation d'un sujet ne peuvent en effet être appréciées au regard d'une concentration urinaire en THCCOOH. L'évaluation des conduites addictives doit reposer essentiellement sur l'entretien et les données cliniques recueillies au cours de la visite d'aptitude. Elle peut s'appuyer par exemple sur l'utilisation de questionnaires et d'échelles validées tels que le *cannabis abuse screening test* (CAST) pour le cannabis (9). Cette approche est d'ailleurs conforme à l'avis du Conseil d'État selon lequel « la seule positivité du dépistage ne suffit pas : le médecin doit évaluer le niveau de gravité de l'addiction avant d'émettre un avis d'inaptitude temporaire ou définitive » (50).

Remerciements : les auteurs remercient l'adjudant P. HERARD pour sa contribution à l'extraction informatique des données nécessaires à la réalisation de cette étude.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Instruction ministérielle N° 5549/DEF/CAB du 19 avril 2007 relative aux dépistages de la toxicomanie et de la consommation excessive d'alcool applicables aux militaires.
2. Note N° 3075/DEF/DCSSA/AST/AME du 17 décembre 2007 relative aux tests de dépistage de la toxicomanie.
3. Note N° 925/DEF/DCSSA/AST/AME du 12 mai 2009 relative aux directives pour la mise en œuvre du dépistage des toxiques par les services médicaux d'unité.
4. Instruction N° 22000/DEF/GEND/RH du 13 février 2008 relative aux normes d'aptitude médicale des personnels militaires de la Gendarmerie.
5. Instruction N° 800/DEF/DCSSA/AST/AME du 20 février 2008 relative à l'aptitude médicale aux emplois du personnel navigant des forces armées.
6. Renard C, Paris J-F, Delaune D, Huart B, Oliviez J-F, Chianea D, et al. Dépistage urinaire d'une consommation de drogues illicites (cannabis, cocaïne et opiacés) : bilan de l'année 2007 pour le personnel navigant. Médecine et Armées. 2009; 37(4):297-302.
7. Beck F, Legleye S, Spilka S. Cannabis, données essentielles. Costes, J.-M. Ed. Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT); 2007:20-9.
8. Legleye S, Le Nézet O, Spilka S, Beck F. Les usages de drogues des adolescents et des jeunes adultes entre 2000 et 2005, France. Bull Epidémiol Hebd. 2008;13 89-92.
9. Gheorghiev C, Arvers P, De Montleau F, Fidelle G, Queyriaux B, Verret C. Le cannabis dans les armées : entre passé et actualité. Ann Med Psychol. 2009;167(6):429-36.
10. Raynaud V, Michel R, Queyriaux B, Théron-Michel F, Reynaud S, Olivier L, et al. Conduites addictives dans les unités opérationnelles de la Marine en 2005 ; consommations tabagiques dans les unités. Médecine et Armées. 2010;38(2):281-8.
11. Note technique N° 1658/DEF/GEND/CAB/SANTE du 20 novembre 1990 relative au dépistage biologique des toxicomanies.
12. Note N° 50/GEND/SANTE du 16 janvier 1998 relative au dépistage biologique des toxicomanies.
13. European workplace drug testing society. European laboratory guidelines for legally defensible workplace drug testing: urine drug testing. http://www.ewdts.org/guidelines/EWDTSGuidelines.pdf. Consulté le 6 février 2011.
14. United states department of health and human services, Substance abuse and mental health services administration. Mandatory guidelines for federal workplace drug testing programs. Federal Register. 2008;73(228):71858-907.
15. Huestis MA, Mitchell JM, Cone EJ. Lowering the federally mandated cannabinoid immunoassay cutoff increases true-positive results. Clin Chem. 1994;40(5):729-33.
16. Rowland BJ, Irving J, Keith ES. Increased detection of marijuana use with a 50 micrograms/L urine screening cutoff. Clin Chem. 1994;40(11):2114-5.
17. Madhavaram H, Couch RA. Utilization of a detection level of 25ng/mL for cannabinoids in urine using a CEDIA THCPLUS immunoassay: application of this cut-off to urines of school children. Forensic Sci Int. 2010;198(1-3):28-30.
18. Wingert WE. Lowering cutoffs for initial and confirmation testing for cocaine and marijuana: large-scale study of effects on the rates of drug-positive results. Clin Chem. 1997;43(1):100-3.
19. Liu RH, Edwards C, Baugh LD, Weng JL, Fyfe MJ, Walia AS. Selection of an appropriate initial test cutoff concentration for workplace drug urinalysis-Cannabis example. J Anal Toxicol. 1994;18(2):65-70.
20. Giroud C, Bollmann M, Thomas A, Mangin P, Favrat B. Consommation de cannabis : quels sont les risques ? Ann Toxicol Anal. 2008;20(4):183-205.
21. Goulle JP, Saussereau E, Lacroix C. Pharmacocinétique du delta-9-tetrahydrocannabinol (THC). Ann Pharm Fr. 2008;66(4):232-44.
22. Huestis MA, Cone EJ. Relationship of Delta 9-tetrahydrocannabinol concentrations in oral fluid and plasma after controlled administration of smoked cannabis. J Anal Toxicol. 2004;28(6):394-9.
23. Huestis MA. Human cannabinoid pharmacokinetics. Chem Biodivers. 2007;4(8):1770-804.
24. Niveau G. Flash-back cannabique, un cas médico-légal. Encephale. 2002 jan-feb;28(1):77-9.
25. Huestis MA. Pharmacokinetics and metabolism of the plant cannabinoids, delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol. Handb Exp Pharmacol. 2005(168):657-90.
26. Feinberg M, Boulanger B, Dewe W, Hubert P. New advances in method validation and measurement uncertainty aimed at improving the quality of chemical data. Anal Bioanal Chem. 2004;380(3):502-14.
27. Hubert P, N'Guyen-Huu JJ, Boulanger B, Chapuzet E, Chiap P, Cohen N, et al. Validation des procédures analytiques quantitatives – harmonisation des démarches. STP Pharma Pratiques. 2003;13(3):101-38.
28. Hubert P, Rozet E, Boulanger B, Dewe W, Laurentie M, Dubois N, et al. Harmonisation des stratégies de validation et estimation de l'incertitude associée dans le cadre de l'accréditation des laboratoires d'essais. Acta Clin Belg Suppl. 2006;(1):54-6.
29. Moeller KE, Lee KC, Kissack JC. Urine drug screening: practical guide for clinicians. Mayo Clin Proc. 2008;83(1):66-76.
30. Samyn N, Areschka V, Verstraete A. Évaluation de tests de dépistage des drogues sur le terrain. Ann Toxicol Anal. 2000;12(2):105-15.
31. Boucher A, Vilette P, Crassard N, Bernard N, Descotes J. Dépistage urinaire des stupéfiants : interférence entre acide niflumique et cannabis. Arch Pediatr. 2009;16(11):1457-60.
32. Delacour H, Servonnet A, Gardet V. Dépistage du cannabis dans les urines, attention à l'acide niflumique. Ann Toxicol Anal. 2005;17(3):203-6.
33. Jemionek JF, Copley CL, Smith ML, Past MR. Concentration distribution of the marijuana metabolite Delta9-tetra-hydrocannabinol-9-carboxylic acid and the cocaine metabolite benzoylecgonine in the department of defense urine drug-testing program. J Anal Toxicol. 2008;32(6):408-16.
34. Skopp G, Potsch L. An investigation of the stability of free and glucuronidated 11-nor-delta9-tetrahydrocannabinol-9-carboxylic acid in authentic urine samples. J Anal Toxicol. 2004;28(1):35-40.
35. Dasgupta A. The effects of adulterants and selected ingested compounds on drugs-of-abuse testing in urine. Am J Clin Pathol. 2007 sept;128(3):491-503.
36. Fraser AD, Zamecnik J. Impact of lowering the screening and confirmation cutoff values for urine drug testing based on dilution indicators. Ther Drug Monit. 2003;25(6):723-7.
37. Cadet-Taïrou A. Cannabis, données essentielles. Costes, J.M. Ed. Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT). 2007:11-5.
38. Goodwin RS, Darwin WD, Chiang CN, Shih M, Li SH, Huestis MA. Urinary elimination of 11-nor-9-carboxy-delta9-tetrahy-drocannnabinol in cannabis users during continuously monitored abstinence. J Anal Toxicol. 2008;32(8):562-9.
39. Cone EJ, Huestis MA. Interpretation of oral fluid tests for drugs of abuse. Ann N Y Acad Sci. 2007;1098:51-103.
40. Vandevenne M, Vandenbussche H, Verstraete A. Detection time of drugs of abuse in urine. Acta Clin Belg. 2000;55(6):323-33.
41. Manno JE, Manno BR, Kemp PM, Alford DD, Abukhalaf IK, McWilliams ME, et al. Temporal indication of marijuana use can be estimated from plasma and urine concentrations of delta9-tetrahydrocannabinol, 11-hydroxy-delta9-tetrahydrocannabinol, and 11-nor-delta9-tetrahydrocannabinol-9-carboxylic acid. J Anal Toxicol. 2001;25(7):538-49.
42. Smith ML, Barnes AJ, Huestis MA. Identifying new cannabis use with urine creatinine-normalized THCCOOH concentrations and time intervals between specimen collections. J Anal Toxicol. 2009;33(4):185-9.

43. Hayden JW. Passive inhalation of marijuana smoke: a critical review. J Subst Abuse. 1991;3(1):85-90.
44. Niedbala S, Kardos K, Salamone S, Fritch D, Bronsgeest M, Cone EJ. Passive cannabis smoke exposure and oral fluid testing. J Anal Toxicol. 2004;28(7):546-52.
45. Niedbala RS, Kardos KW, Fritch DF, Kunsman KP, Blum KA, Newland GA, et al. Passive cannabis smoke exposure and oral fluid testing. II. Two studies of extreme cannabis smoke exposure in a motor vehicle. J Anal Toxicol. 2005;29(7):607-15.
46. Rohrich J, Schimmel I, Zorntlein S, Becker J, Drobnik S, Kaufmann T, et al. Concentrations of delta9-tetrahydrocannabinol and 11-nor-9-carboxytetrahydrocannabinol in blood and urine after passive exposure to Cannabis smoke in a coffee shop. J Anal Toxicol. 2010;34(4):196-203.
47. Gustafson RA, Levine B, Stout PR, Klette KL, George MP, Moolchan ET, et al. Urinary cannabinoid detection times after controlled oral administration of delta9-tetrahydrocannabinol to humans. Clin Chem. 2003 Jul;49(7):1114-24.
48. Mura P, Visinoni P, Alvarez JC, Kintz P, Goullé JP. Le cannabis : quelle place dans la soumission chimique ? Ann Toxicol Anal. 2002;14(4):412-6.
49. Pepin G. Aspects analytique, toxicologique, judiciaire de la soumission chimique : dix ans d'experience. Ann Pharm Fr. 2010;68(2):61-75.
50. Avis du Conseil d'État N° 373.397 du 26 octobre 2006 relatif au dépistage de la toxicomanie au sein des armées.

VIENT DE PARAÎTRE



STRATÉGIE MONDIALE VISANT À RÉDUIRE L'USAGE NOCIF DE L'ALCOOL

On estime que l'usage nocif de l'alcool entraîne environ 2,5 millions de décès chaque année, en grande partie parmi les jeunes. La consommation d'alcool est le troisième facteur de risque de maladie dans le monde.

La stratégie mondiale visant à réduire l'usage nocif de l'alcool, approuvée par la Soixante-troisième Assemblée mondiale de la Santé en mai 2010, reconnaît que l'usage nocif de l'alcool et le développement socio-économique sont étroitement liés. Des solutions applicables existent et la stratégie mondiale propose plusieurs politiques et interventions dont la mise en œuvre doit être envisagée dans chaque pays, dans le cadre de la politique nationale mais aussi dans des cadres de développement plus larges. La stratégie mondiale définie également des domaines prioritaires où l'action mondiale est destinée à promouvoir, soutenir et compléter les mesures prises au niveau local, national et régional.

*ISBN 978 92 4 259993 0 – Pages : 83 – Prix : 25 € – Éditeur : **Édition de l'OMS**, 1211 Genève 27, Suisse – Tél : +41 22 791 32 64 – Fax : +41 22 791 48 57 – E-mail : bookorders@who.int – www.who.int/bookorders*