

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2017

THESE N°: 07

**CONDUITES ADDICTIVES
CHEZ LE PERSONNEL NAVIGANT**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Houda BERNATCHOU
Née le 03 Décembre 1989 à Rabat
Médecin Interne du CHU Ibn Sina de Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Conduites addictives – Personnel navigant – Dépistage biologique –
Aptitude aéronautique – Sécurité des vols

JURY

Mme. Z. OUZZIF

Professeur de Biochimie

Mr. M. CHEMSI

Professeur de Médecine Aéronautique

Mr. A. MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

Mr. A. DAMI

Professeur de Biochimie

Mr. S. SIAH

Professeur d'Anesthésie Réanimation

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"سبحانك لا علم لنا
إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم"

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUY Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation –**Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Mars 1994

Pr. BENJAFFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique

Pr. HADRI Larbi*
 Pr. HASSAM Badredine
 Pr. IFRINE Lahssan
 Pr. JELTHI Ahmed
 Pr. MAHFOUD Mustapha
 Pr. RHRAB Brahim
 Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
 Pr. ABDELHAK M'barek
 Pr. BELAIDI Halima
 Pr. BENTAHILA Abdelali
 Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 Pr. CHAMI Ilham
 Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
 Pr. JALIL Abdelouahed
 Pr. LAKHDAR Amina
 Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
 Pr. AMRAOUI Mohamed
 Pr. BAIDADA Abdelaziz
 Pr. BARGACH Samir
 Pr. CHAARI Jilali*
 Pr. DIMOU M'barek*
 Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
 Pr. EL MESNAOUI Abbas
 Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
 Pr. HDA Abdelhamid*
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 Pr. SEFIANI Abdelaziz
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
 Pr. BELKACEM Rachid
 Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 Pr. GAOUZI Ahmed
 Pr. MAHFOUDI M'barek*
 Pr. OUADGHIRI Mohamed
 Pr. OUZEDDOUN Naima
 Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 Pr. BEN SLIMANE Lounis
 Pr. BIROUK Nazha
 Pr. ERREIMI Naima
 Pr. FELLAT Nadia

Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Gynécologie – Obstétrique
 Dermatologie

Urologie
 Chirurgie – Pédiatrie
 Neurologie
 Pédiatrie
 Gynécologie – Obstétrique
 Traumatologie – Orthopédie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
 Urologie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Radiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie



Pr. HAIMEUR Charki*
 Pr. KADDOURI Nouredine
 Pr. KOUTANI Abdellatif
 Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 Pr. TAOUFIQ Jallal
 Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
 Pr. BENOMAR ALI
 Pr. BOUGTAB Abdesslam
 Pr. ER RIHANI Hassan
 Pr. BENKIRANE Majid*
 Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
 Pr. AIT OUMAR Hassan
 Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
 Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 Pr. EL FTOUH Mustapha
 Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 Pr. ISMAILI Hassane*
 Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 Pr. TACHINANTE Rajae
 Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
 Pr. AJANA Fatima Zohra
 Pr. BENAMR Said
 Pr. CHERTI Mohammed
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 Pr. EL HASSANI Amine
 Pr. EL KHADER Khalid
 Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 Pr. MAHASSINI Najat
 Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
 Pr. BENABDELJILIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
 Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Hématologie
 Cardiologie

Pneumophtisiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*
 Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne



Neurologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie *Directeur Hop. Chekikh Zaied*
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
 Neurologie
 Néphrologie

Pr. BENAMOR Jouda
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOUACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBABH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina

Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie



Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie

Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOUE Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUY Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed

Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie



(mise en disponibilité)

Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*

Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie



Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale

Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr. ZOUBIR Mohamed*
 Pr. TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*

Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie



Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufik*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*

Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie

Pr. BENCHEBBA Driss*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Traumatologie Orthopédique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 0.
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie



Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

***Enseignants Militaires**



AOUT 2015

Meziane meryem

Tahri latifa

Dermatologie

Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE

EL ASRI FOUAD

ERRAMI NOUREDDINE

NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale

Ophtalmologie

O.R.L

O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia

Pr. ALAMI OUHABI Naima

Pr. ALAOUI KATIM

Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma

Pr. ANSAR M'hammed

Pr. BOUHOUCHE Ahmed

Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz

Pr. BOURJOUANE Mohamed

Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia

Pr. DAKKA Taoufiq

Pr. DRAOUI Mustapha

Pr. EL GUESSABI Lahcen

Pr. ETTAIB Abdelkader

Pr. FAOUZI Moulay El Abbes

Pr. HAMZAOUI Laila

Pr. HMAMOUCHE Mohamed

Pr. IBRAHIMI Azeddine

Pr. KHANFRI Jamal Eddine

Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med

Pr. REDHA Ahlam

Pr. TOUATI Driss

Pr. ZAHIDI Ahmed

Pr. ZELLOU Amina

Physiologie

Biochimie – chimie

Pharmacologie

Histologie-Embryologie

Chimie Organique et Pharmacie Chimique

Génétique Humaine

Applications Pharmaceutiques

Microbiologie

Biochimie – chimie

Physiologie

Chimie Analytique

Pharmacognosie

Zootéchnie

Pharmacologie

Biophysique

Chimie Organique

Biologie moléculaire

Biologie

Chimie Organique

Chimie

Pharmacognosie

Pharmacologie

Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces



A Allah

Tout puissant Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde



A ma tendre mère

Rachida HAJJI



*Pour l'affection, la tendresse
et l'amour dont tu m'a toujours entouré,
Pour le sacrifice et le dévouement dont
tu as toujours fait preuve,
Pour l'encouragement sans limites
que tu ne cesses de manifester.*

*Aucun mot, aucune phrase ne peut exprimer
mes sentiments profonds d'amour,
de respect et de reconnaissance.*

*Que ce modeste travail soit un début
de mes récompenses envers toi.*

*Puisse le grand puissant te donner
bonne santé et longue vie...*





A mon cher père
Ahmed BERNATCHOU

*Tu m'as toujours incité à étudier et à aller
de l'avant. Grâce à ta bienveillance,
à ton encouragement et à ta générosité,
j'ai pu exceller dans mes études dans l'enthousiasme.*

*Toutes les encres du monde ne me suffisent
pour t'exprimer mon immense gratitude.*

*Que ce travail puisse être le résultat de tes efforts
et de tes sacrifices.*

Puisse le bon dieu te protéger et t'accorder longue vie.





*A la mémoire de mes grands-
parents maternels et paternels*

*J'aurais aimé que vous soyez parmi nous en ce moment,
pour partager avec nous cette joie, recueillir le fruit
de votre encouragement, le destin en a décidé autrement...*

*Pour l'affection, le grand amour dont vous m'aviez
entouré, pour le soutien, les encouragements ;
je vous dédies ce modeste travail comme témoignage
de mon amour de mon respect et de ma gratitude
puisse dieu vous berce dans sa miséricorde.*





A ma très chère petite sœur Zainab

*En témoignage de l'attachement,
de l'amour et de l'affection que je porte pour toi.*

*Je te dédie ce travail avec
tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.*

A mes très chères soeurs Hajar et Maryame

*Vous être toujours pour moi
des sœurs bien aimées que j'apprécie énormément.*

*Que tous vos rêves soient réalisés et
que la bonne fortune ne vous failli jamais.*

A tous les membres de ma famille

sans aucune exception.





A mes confrères, consœurs, et ami(e)s

*Merci à vous tous pour les moments de ma vie
que nous avons partagé au fil des années, grâce
à vous j'ai pu braver de nombreuses difficultés.*

Merci de m'avoir soutenue toutes ces années.

Puisse notre amitié être préservée le reste de nos jours.





À Mon amie laïla et ses parents .

*Merci pour tous les moments que nous
avons partagés au fil des années.*

Puisse notre amitié être préservé le reste de nos jours.





A Mohcine El Mhadi

et sa respectueuse famille

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect

le plus profond et mon affection la plus sincère.

Avec tous mes vœux de bonheur et santé.





Remerciements



*A notre maître et Présidente de thèse
Madame le professeur Zohra OUZZIF
Professeur de Biochimie
Médecin chef du Service de Biochimie Toxicologie
HMIMV-RABAT*

*Vous avez aimablement accepté de présider
le jury de cette thèse, nous en sommes touchés.*

*Lors de nos années d'études universitaires, nous avons
eu la chance de compter parmi vos étudiants ; nous avons ainsi
pu apprécier la clarté et la précision de l'enseignement que vous
nous avez dispensé. Avec tout le respect que nous vous devons,
veuillez trouvez ici, l'expression de notre profond respect
et nos vifs remerciements.*





*A notre maître et Rapporteur de thèse
Monsieur le professeur Mohamed CHEMSI
Professeur De médecine Aéronautique
Médecin chef du Centre d'Expertise Médicale du Personnel
Navigant/HMIMV-RABAT*

*Vous avez bien voulu nous confier ce travail riche
d'intérêt et nous guider à chaque étape de sa réalisation.*

*Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil,
malgré vos obligations professionnelles.*

*Vos encouragements inlassables, votre amabilité, votre
gentillesse méritent toute admiration.*

*Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre
profonde gratitude tout en vous témoignant notre respect.*





A notre grand maître et juge de thèse

Monsieur le professeur Azlarab MASSRAR

Professeur d'hématologie biologique Chef de service

d'hématologie biologique Hôpital Ibn Sina-Rabat

*Je vous remercie vivement de l'honneur que vous me faites en
acceptant de siéger parmi les membres de jury.*

*Je vous dédie ce travail qui reflète ce qu'on a appris
de votre rigueur, ingéniosité et votre grand
sens de responsabilité.*

*On espère marcher sur vos pas et atteindre
cette quintessence scientifique que vous partagez
généreusement avec vos étudiants et qui s'est déteinte
sur notre travail au quotidien avec vous.*





À notre maître et juge de thèse

Monsieur le professeur Abdellah DAMI

Professeur De Biochimie

*Vous nous faites l'honneur d'accepter avec une très grande
amabilité de siéger parmi notre jury de thèse.*

*Veuillez accepter ce travail maître, en gage de notre grand
respect et notre profonde reconnaissance*





A notre maître et juge de thèse

Monsieur le professeur Samir Siah

Professeur D'Anesthésie-Réanimation

Médecin chef du Service de chirurgie plastique et réparatrice

HMIMV-RABAT

Vous nous avez honorés d'accepter avec grande

sympathie de siéger parmi notre jury de thèse.

*Veillez trouver ici l'expression de notre estime et notre
considération.*



SOMMAIRE

I. INTRODUCTION	2
II. DROGUES ILLICITES :	5
1. Structure chimique, pharmacocinétique et effets sur l'organisme	5
1. Le cannabis	6
a) Structure chimique :	7
b) Pharmacocinétique et métabolisme	9
c) Effets du Cannabis sur l'organisme:	17
2- La cocaïne :	19
a) Structure chimique :	19
b) Pharmacocinétique et métabolisme :	20
c) Effets sur l'organisme:	25
3- Les opiacés :	28
a) Structure chimique :	28
b) Pharmacocinétique et métabolisme :	31
c) Effets sur l'organisme :	37
4- Les amphétamines :	38
a) Structure chimique :	39
b) Pharmacocinétique et métabolisme :	39
c) Effets sur l'organisme :	41

5) Les benzodiazépines :	44
a) Structure chimique :	44
b) Pharmacocinétique et métabolisme:	47
c) Effets sur l'organisme :	51
III. METHODES DU DEPISTAGE BIOLOGIQUE	55
I. Etape pré-analytique :	55
A. Recueil :	56
a) Praticabilité :	56
b) Molécules retrouvées :	57
c) Fenêtres de détection :	57
B. Acheminement :	58
A. Adultération :	61
a) Par dilution :	61
b) Par substitution :	63
c) Par adultération in vitro :	64
d) Par adultération in vivo:	66
e) Falsification des cheveux et des autres matrices alternatives:.....	66
f) Les tests de dépistage des adultérations :	68
g) La plupart des sociétés pratiquant des tests de dépistage urinaire pour la.....	68

II. Etape analytique :	70
A. Méthodes de dépistage :	71
a. Méthodes automatisables :	71
1) Principe:	71
2) imites de tests :	81
a) Faux positifs et réactions croisées : Principale limite	81
b) Les faux négatifs :	82
b) Méthodes de diagnostic rapide :	83
1. Principe :	83
2) Seuils de positivité et faux-négatifs :	87
3) Réactivités croisées et faux-positifs	88
b) Méthodes de confirmation :	90
a) La chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC/MS)	91
b) La chromatographie liquide haute performance (HPLC)	93
c) L'électrophorèse capillaire (EC) :	94
d) La chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC/MS) :	94
e) La spectrométrie par mobilité d'ions (SMI)	95
III. Etape post-analytique :	96
IV. DISCUSSION :	100
I. Organisation de l'expertise médicale du personnel navigant :	100
1) Objectifs de la réglementation en aéronautique	101

2) Applications :	101
1. L'OACI :	101
2. Les réglementations européennes : JAR/FCL :	102
3) Les textes réglementaires nationaux :	103
4) Le personnel navigant au Maroc :	103
a. PN militaire :	103
b. PN civil :	104
1. Le Personnel Navigant Technique :	105
2. Le Personnel Navigant Commercial :	106
3. Le contrôleur de la circulation aérienne :	107
5) Les Normes d'aptitude physique et mentale :	107
6) Organisation médico-administrative :	110
1. Les centres médicaux agréés :	110
2. Les médecins examinateurs :	111
3. L'instance de recours :	111
II. Addiction et sécurité des vols :	112
III. Normes d'aptitude aéronautique :	116
1) Texte du code de l'Organisation de l'aviation civile internationale (OACI) relatif à la consommation de SPA :	116
2. Textes réglementaires relatifs à l'addiction chez le personnel navigant militaire (N.D.S. N°433/EMG/ISS/2 du 15.11.93 ; chapitre 8/sous-chapitre 8-3):	118

3. Textes réglementaires relatifs à l'addiction chez le personnel navigant civil :.....	119
a) Le Personnel Navigant Technique Classe 1 :	120
b) Les pilotes privés de Classe 2 (SOUS-ANNEXE 2de l'arrêté ministériel : Normes d'aptitude médicale pour la délivrance d'un certificat médical de classe 2) :	122
c) Les Contrôleurs Aériens de Classe 3 (chapitre V-2 de l'arrêté ministériel).....	123
d) Les Personnels Navigants Commerciaux classe 4 (SOUS-ANNEXE 4 de l'arrêté ministériel : Normes d'aptitude médicale pour la délivrance d'un certificat médical de classe 4):	123
4) Résultats d'études précédentes :.....	124
a) L'épidémiologie des conduites toxicophiles chez le personnel de l'aéronautique civile au Maroc (janvier 2002 - mai 2009) [114]:	125
b) Expériences des CEMPN français :.....	127
c) Etude des consommations au sein de l'Armée de l'Air Française :.....	129
IV. Gestion d'aptitude en aéronautique :	130
CONCLUSION	133
RESUMES	135
BIBLIOGRAPHIE	139

LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : structure chimique des principaux cannabinoïdes présents dans cannabis sativa

Figure 2 : pharmacocinétique du THC après inhalation de cannabis dans l'organisme selon Nahas

Figure 3 : principales voies métaboliques du D9-THC (d'après Garrett, 1979)

Figure 4 : structure chimique de la cocaïne.

Figure 5a : modalités d'usage, et points d'entrées de la cocaïne dans l'organisme

Figure 5b : vitesse d'apparition des effets de la cocaïne en fonction de la voie d'administration.

Figure 6 : métabolisme de la cocaïne chez l'homme.

Figure 7: effets de la cocaïne liés au mode d'administration.

Figure 8a : les deux principaux groupes d'opiacés naturels.

Figure 8b : structure chimique de quelques opiacés.

Figure 9 : les structures moléculaires des principaux dérivés de la phényléthylamine.

Figure 10 : structure générale des benzodiazépines.

Figure 11 : structure de quelques benzodiazépines.

Figure 12 : métabolisme des benzodiazépines.

Figure 13 : boissons et gélules détoxifiantes

Figure 14 a : dispositif de substitution d'urines artisanal.

Figure 14 b : poche d'urines « vierge » prête à l'emploi.

Figure 14 c : système d'adultération des urines en vente

Figure 15: QCLEAN Hair Detox™ Emergency Flush

Figure 16: Clear choice hair follicle shampoo (site: www.cleartest.com)

Figure 17: Kana cleaner pour une élimination du THC dans la salive.

Figure 18 : Bandelettes unitaires pour le dépistage de l'adultération urinaire.

Figure 19 a : les calibrants utilisés sont ceux préconisés par le fabricant pour les tests immunochimiques urinaires de cette gamme de tests. Les contrôles positifs et négatifs sont utilisés chaque jour pour vérifier le bon fonctionnement du système analytique. Le kit de détection urinaire des amphétamines. EMIT II plus amphétamine assay comprend les réactifs 1 (anticorps + substrat) et 2 (enzyme).

Figure 19 b : photographie de l'analyseur V-TWIN (Dade behring).

Figure 20 : principe de la méthodologie EMIT.

Figure 21 : principe de la méthodologie FPIA.

Figure 22 : recherche de cannabis par CG/SM ; a : chromatographie gazeuse, b : fragmentométrie

Figure 23 : recherche d'opiacés par CG/SM ; a : chromatographie gazeuse, b : fragmentométrie recherche de 6-mono-acétylmorphine.

Figure 24 : Chaîne de qualité dans l'approche analytique de la toxicomanie [98].

Figure 25 : Gestion d'aptitude en aéronautique.

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1: Usage de cannabis : Signes pouvant caractériser une intoxication aiguë et chronique. (Richard D., Senon J.L., pour Toxibase)

Tableau 2 : actions des opiacés et opioïdes.

Tableau 3 : effets des principaux opiacés et produits de substitutions.

Tableau 4 : l'ecstasy et quelques-uns de ses dérivés.

Tableau 5a : symptômes et signes cliniques du syndrome toxique sympathomimétique et sérotoninergique.

Tableau 5b : symptômes, signes cliniques et complications d'une intoxication aux amphétamines. Les états potentiellement fatals sont indiqués en caractères gras.

Tableau 6 : tableau des benzodiazépines en fonction de la substitution sur les différents radicaux.

Tableau 7 : classification des benzodiazépines en fonction de la demi-vie d'élimination.

Tableau 8 : comparaison des effets et des fenêtres de détection pour les urines et la salive.

Tableau 9: éléments indiquant une manipulation d'urine.

Tableau 10: Cut-off et calibrateurs des tests Cedia et OnLine

Tableau 11 : les concentrations de composés ayant produit un résultat négatif au dosage du cannabis au seuil de 50 ng/ml.

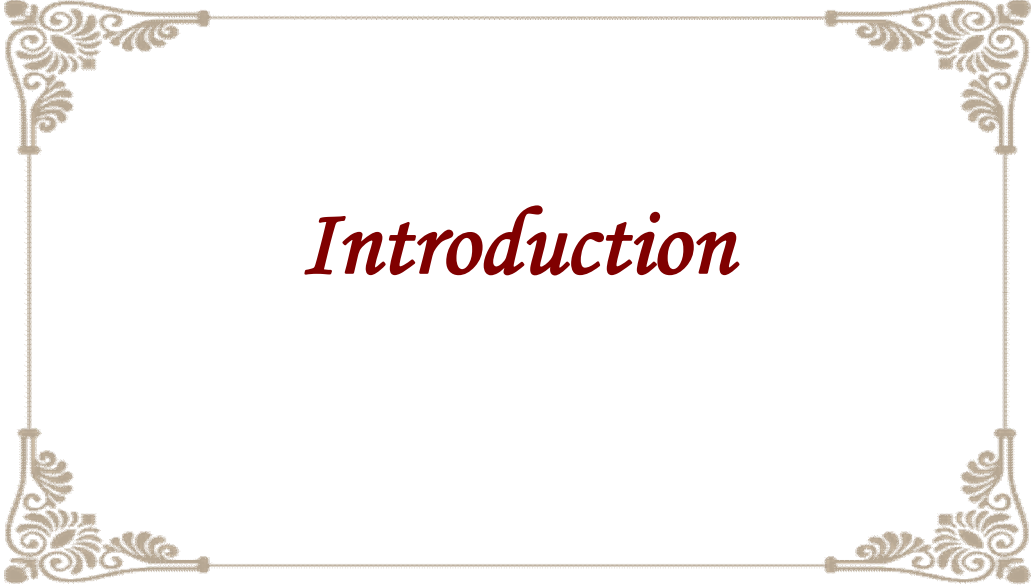
Tableau 12 : cut-off des tests immunologiques sur support solide

Tableau 13 : seuils minima de détection généralement utilisés.

Tableau 14 : Vue d'ensemble des substances actives qui peuvent provoquer des résultats faussement positifs dans le cadre d'un test rapide d'urine (à partir de [93]).

Tableau 15 : effets recherchés par l'utilisateur/ effets négatifs d'une substance psychoactive

Tableau 16 : comparaison de l'étude du CEMPV de l'HMIMV rabat 2009 avec les données de la littérature.



Introduction

I. INTRODUCCION

L'addiction est un terme restrictif qui se limite à la dépendance. Or, il existe plusieurs types de comportements dans la consommation d'un produit allant d'un simple usage à la dépendance. Utiliser le terme de conduite addictive permet d'aborder le problème dans sa globalité [1].

Les conduites addictives sont la consommation d'une substance psychoactive (SPA) telle que l'alcool, le tabac, les drogues, ou les médicaments psychotropes (lorsque leur usage n'est pas conforme à la prescription médicale [2]. Nous n'aborderons pas ici les addictions à certaines conduites (jeux, achats, internet...etc).

Cependant, tous les secteurs d'activités sont concernés par ces conduites, y compris ceux disposant de poste de sécurité. D'après une enquête française réalisée en 2010, les consommations de substances psychoactives les plus observées dans l'entreprise ont d'abord l'alcool, puis les médicaments psychotropes, suivi du cannabis [3].

Les problèmes posés par des consommations occasionnelles ou répétées de SPA sont préoccupants. En effet, ces substances engendrent une diminution de la vigilance et des réflexes. Ainsi, elles modifient les capacités du raisonnement, le champ de vision et la perception du risque. Cette consommation peut donc mettre en danger la santé et la sécurité des salariés ou des tiers, et notamment être à l'origine d'accidents du travail. Ce risque est d'autant plus élevé en milieu hostile comme celui de l'aéronautique, où le Personnel Navigant (PN) occupe un poste considéré à risque de sûreté et de sécurité.

En aéronautique, on comprend que les conduites addictives chez le PN constituent une des causes redoutées **d'incapacité en vol** et peut être responsable d'un accident ou incident aérien.

La mise en évidence de consommations de SPA repose sur le repérage clinique et sur le dépistage biologique. Ce dernier a fait l'objet de progrès (le dépistage salivaire des stupéfiants), qui ont considérablement transformé les approches préventives de la conduite addictive ces dernières années.

Le dépistage et la prévention des addictions sont donc nécessaires et réglementaires en médecine aéronautique. Ils reposent sur la mise en place d'une démarche collective. Il faut notamment aboutir à un protocole précisant, les modes d'intervention, les moyens à mettre en œuvre, les limites et les rôles de chacun sur les points suivants : dépistage, suivi, et aptitude médicale à servir.

L'objectif de ce travail réalisé au sein du Centre d'Expertise Médical du Personnel Navigant (**CEMPN**) de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat est de :

- -Préciser le rôle du CEMPN dans le dépistage de ces conduites addictives au sein de la population PN.
- -Mettre le point sur l'impact de cette consommation sur la sécurité des vols
- -Expliquer la démarche de l'expert en cas de conduite addictive chez un PN vis-à-vis de la réglementation en vigueur.
- préciser le rôle du CEMPN dans la prévention.



Drogues illicites

II. DROGUES ILLICITES :

1. Structure chimique, pharmacocinétique et effets sur l'organisme

Autrefois, on considérait comme drogues les substances végétales ou animales utilisées comme médicaments. Aujourd'hui, ce terme désigne toute substance agissant sur les fonctions naturelles du corps, notamment sur le psychisme (conscience, réflexion, perception et sensations). C'est pourquoi on parle aussi de substances psychotropes.

L'héroïne, la cocaïne, l'ecstasy, les amphétamines et le cannabis sont autant d'exemples de drogues illicites. En vertu de la loi sur les stupéfiants, il est interdit d'en consommer, d'en posséder, d'en cultiver et d'en vendre. Ces substances et de nombreuses autres figurent toutes dans la «liste des stupéfiants prohibés». Le terme «stupéfiant» est de nature juridique ; il ne s'applique pas seulement aux drogues illicites mais aussi à des substances délivrées ou vendues sous stricte surveillance. A l'inverse, des substances licites comme l'alcool et la nicotine ne figurent pas dans cette liste alors qu'il s'agit malgré tout de drogues.

Les dénominations drogue, stupéfiant, ou parfois narcotique (par anglicisme) sont synonymes : elles désignent toute substance psychotrope (une substance psychotrope est une substance agissant électivement sur le psychisme) pouvant induire une toxicomanie. Une telle définition concerne également certaines substances psychotropes médicamenteuses qui sont utilisées en dérivé toxicomaniac.

La toxicité d'une drogue dépend : de sa nature et des substances diluantes, de la quantité utilisée, des modalités d'utilisation (inhalation, injection, ingestion) et de la variabilité individuelle de tolérance. En outre, les fréquentes associations (simultanées ou décalées) drogue - alcool et / ou médicament psychotrope ont un effet de cumul de toxicité : c'est le cas pour les fréquentes associations cannabis - alcool, ecstasy-alcool, ecstasy - alcool - cannabis, cocaïne - héroïne.

Il est surprenant que l'alcoolisme et le tabagisme ne soient pas considérés comme des toxicomanies puisque la dépendance, tant psychique que physique, à l'alcool et à la nicotine est considérée comme forte : les raisons d'une telle particularité sont probablement plus d'ordre socio-culturel et commercial que physio-pharmacologique.

1. Le cannabis

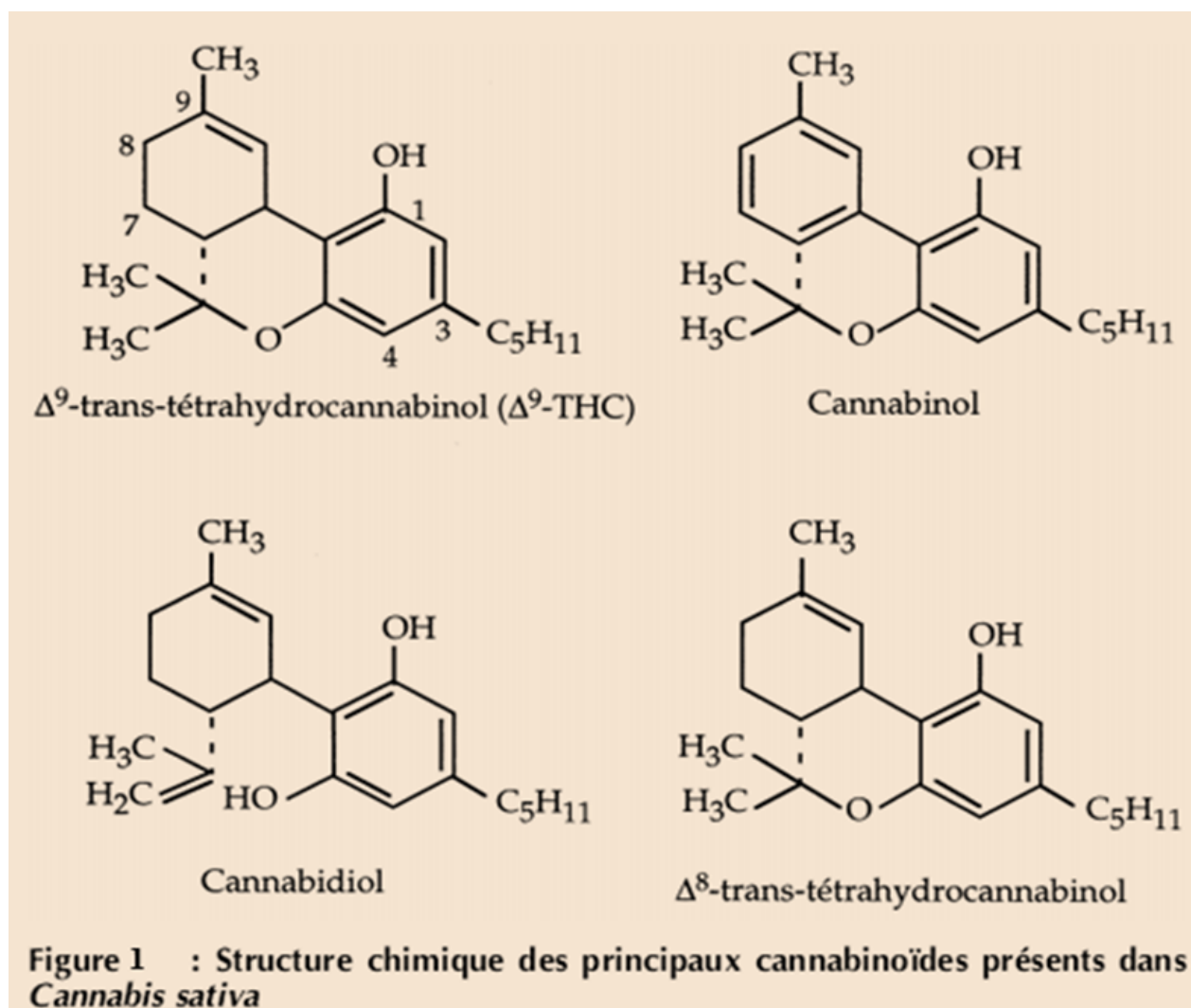
Le cannabis est la drogue illicite la plus utilisée dans le monde [4]. En France, après une diminution de consommation, celle-ci a repris depuis 2011, que ce soit en expérimentation ou en consommation régulière.

Appartenant à l'ordre des urticales et à la famille des cannabinaées, le cannabis, qui n'est autre que le nom latin du chanvre, est représenté par plusieurs chimiotypes, dont les deux principaux sont : Cannabis sativa sativa (**chanvre textile** ou « type fibre ») et Cannabis sativa indica (**chanvre indien** ou « type drogue »).

a) Structure chimique :

La résine de cannabis est d'une composition très complexe. À côté des constituants classiques de très nombreuses plantes (flavonoïdes, terpènes), plus de 60 cannabinoïdes ont été recensés à ce jour, dont principalement (**figure1**) :

- le **Δ^9 -transtétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC)**, qui constitue le principal produit psychoactif chez l'homme ;
- le Δ^8 -transtétrahydrocannabinol, moins psychoactif que le précédent ;
- le cannabidiol ;
- le cannabinol : non psychoactif, il aurait une activité anti-inflammatoire ;
- les acides Δ^8 et Δ^9 -tétrahydrocannabinoliques : ce dernier, inactif, est transformé en Δ^9 -THC lors de sa combustion ;
- le cannabigérol : non psychoactif (il aurait une activité bactériostatique), le cannabichromène, le cannabicyclol, et leurs acides.



b) Pharmacocinétique et métabolisme

b-1 Absorption :

Les techniques pour fumer le cannabis sont très nombreuses [5]. Parmi elles, il convient de citer le joint classique et la pipe à eau ou « bang ». Cette dernière connaît un succès grandissant car elle permet au fumeur à chaque inspiration de remplir un volume équivalent à sa capacité vitale soit près de 5 litres, d'où une absorption très notablement accrue de THC. En effet, le barbotage de la fumée au travers de l'eau la refroidit et évite qu'elle ne brûle le sujet comme c'est le cas lors de l'inspiration prolongée d'un joint. Par ailleurs, il est établi que les gros fumeurs de cannabis ont une technique plus efficace qui leur permet d'augmenter la quantité de THC absorbée [6]. Lors de la combustion, une proportion importante de principe actif est détruite par pyrolyse, d'autant que la température du tabac s'élève de 600° C à 800° C lorsque de la résine de cannabis est ajoutée à ce dernier. On note aussi que dans les joints de marijuana, le fumeur est exposé à des concentrations plus élevées de dérivés à fort pouvoir cancérigène comme le benzantracène, le benzopyrène, des nitrosamines et des aldéhydes. L'absorption par inhalation est extrêmement rapide, avec une biodisponibilité comprise entre 18 et 50 % de la teneur dans le tabac [5]. L'administration de THC deutéré par voie IV ou de THC fumé dans des cigarettes montre que les gros fumeurs présentent une biodisponibilité en THC supérieure (23 % à 27 %) [7] à celle des consommateurs occasionnels pour lesquels la biodisponibilité est bien inférieure (10 à 14 %) [8]. Parmi les études sur la pharmacocinétique du THC, il convient de citer ceux du groupe de **Huestis** du National Institute of Drug Abuse (**NIDA**). Il s'agit d'un protocole réalisé chez six volontaires [9] qui ont fumé des cigarettes calibrées

contenant 1,75 % et 3,55 % de THC. La réalisation de nombreux prélèvements sanguins précoces montre que le THC est détecté dans le sang deux minutes après la première inhalation et que la concentration maximale est obtenue sept minutes plus tard, justes avant le début de la dernière inhalation. Les concentrations obtenues pour la teneur forte (3,55 %) s'échelonnent entre 80 ng/mL et 260 ng/mL. Il a été constaté que le moment de survenue du pic est influencé par divers paramètres: le nombre d'inhalations, le délai entre chaque inhalation, le volume et la durée des inhalations [9, 10].

b-2 Distribution :

Dans le secteur vasculaire, environ 90 % du THC est plasmatique alors que la concentration dans les globules rouges est voisine de 10 %. Les concentrations plasmatiques de THC sont donc environ le double de celles mesurées dans le sang total [11]. Dans le plasma, 95 à 99 % du THC est lié aux protéines, essentiellement des lipoprotéines, et une faible proportion à l'albumine. Compte tenu de la forte liaison protéique qui limite la biodisponibilité initiale, le volume de distribution précoce est faible pour une substance lipophile, de l'ordre de 2,5 à 3,0 L/kg. Il s'établit à 2,55 +/- 1,93 L/kg chez des non-consommateurs et à 6,38 +/- 4,10 L/kg chez des consommateurs réguliers [12]. A l'état d'équilibre, le volume de distribution est voisin de 700 L soit 10 L/kg pour un sujet de 70 kg [13, 14].

La lipophilie du THC et sa forte fixation tissulaire en particulier dans les graisses sont responsables de la modification de son profil de distribution au cours du temps.

Le THC est rapidement capté par les tissus richement vascularisés (cerveau, foie, cœur, tissus gras, ...) entraînant une décroissance plasmatique multiphasique particulièrement rapide. Soixante minutes après inhalation d'un « joint » calibré contenant 1,75 % de THC, la concentration sanguine est inférieure à 10 ng/mL [15]. La **figure 2** illustre la cinétique de la distribution du THC dans l'organisme [16]. Des rapports de concentrations entre les graisses, principal site de stockage à long terme du cannabis et le plasma de 10 000 à 1 sont constatés chez le lapin [17]. Ceci est dû à la grande lipophilie du THC, exprimée par un coefficient de partage huile/eau exceptionnellement élevé puisque son logarithme s'établit à 7,8.

Il est considérablement plus élevé que celui d'une autre drogue pourtant très lipophile, l'héroïne. Le cannabis est essentiellement stocké sous forme de THC et de 11OH-THC [7a].

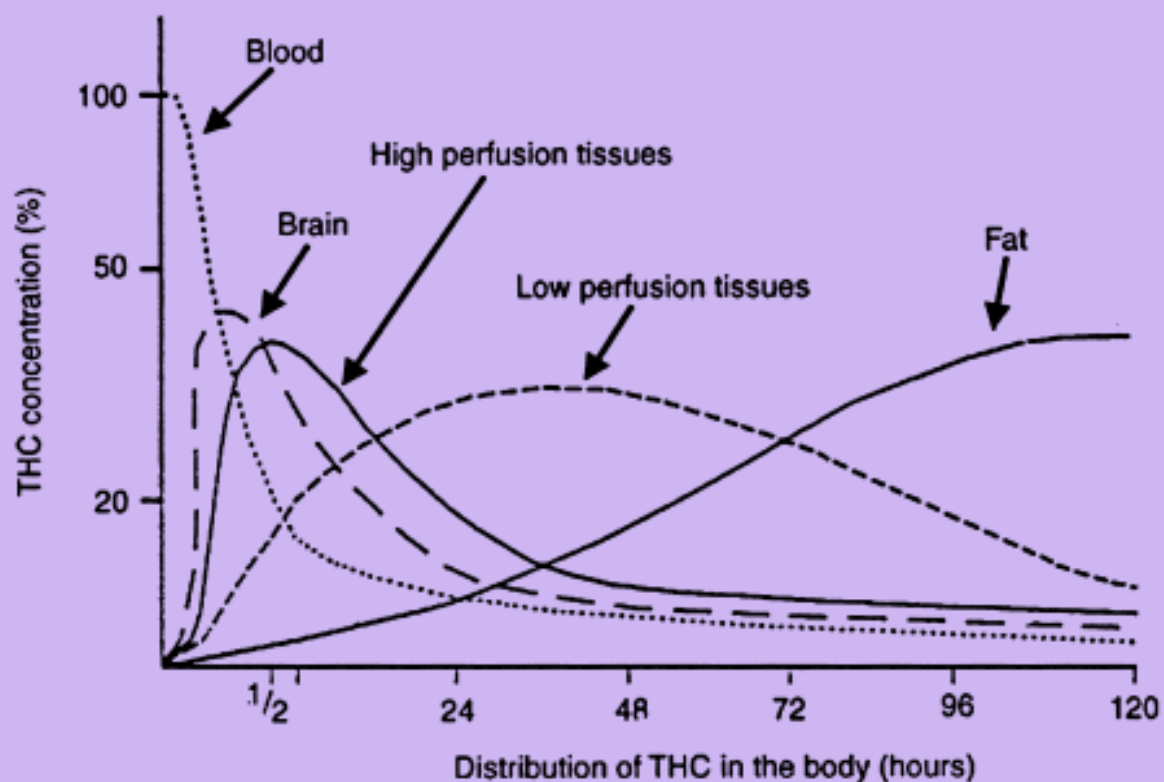


FIG. 2 — Pharmacocinétique du THC dans l'organisme après inhalation de cannabis selon Nahas [\[12\]](#).
The pharmacokinetics of THC in fat and brain : resulting functional responses to marijuana smoking according to Nahas

b-3 Le métabolisme :

Le métabolisme des cannabinoïdes est extrêmement complexe avec plus de 100 métabolites identifiés pour le seul THC [18]. Il implique une oxydation allylique, une époxydation, une décarboxylation et une conjugaison [19]. Le THC subit une hydroxylation microsomiale sur le noyau aromatique, essentiellement hépatique par le cytochrome P-450 (CYP 2C9) [20] qui conduit à la formation d'un métabolite actif majeur, le 11-OH-THC, dont la concentration sanguine est toujours inférieure à celle du THC lorsque le cannabis est inhalé. En revanche, suite à une consommation par ingestion, la plus grande partie du THC est rapidement hydroxylée par les enzymes microsomiales de la muqueuse intestinale en 11-OH-THC [21]. L'oxydation microsomiale hépatique par le cytochrome P-450 du 11-OH-THC produit le métabolite inactif, acide et hydrosoluble, qui commence à apparaître dans le sang dans les minutes suivant le début de l'inhalation et qui est éliminé dans les urines sous forme de glucuronide : le 11-nor-9-carboxy- Δ -9-THCCOOH.

Le schéma du métabolisme est illustré par la **figure 3** (Garrett, 1979). Le Δ 9-THC subit, au niveau des microsomes hépatiques, un métabolisme oxydatif conduisant aux composés suivants :

- le **11-hydroxy-tétrahydrocannabinol** (11-OH Δ 9-THC). Il s'agit d'un métabolite psychoactif. Les concentrations sanguines sont de 4 à 20 ng/ml après 20 minutes et inférieures à 1 ng/ml 4 heures après le début de l'inhalation. Des études chez l'animal ont permis de montrer que son principal transporteur dans le sang était l'albumine, tandis que le Δ 9-THC est essentiellement lié aux lipoprotéines, de poids moléculaires beaucoup plus élevés. De ce fait, la

pénétration du 11-OH Δ 9-THC dans le cerveau est plus importante que ne l'est celle du Δ 9-THC

- le **8 b-hydroxy- Δ 9-tétrahydrocannabinol**, qui est potentiellement psychoactif, mais dont la participation aux effets du cannabis est négligeable en raison de très faibles concentrations et d'un métabolisme très rapide;
- le **8-b, 11-dihydroxy- Δ 9-tétrahydrocannabinol** et le **8-a-hydroxy- Δ 9-tétrahydrocannabinol**, deux composés hydroxylés dérivant des précédents et qui seraient non psychoactifs ;
- le **11-nor-9-carboxy- Δ 9-tétrahydrocannabinol** (métabolite acide, Δ 9-THC-COOH). Obtenu par oxydation du 11-OH- Δ 9-THC, il ne possède aucune activité pharmacologique. Cet acide commence à apparaître dans le sang dans les minutes qui suivent l'inhalation. Au cours des étapes successives de distribution et de métabolisme du Δ 9-THC, les concentrations en Δ 9-THC-COOH dans le sang augmentent tandis que celles de Δ 9-THC décroissent.

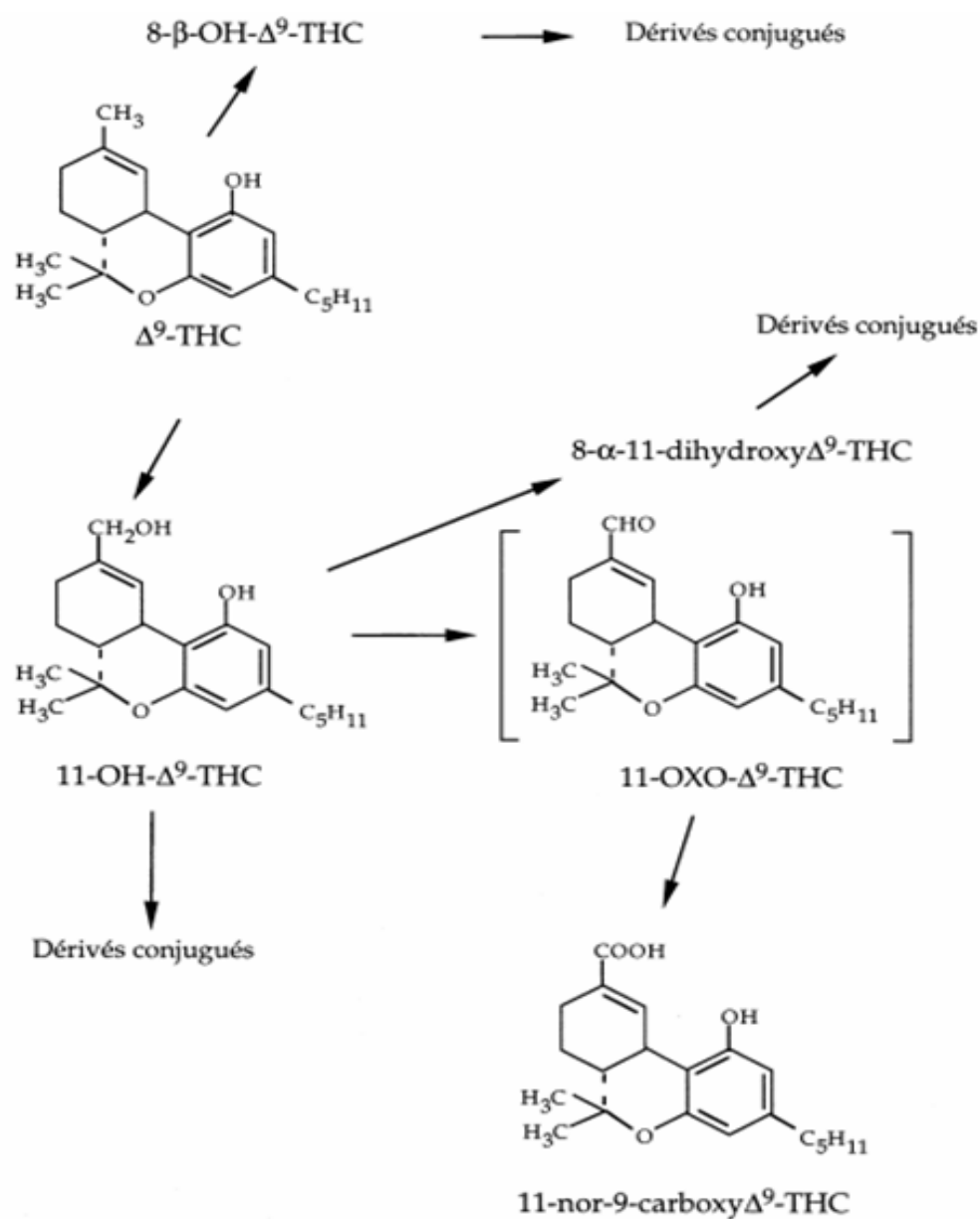


Figure 3 : Principales voies métaboliques du Δ^9 -THC (d'après Garrett, 1979)

Lorsque le cannabis est consommé par ingestion, la quasi-totalité du Δ 9-THC est hydroxylée (principalement en 11-OH Δ 9-THC) au niveau de la muqueuse intestinale, ce qui se traduit dans le compartiment sanguin par une concentration en 11-OH Δ 9-THC supérieure à celle du Δ 9-THC, contrairement à ce qui est observé lorsque le cannabis est inhalé.

b-4 Elimination :

L'élimination des cannabinoïdes s'effectue par différentes voies, digestive, rénale et sudorale. Environ 15 % à 30 % du Δ 9-THC sanguin sont éliminés dans les urines sous forme de Δ 9-THC-COOH, tandis que 30 % à 65 % le sont par les selles sous forme de 11-OH- Δ 9-THC et de Δ 9-THC-COOH. En raison de sa forte fixation tissulaire, le Δ 9-THC est éliminé lentement dans les urines. Huestis et coll (1998) ont analysé les urines de sujets ayant fumé un « joint » contenant 1,75 % ou 3,55 % de Δ 9-THC pendant 14 jours, et ont calculé que les demi-vies d'élimination étaient comprises entre 44 et 60 heures. Chez de gros consommateurs réguliers, Smith-Kielland et coll. (1999) ont montré que du Δ 9-THC-COOH pouvait être encore présent dans les urines 27 jours après arrêt de la consommation.

La vitesse d'élimination des cannabinoïdes est très variable d'un sujet à l'autre : elle dépend de nombreux paramètres, dont principalement la dose et la fréquence (régulière ou non) de consommation. Lemberger et coll. (1971) ont en effet démontré que les fumeurs réguliers étaient capables de métaboliser le Δ 9-THC plus rapidement que les sujets n'ayant jamais consommé auparavant.

c) Effets du Cannabis sur l'organisme:

Le tableau suivant (**Tableau 1**) résume l'ensemble des signes physiques et psychiques, pouvant caractériser une intoxication aiguë ou chronique par le cannabis.

signes	intoxication aiguë	intoxication chronique
physiques	œil : ▪ myosis (très inconstant) ▪ conjonctivite (fréquente) ▪ perturbations de la vision des couleurs (forte dose) ▪ sécheresse lacrymale Poumons ▪ bronchodilatation ▪ bronchoconstriction (haschich mal desséché et riche en allergènes fongiques ou autres) ▪ irritation des muqueuses (disparaît rapidement) système cardio-vasculaire (action sympathique et parasympathique) ▪ tachycardie (fréquente, avec augmentation de 30 à 60 battements/minute lors de l'inhalation) ▪ vasodilatation périphérique ▪ hypotension orthostatique (fortes doses) neurologie ▪ nystagmus (rare) ▪ tremblements (rare) ▪ incoordination motrice ▪ effet anorexigène endocrinologie ▪ hypothermie (rarissime, avec deux cas décrits chez des	▪ diminution de l'échange gazeux, ▪ action cancérigène (supérieure à celle du tabac seul, du fait des substances chimiques contenues dans la préparation et du fait du mode d'inhalation) ▪ augmentation du volume plasmatique ▪ artériopathie oblitérante ▪ tremblements ▪ diminution de la mobilité des spermatozoïdes et du volume testiculaire

	enfants ayant mangé du haschich) gastro-entérologie sécheresse buccale nausées (rares) activité antiémétique urologie action sympathomimétique probable rétention urinaire (forte dose et rarissime: quelques cas décrits) immunologie	▪ diminution des taux de testostérone et de prolactine (discuté), gynécomastie ▪ sécheresse buccale diminution de certaines défenses immunitaire
psychiques	Les signes dépendent: - de la dose - des antécédents du sujet - du contexte environnemental Ils sont exacerbés par l'usage d'autres drogues (alcool) ou de médicaments ▪ euphorie, bien-être, parfois somnolence ▪ dysphorie (rare, surtout chez des usagers novices) ▪ perturbation de l'humeur, ▪ augmentation des perceptions sensorielles ▪ diminution de la mémoire à court terme ▪ ictus amnésique ▪ anxiété ▪ attaques de panique (rare) ▪ psychose toxique (rare) ▪ paranoïa (rare) ▪ hallucinations (rare) ▪ actes agressifs (très rares) ▪ "flash-back"	syndrome amotivationnel: apathie difficultés de concentration retrait social bonne lieu à une polémique et semble réfuté par une large majorité de spécialistes) diminution du sommeil paradoxal épisodes psychotiques plus ou moins prolongés et récurrents schizophrénie

Tableau 1: Usage de cannabis : Signes pouvant caractériser une intoxication aiguë et chronique. (Richard D., Senon J.L., pour Toxibase)

2- La cocaïne :

La cocaïne est un alcaloïde d'origine végétale, elle est extraite des feuilles ovales et lancéolées d'un arbuste, l'Erythroxylum coca de la famille des Erythroxylées (ordre des Géraniales) [22].

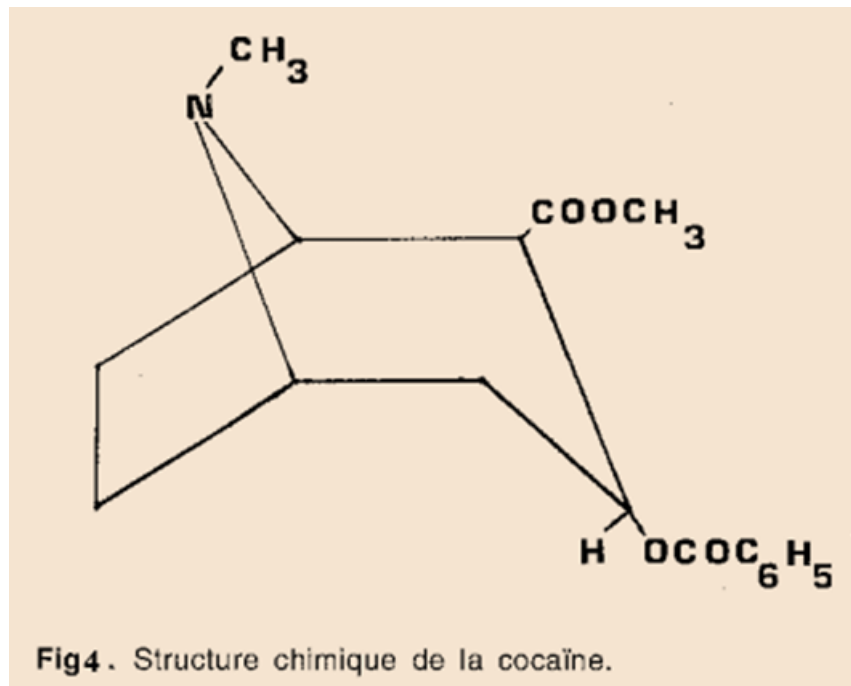
La cocaïne est inscrite sur la liste des stupéfiants (arrêté du 22 février 1990). Elle se situe au deuxième rang des produits illicites les plus consommés en France, mais très loin derrière le cannabis (données de 2013) [23].

Il existe deux modes d'administration du chlorhydrate de cocaïne par voie nasale (sniff ou snorting en anglais) ou par voie intraveineuse. Cependant, de plus en plus fréquemment, la cocaïne est consommée par voie inhalée (voie pulmonaire) sous forme de cocaïne base (**crack ou free-base**). Un « rail » représente 35 à 100 mg de cocaïne pure. La prise de cocaïne est souvent associée à l'alcool et/ou au cannabis.

a) Structure chimique :

Le chlorhydrate de cocaïne ou chlorhydrate de benzoyle-3-méthoxycarbonyl-2-méthyl-8-azobicyclo [3.2.1] octane-(1R, 2R, 3S, 5S) (C₁₇ H₂₂ CL NO₄) est une poudre blanche, inodore, incolore, hygroscopique de saveur amère et piquante dont la masse moléculaire est de 339,8 [24]. Sa structure se caractérise par un noyau tropane, noyau fondamental d'un certain nombre d'alcaloïdes comme l'atropine. Celui-ci renferme un cycle pyrrolidique et un cycle pipéridique, il possède un groupement méthoxy en 2 et est estérifié en 3 par l'acide benzoïque (**Figure 4**).

Sous forme base, la cocaïne est soluble dans le chloroforme et l'éther, peu soluble dans le méthanol et presque insoluble dans l'eau. Sous forme de chlorhydrate, elle est très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool mais insoluble dans l'éther.



b) Pharmacocinétique et métabolisme :

b-1) Absorption :

Les modalités d'usage de la cocaïne font varier son point d'entrée dans l'organisme :

Ces différences dans le point d'entrée provoquent une différence de vitesse d'apparition des effets de la cocaïne :

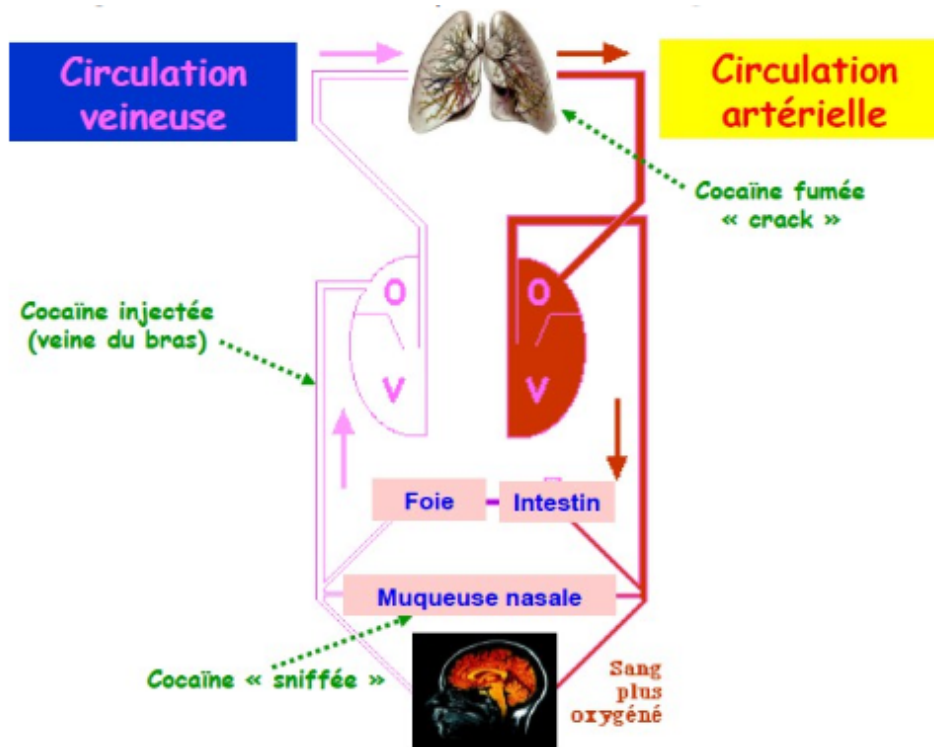


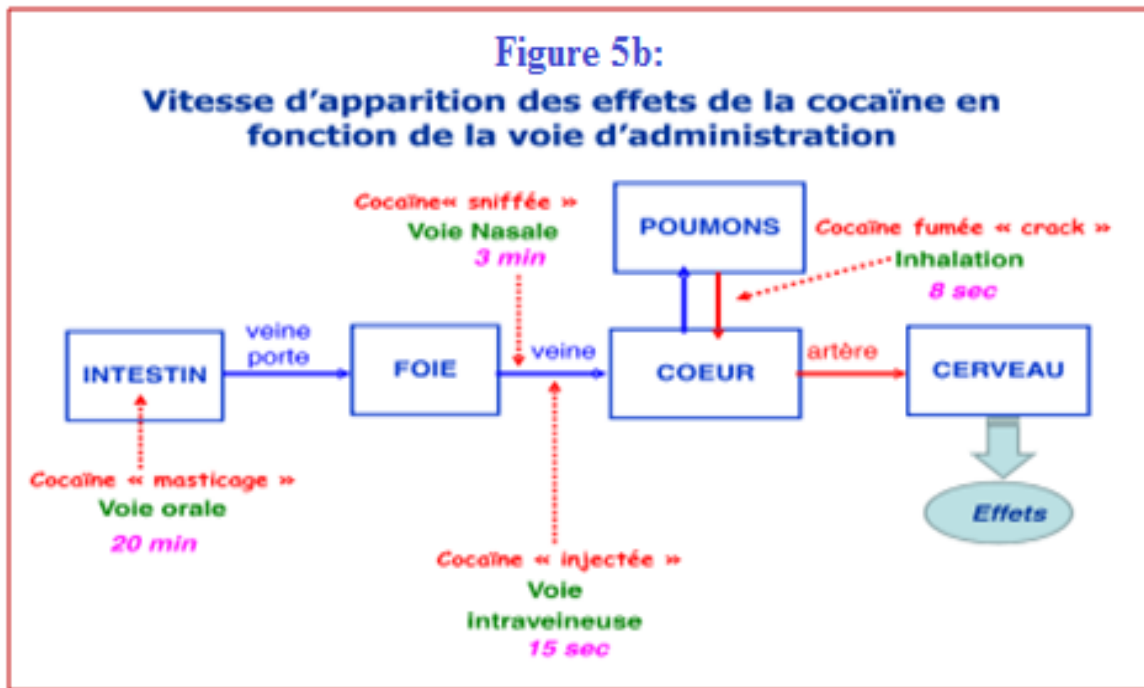
Figure 5a : modalités d'usage, et points d'entrées de la cocaïne dans l'organisme

Masticage : voie orale, faible absorption au niveau de l'intestin, effets au bout de 20 minutes après un premier passage hépatique.

Cocaïne sniffée par voie nasale : pénètre au niveau des veines de la muqueuse nasale après s'être solubilisée et met 3min pour arriver au cerveau.

Cocaïne injectée: utilise la voie **intraveineuse** et provoque des effets dès 15 secondes car elle est introduite directement soluble dans la circulation veineuse. Son absorption est totale.

La cocaïne fumée : sous forme de **crack** est inhalée et traverse l'alvéole pulmonaire pour arriver à la circulation artérielle, elle arrive en moins de 8 secondes au cerveau pour produire ses effets.



b-2 Distribution :

La cocaïne diffuse dans tous les tissus de l'organisme, et traverse aisément la barrière entre le sang et le cerveau (barrière hémato-encéphalique). A doses importantes et répétées, elle s'accumule dans le système nerveux central et dans le tissu adipeux, du fait de sa bonne solubilité dans les graisses.

Le volume de distribution est élevé, de 1 à 3 litres/kg chez l'homme. La cocaïne traverse la barrière placentaire par simple diffusion et s'accumule dans le fœtus après doses répétées : toxicité chez le fœtus.

b-3) Métabolisme :

La cocaïne subit plusieurs réactions chimiques la transformant dans l'organisme:

Hydrolyse spontanée en **benzoylecgonine** car liaisons esters faibles, métabolite le plus important retrouvé dans **les urines**.

Réfraction catalysée par les estérases hépatiques et plasmatiques aboutissant à l'**ecgonine méthylester**.

Lorsque la cocaïne subit l'hydrolyse et l'estérase, quel que soit leur ordre respectif, elle se transforme en **ecgonine**.

C'est 3 métabolites sont totalement inactifs.

La cytochrome P450 provoque une N-déméthylation la transformant en **norcocaïne**, toxique pour le foie malgré sa concentration toujours limitée mais n'a pas d'action sur le SNC (Un métabolite n'est pas donc forcément inactif).

Si prise d'alcool : estérification de certains groupements de la cocaïne ou la bezoylecgonine par l'éthanol dans le sang pour former un métabolite : **cocaéthylène** qui a des effets similaires à la cocaïne =>potentialise les effets de la cocaïne : modifie son profile pharmacologique et toxicologique (particulièrement toxique pour le cœur).

La **figure 6** schématise le métabolisme de la cocaïne chez l'homme.

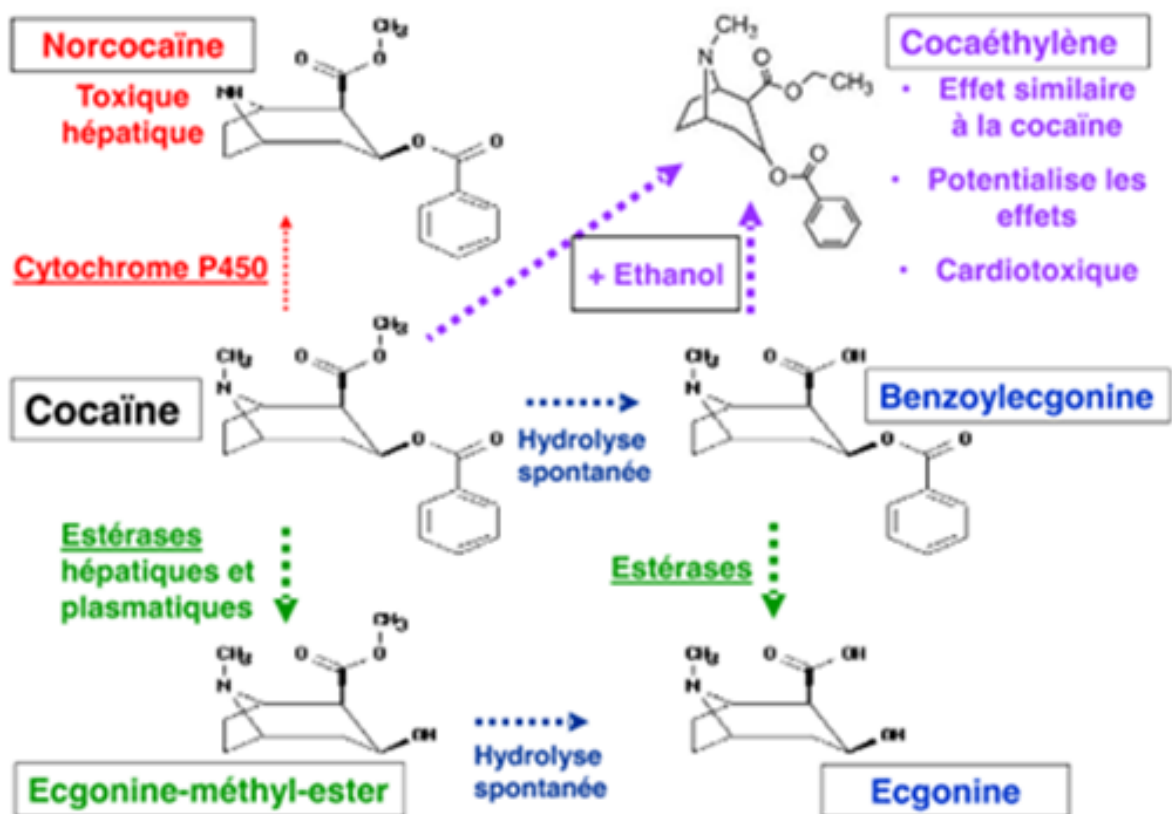
b-4) Elimination :

La demi-vie d'élimination de la cocaïne chez l'homme varie entre 1 et 2 heures, l'élimination totale de la cocaïne de l'organisme durant 6 demi-vies (ce qui revient à 98,5 % de cocaïne éliminée) soit 6 à 12 heures.

La cocaïne s'élimine de l'organisme par plusieurs processus :

- **Par métabolisme (voie majoritaire)** : les principaux métabolites sont retrouvés en plus forte proportion dans les urines et peuvent être détectés dans le sang et les urines jusqu'à 3-4 jours après la prise.
- **Par voie urinaire** sous forme inchangée (cocaïne)
- **Par voie biliaire** (anecdotique)

Figure 6 :
Métabolisme de la cocaïne chez l'homme



c) Effets sur l'organisme:

Nous allons décrire les effets délétères de la cocaïne sur l'organisme.

c-1) Toxicité générale :

La toxicité peut être retrouvée après une prise unique mais certains effets toxiques n'apparaissent qu'après une utilisation chronique.

Certaines toxicités dépendent de la voie d'administration de la cocaïne (exemple : crack et toxicité pulmonaire, sniff et perte de la cloison nasale par vasoconstriction des vaisseaux des tissus nasaux (nécrose), échange infectieux par échange de paille lors d'une rave party ou la même paille a servi plusieurs fois...)

Certains métabolites de la cocaïne exercent également une toxicité propre : norcocaïne, cocaéthylène.

Les mécanismes liés à cette toxicité sont multiples et reposent en partie sur les mécanismes pharmacologiques de modulation de l'influx nerveux et de stimulation du système nerveux périphérique.

c-2) Toxicité par organe :

❖ Effets cardiovasculaires :

- Vasoconstriction intense des vaisseaux :
- Hypertension induite
- Diminution de perfusion des organes => muscle : rhabdomyolyse ; cœur (coronaire) ; cloison nasale : nécrose....
- Tachycardie
- Trouble du rythme (Arythmie)
- Hémorragie pulmonaire, cérébrale.

- Angor et infarctus du myocarde (overdose arrêt-cardiaque)
- Les décès par cocaïne sont assez rare, causés presque toujours par la toxicité cardiovasculaire (AVC ou Infarctus).

❖ ***Organes des sens :***

Lorsque la prise se fait par sniffage, le nez est particulièrement affecté :

- Reniflement, rhinorrhée, épistaxis, perforation de la cloison nasale, altération de l'olfaction.
- Des troubles de la perception visuelle sont possibles.

❖ ***Toxicité indirecte :***

Source d'infections virales (VIH, hépatite B, C,...) bactérienne, fongique ou parasitaire :

- Utilisation de la voie injectable (échange de seringue)
- Traumatisme veineux et infection.
- Echange de paille (traumatisme nasal, trace de sang).
-

❖ ***Poly-consommation:*** speed-ball (+ héroïne), alcool (effets cardiovasculaires amplifiés).

La **figure 7** résume les effets de la cocaïne liés au mode d'administration.

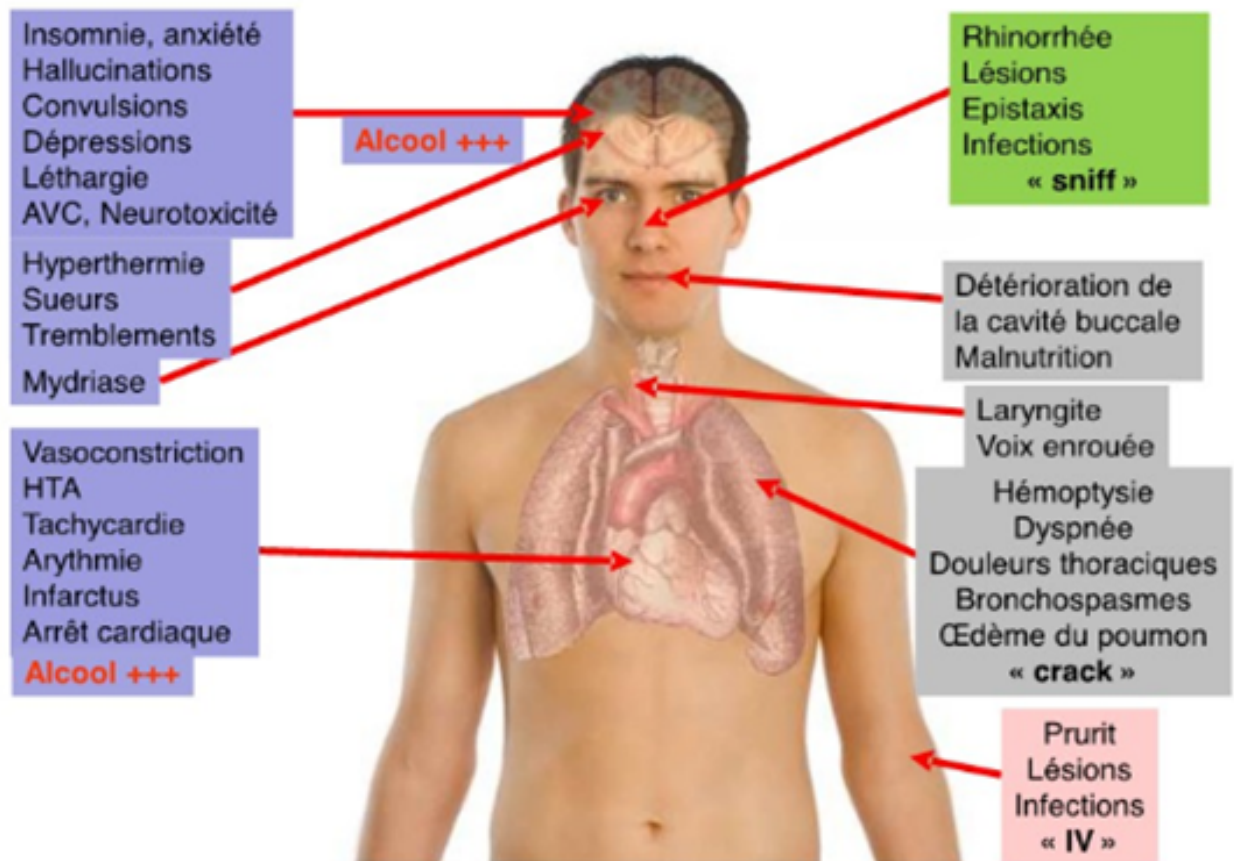


Figure 7 : effets de la cocaïne liés au mode d'administration

3- Les opiacés :

La classe pharmacologique des opiacés regroupe des composés naturels (morphine, codéine) ou obtenus par transformation chimique des composés naturels (héroïne, codéthyline, dihydrocodéine, pholcodine, oxycodone).

L'héroïne, l'oxycodone et les spécialités pharmaceutiques à base de morphine sont inscrites sur la liste des stupéfiants (arrêté du 22 février 1990)[23]. Jusqu'à 30 mg de codéine par comprimé, la délivrance se fait sans ordonnance (dose exonérée). Pour les comprimés dosés à 50 mg, une ordonnance est nécessaire (liste I des substances vénéneuses). Les spécialités renfermant de la codéthyline, hormis une en solution buvable classée sur la liste I, sont délivrées sans ordonnance. Une seule spécialité pharmaceutique contenant de la dihydrocodéine est classée sur la liste I des substances vénéneuses. Toutes les spécialités à base de pholcodine sont aujourd'hui classées sur la liste I des substances vénéneuses.

a) Structure chimique :

Les opiacés regroupent l'ensemble des dérivés de l'opium extraits du pavot, soit environ une quarantaine d'alkaloïdes répartis en deux groupes principaux dans l'opium brut (**figure 8a, 8b**) :

- Les phénanthrènes : morphine (10 à 20 %), codéine (0,5 %), thébaine (0,2 %) ;
- Les iso-quinoléines : papavérine (0,4 à 1 %), noscapine (0,2 à 0,5 %), narcéine (< 0,2 %), landanopine (< 0,2 %).

Il existe également des opiacés d'hémi-synthèse : héroïne, codéthyline, pholcodine, ayant pour base le noyau morphinique.

De nombreuses recherches étant faites dans le domaine de la douleur et de l'anesthésie, d'autres dérivés de synthèse totale, les opioïdes, d'action agoniste ou agoniste-antagoniste morphinique ont vu le jour (**tableau 2**)[25, 26, 27]; ils sont aussi utilisés comme produits de substitution (buprénorphine et méthadone).

L'activité agoniste se définit comme une compétition entre la molécule active et le ligand endogène sur les sites récepteurs.

Les antagonistes purs sont caractérisés par :

- leur compétition totale à l'égard des agonistes (et partielle à l'égard des agonistes-antagonistes) ;
- l'absence d'activité agoniste cliniquement décelable.

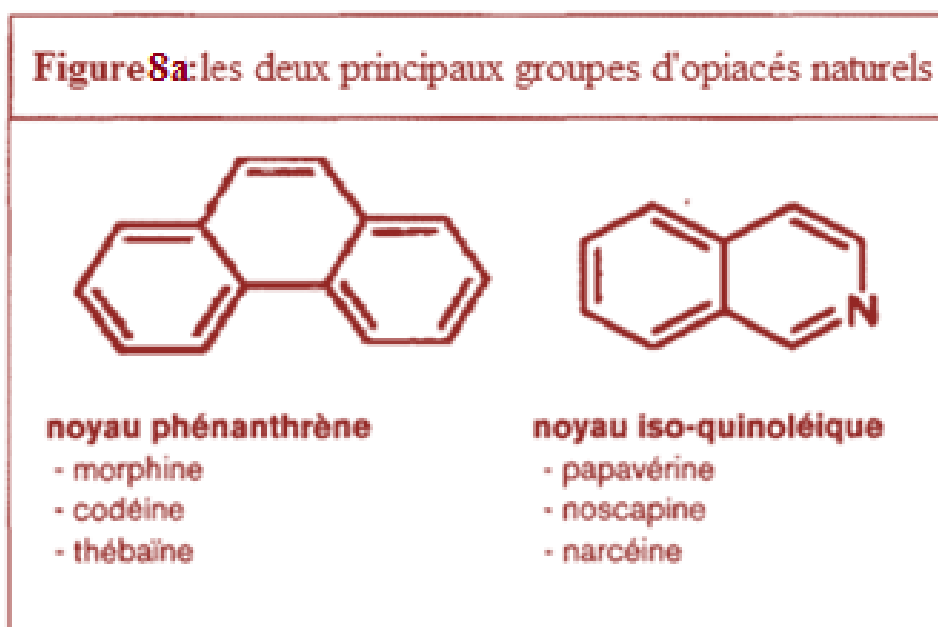


Tableau 2: Actions des opiacés et opioïdes		
Opiacés naturels	opium morphine codéine	agonistes
Opiacés semi-synthétiques	héroïne codéthylène pholcodine	agonistes
Opioides semi-synthétiques	buprénorphine naloxone	agoniste-antagoniste antagoniste
Opioides synthétiques	méthadone dextropropoxyphène dextromoramide péthidine phénopéridine fentanyl alfentanil sufentanil pentazocine	agoniste agoniste (antagoniste faible) agoniste agoniste agoniste agoniste agoniste agoniste agoniste-antagoniste

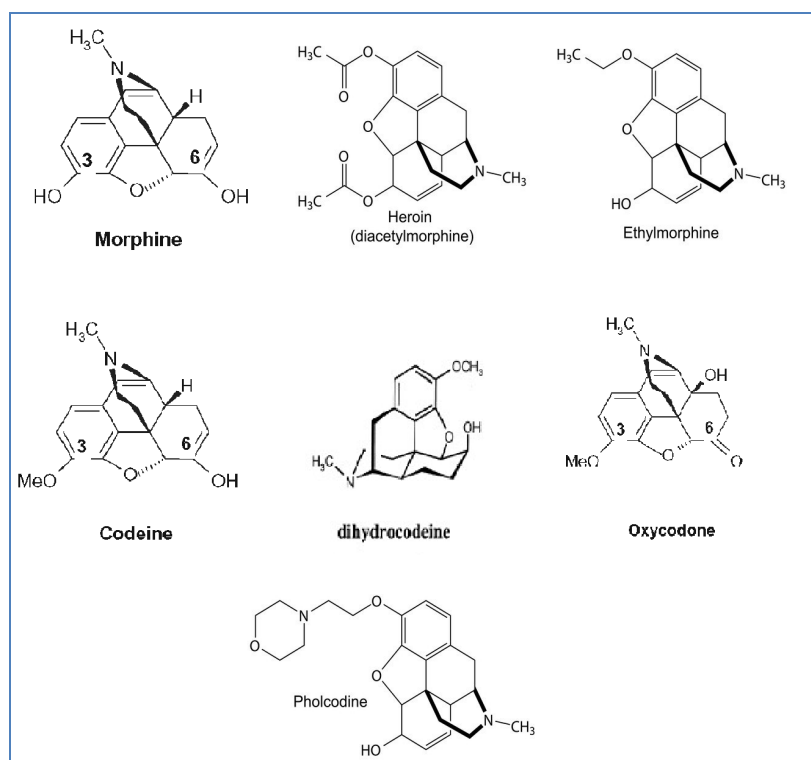


Figure 8b : structure chimique de quelques opiacés.

b) Pharmacocinétique et métabolisme :

b-1) Morphine :

L'administration de morphine peut se faire par voie orale ou intraveineuse en usage dévié par broyage de comprimés.

Par voie orale, la morphine est absorbée en grande partie par le tractus gastro-intestinal. Sa biodisponibilité absolue (rapport à la voie intraveineuse) est décrite proche de 25 %.

La concentration maximale est atteinte vers 45 minutes et la liaison aux protéines plasmatiques estimée vers 30 %. Son volume de distribution est de l'ordre de 2 à 5 L/kg [28].

Les paramètres pharmacocinétiques décrits chez le volontaire sain après injection de morphine (équivalent 5 mg) montrent une concentration plasmatique maximale entre 274 et 574 µg/L [28]. Après absorption par voie orale (équivalent 10 mg), les concentrations maximales décrites sont atteintes après 30 à 60 minutes pour des concentrations inférieures à 20 µg/L [28, 29]. Les demi-vies d'élimination décrites entre 2 et 3 heures pour la morphine sont de plus de 10 heures pour les formes glucuronoconjuguées. Les transporteurs et les enzymes responsables du métabolisme de la morphine et de ses principaux métabolites sont à l'origine d'une variabilité pharmacocinétique interindividuelle importante qui peut modifier la biodisponibilité et les paramètres pharmacocinétiques.

Dans la littérature sont largement décrits :

- le rôle des transporteurs localisés dans les différents tissus (foie, intestin, reins et barrière hématoencéphalique). Le plus connu est la P-glycoprotéine (P-gp) présente au niveau biliaire et intestinal et transporteur d'efflux connu de la morphine. En 2003, Kharasch suggérait son implication à l'origine des modifications d'absorption, de biodisponibilité et en conséquence d'effets cliniques alors que son rôle ne pouvait être démontré de façon significative au niveau de la barrière hématoencéphalique [29] ;

- l'enzyme uridine diphosphate glucuronotransférase 2B7 (UGT 2B7) active dans le foie, les reins et le cerveau. Soixante pour cent de la morphine est glucuronoconjuguée sous forme de morphine 3 glucuronide (M3G) et 6 à 10 % sous forme de morphine 6 glucuronide (M6G), métabolite 50 fois plus actif que la molécule mère. Le M6G est décrite avec une pharmacocinétique différente de la morphine au point de vue distribution, métabolisme et profil d'élimination. Un faible volume de distribution de M6G probablement lié à une moindre lipophilie existe et explique que le métabolite se distribue moins bien dans les tissus [30] ;

- la voie principale d'élimination étant rénale, l'augmentation de polarité des glucuronides limite la diffusion à travers les membranes et nécessite l'intervention de transporteurs type «Multidrug Resistance Protein » (rôle de MRP2 et MRP3 pour le M3G et M6G) [31].

Sur des modèles animaux, les MRP2 localisés côté apical des entérocytes et sur les membranes hépatocytaires peuvent faciliter les sécrétions biliaires et intestinales du M3G inactif et les MRP3 localisés côté

basolatéral des hépatocytes facilitent le transport des deux formes glucuronides du foie vers le compartiment sanguin. Au regard de la littérature, il n'y a pas encore de telles descriptions chez l'homme pouvant influencer la pharmacodynamie et pharmacocinétique de la morphine [32] ;

- interviennent également des enzymes de phase I, avec la métabolisation des opioïdes via les isoenzymes des cytochromes et un polymorphisme génétique décrit sur l'isoforme cytochrome P450 2D6 (CYP 2D6).

Ainsi, l'action de la codéine est dépendante de son métabolisme en morphine par le CYP 2D6 et il est maintenant connu que certaines personnes dites « CYP 2D6 métaboliseurs ultra-rapides » transforment la codéine en morphine plus rapidement que d'autres, entraînant des concentrations en morphine dans le sang plus élevées que les concentrations usuelles et des cas de dépressions respiratoires parfois mortelles [32]. Jusqu'à environ 6,5 % des Caucasiens sont des métaboliseurs CYP 2D6 ultra-rapides, mais la prévalence diffère selon le groupe racial ou ethnique ;

par l'intermédiaire du CYP 3A4, la morphine est desméthylée et se transforme en normorphine (environ 5 %), métabolite actif éliminé dans les urines [33].

b-2) Héroïne :

L'héroïne ou diacéylmorphine est administrée principalement par voie veineuse (2 à 20 mg), par voie nasale (sniff) ou fumée. La concentration maximale est observée très rapidement, de l'ordre de 5 minutes après l'injection. On observe également cette cinétique très rapide pour le métabolite principal, produit d'une estérase, la 6-acéylmorphine avec une

demi-vie de 6 à 25 minutes. La liposolubilité de l'héroïne, plus élevée que celle de la morphine, lui confère une activité plus rapide et plus puissante et un volume de distribution plus important (25 L/kg).

La 6-acétylmorphine (concentration de l'ordre d'une dizaine de nanogrammes par litre) subit une déacétylation hépatique et se transforme en morphine, de demi-vie plus longue. Dans les urines, la 6-acétylmorphine est détectable seulement avec une fourchette de 24 heures après la consommation. Moins de 1 % de la dose d'héroïne consommée est retrouvée dans l'urine sous forme de 6-acétylmorphine.

Soixante pour cent de la dose administrée par voie parentérale se retrouve sous forme M3G et 6 à 10 % sous forme M6G. Par N-desméthylation de la morphine, la normorphine est formée en quantité limitée (5 % de la dose administrée per os). D'autres métabolites mineurs comprenant la morphine 3,6 diglucuronide et la codéine peuvent être également détectés. Ce dernier métabolite que l'on peut retrouver chez les consommateurs proviendrait de la présence de 6-acétylcodéine, présent en tant qu'impureté dans l'héroïne.

Plus récemment, Thaulow et al. en 2014 décrivent l'interaction entre l'éthanol consommé de façon concomitante avec l'héroïne qui inhibe deux étapes du métabolisme de l'héroïne : l'hydrolyse du 6-acétylmorphine en morphine et la glucuronidation de la morphine en M3G et M6G [34]. Cette interaction pharmacocinétique complète l'interaction pharmacodynamique déjà bien connue entre l'éthanol et l'héroïne.

b-3) Codéine :

Chez l'homme, environ 20 % de la codéine est déméthylée en norcodéine et en morphine au niveau hépatique via le CYP 2D6. Une grande majorité de la codéine est retrouvée sous forme glucuronoconjuguée. Elle est administrée en général aux doses de 15 à 60 mg par prise (60 à 240 mg en posologie journalière) pour un pic observé entre 2 et 4 heures, une demi-vie d'élimination entre 1,2 et 3,9 heures et des concentrations sanguines entre 10 et 200 g/L. Le volume de distribution se situe entre 2,5 et 3,5 L/kg [35].

b-4) Éthylmorphine ou codéthyline :

Comme l'héroïne et la codéine, c'est un précurseur métabolique de la morphine. Dans les urines, on peut retrouver lors de sa consommation de l'éthylmorphine, de la morphine, ses métabolites et ses conjugués mais également de la noréthylmorphine et sa forme glucuronée. Sa demi-vie d'élimination est décrite entre 2 et 3 heures [35, 36].

b-5) Dihydrocodéine :

La dihydrocodéine subit le même type de métabolisme que la codéine, se transforme en dihydromorphine (CYP 2D6), nordihydrocodéine (CYP 3A4) et nordihydrocodéine-6 glucuronide [37]. Après une dose orale unique de 60 mg, la concentration maximale plasmatique de 0,15 mg/L est observée à 1,8 heure. Son volume de distribution est de 1 et 1,3 L/kg. Sa demi-vie d'élimination est décrite entre 3,4 et 4,5 heures.

b-6) Oxycodone :

Le métabolite majoritaire N-déméthylé de l'oxycodone est la noroxycodone (CYP 3A4 et CYP 3A5). Chez l'homme, l'oxymorphone, formée par O-déméthylation de l'oxycodone (CYP 2D6) correspond à 13 % du métabolisme. La noroxymorphone, second métabolite peut être formé soit par O-déméthylation de la noroxycodone (CYP 2D6) ou par N-déméthylation de l'oxymorphone (CYP 3A4 et CYP 2D6). L'oxycodone et les métabolites ont une élimination principalement urinaire et sans métabolisme de phase II à l'exception de l'oxymorphone [38, 39]. Après une prise orale de 15 mg, les concentrations maximales sont décrites entre 31 et 45 µg/L pour l'oxycodone, 18 et 34 g/L pour la noroxycodone et inférieures à 5 g/L pour tous les autres métabolites avec des demi-vies de l'ordre de 2,5 heures pour l'oxycodone et environ de 10 heures pour la noroxymorphone [40].

b-7) Pholcodine :

De nombreux métabolites de phase I ont été décrits après N-déméthylation, N-désalkylation ou réduction du noyau morphinique. La pholcodine reste un précurseur pauvre de la morphine.

La pholcodine ainsi que l'ensemble de ses métabolites (à l'exception de la morphine) se retrouvent sous forme libre [41]. Après une dose orale de 20 à 60 mg de pholcodine, des concentrations maximales sont rapidement observées après un temps situé entre 0,4 et 2,8 heures, avec une demi-vie d'élimination longue, d'environ 50 heures [42].

Des valeurs similaires pour ces paramètres pharmacocinétiques sont décrites après des administrations chroniques de pholcodine [43].

c) Effets sur l'organisme :

Les différents effets sont résumés dans le tableau suivant (**tableau 3**) [44].

Tableau 3 : *Effets des principaux opiacés et produits de substitution*
(d'après Pépin G, Revue française des laboratoires, 2000).

Substance	Principaux effets	Effets de surdosage	Syndrome de sevrage
Morphine (ou opium)	Analgesie, dépression, euphorie, demi-sommeil, bien-être	Ralentissement respiratoire, coma pouvant entraîner la mort	Panique, convulsions, vomissements, nausées, frissons, sueurs froides
Héroïne	Analgesie, dépression, grande euphorie, toxicité très importante	Ralentissement respiratoire, coma pouvant entraîner la mort	Panique, convulsions, vomissements, nausées, frissons, sueurs froides
Codéine	Antalgique faible, antitussif, effets variables selon la dose	Variables, pouvant entraîner la mort	Variable, sévère
Méthadone	Analgesie, dépression, euphorie, effet plus lent que la morphine	Ralentissement respiratoire, convulsions, coma pouvant entraîner la mort	Convulsions, vomissements, nausées
Buprénorphine	Analgesie, dépression	Ralentissement respiratoire, coma pouvant entraîner la mort	Syndrome de sevrage bien moins important

4- Les amphétamines :

Le terme d'amphétamines englobe d'une part les substances de la classe des phényléthylamines(**fig. 9**). L'amphétamine (speed) désigne spécifiquement la 1-méthyl-2-phényléthylamine. Les amphétamines sont des stimulants connus dans le monde entier sous le nom de «designer drugs»[45].

Les amphétamines sont aussi souvent appelées globalement psychostimulants. En raison de leur action pharmacologique, l'«ecstasy» (3,4-méthylène dioxyméthamphétamine, MDMA) et les dérivés à action comparable (**tab. 4** [46]) devraient plutôt être appelés «entactogènes» pour mieux les démarquer des stimulants purs que sont l'amphétamine et la méthamphétamine (ice), ainsi que des hallucinogènes (par ex. mescaline) (47). Les entactogènes sont des molécules produisant un effet psychotrope subjectivement agréable, se définissant le mieux par une sensation d'empathie, une ouverture d'esprit, une détente ou une sensation de bonheur [46–48].

Les amphétamines induisent, suivant le dérivé, un renforcement de la neurotransmission sympathicomimétique et/ou sérotoninergique [49, 50], qui s'exprime par toute une série de manifestations cliniques. Le but de l'urgentiste est de déceler rapidement les situations potentiellement fatales et bien sûr de les traiter en conséquence.

a) Structure chimique :

La **Figure 9** montre les structures moléculaires des principaux dérivés de la phényléthylamine. On remarquera les analogies structurales entre la noradrénaline, la dopamine et la sérotonine par rapport à l'amphétamine et à la méthamphétamine.

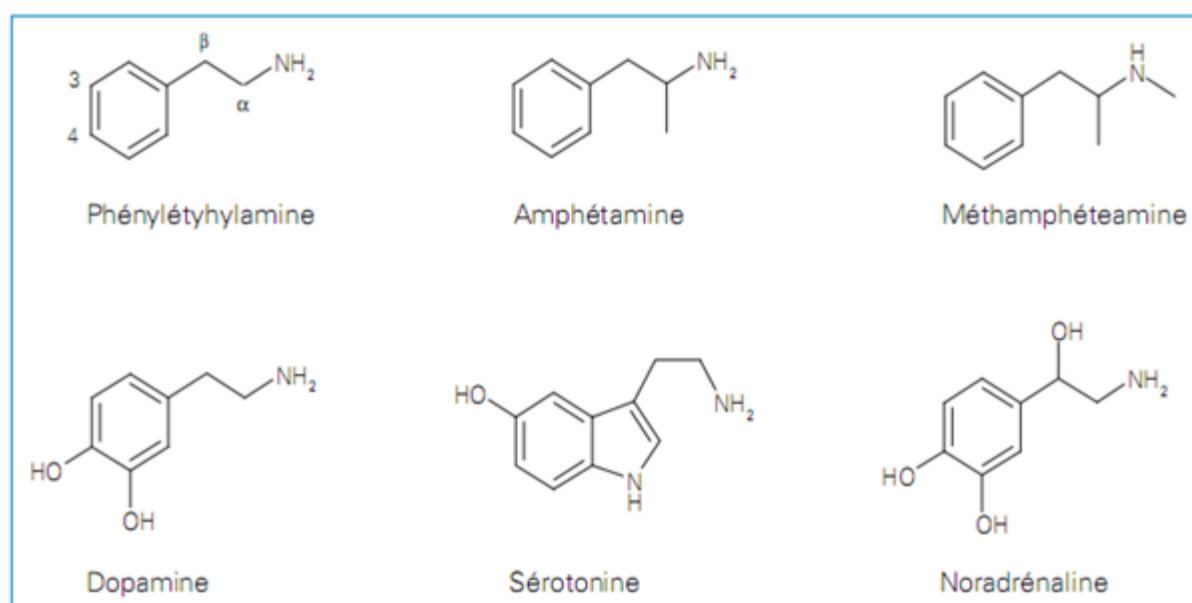


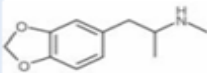
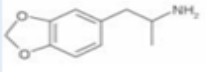
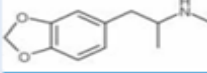
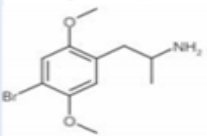
Figure 9 : les structures moléculaires des principaux dérivés de la phényléthylamine

b) Pharmacocinétique et métabolisme :

Les amphétamines sont des bases moyennement fortes (valeurs de pK_s 8,8–10,4) et se situent à ce titre dans une plage de pH physiologique, principalement sous forme protonique [51]. De nombreuses amphétamines bases sont volatiles et sont bien résorbées comme substances lipophiles par voie orale à travers la muqueuse nasale ou par voix inhalée [50]. Les temps de demi-vie des amphétamines varient entre 5 et 30 heures, en fonction de la substance et du pH urinaire (plus il est bas, plus la fraction protonique est élevée et plus l'excrétion

urinaire est importante). En plus d'un métabolisme hépatique passant par des isoenzymes (CYP) du cytochrome P450, l'amphétamine (30%), la méthamphétamine (50%) et l'ecstasy (60%) sont éliminés pour une grande partie par voie rénale [45]. Le métabolisme de l'ecstasy est complexe. Différentes voies métaboliques sont impliquées, mais il est aussi un substrat du CYP3A4 et 2D6 [52]. Le CYP 2D6 présente un polymorphisme et cette activité enzymatique est moindre chez 5 à 10% des caucasiens, considérés de ce fait comme de «mauvais métaboliseurs» («poor metabolizer»). La question de savoir si cette population est davantage exposée aux complications de la consommation d'ecstasy reste controversée [53, 54]. Nous pensons que cela est peu probable, compte tenu des nombreuses voies métaboliques et de l'importance de l'excrétion rénale.

Tableau 4. L'ecstasy et quelques-uns de ses dérivés.

Nom et structure	Remarques
3,4-méthylènedioxyméthamphétamine (MDMA, adam, ecstasy, XTC) 	Consommation orale, doses 50–150 mg, entrée en action après 30–60 min, durée d'action 3–5 h Désinhibition émotionnelle et sociale, augmentation du sentiment de valorisation, diminution du besoin de sommeil, euphorie, augmentation de la libido
3,4-méthylènedioxyamphétamine (MDA, love drug) 	Consommation orale, dose typique 100 mg, entrée en action après 30–45 min, durée d'action 4–6 h Effets semblables à la MDMA, décrite comme plus dure, accompagnée d'hallucinations, euphorie accentuée
3,4-méthylènedioxyéthamphétamine (MDEA, Eve) 	Consommation orale, dose typique 100 mg, entrée en action après 30–45 min, durée d'action 4–6 h Effets semblables à la MDMA, accompagnée d'hallucinations, plus grisante, moins d'euphorie
4-bromo-2,5-diméthoxyamphétamine (DOB, mescaline synthétique, 2C-B, Bromo, Nexus) 	Consommation orale, doses 3–15 mg, entrée en action après 1 h, durée d'action env. 10–20 h. Danger de surdosage particulièrement marqué (lenteur de l'entrée en action!) Intensification des sensations, augmentation des sens, hallucinogène La DOI (2,5-diméthoxy-4-iodo-amphétamine, 2C-I) est une amphétamine hallucinogène semblable

c) Effets sur l'organisme :

Les manifestations cliniques des intoxications aux amphétamines sont principalement la conséquence de l'augmentation de la neurotransmission adrénergique et sérotoninergique. Etant donné qu'un nombre incalculable d'amphétamines différentes circule sur le marché, il est très difficile d'obtenir des informations précises sur chacune d'entre elles, à quelques rares exceptions près (notamment l'amphétamine, la méthamphétamine, l'ecstasy). Du point de vue de la médecine d'urgence, la reconnaissance du tableau clinique (syndrome de toxicité sympathicomimétique et sérotoninergique, **tab. 5a**) et la distinction d'une intoxication à la cocaïne sont essentielles. Les manifestations cliniques surviennent dans les 30 à 120 minutes après la prise orale d'amphétamines. Compte tenu de la longue durée d'action de nombreuses substances, l'évolution peut atteindre 24 heures. Par rapport à la cocaïne, les états psychotiques sont plus fréquents (effets plus importants sur les systèmes dopaminergiques et sérotoninergiques). Les catastrophes cardiovasculaires (infarctus du myocarde, hémorragies cérébrales et accidents cérébrovasculaires) et les crises d'épilepsie sont en revanche moins courantes qu'avec la cocaïne. Des évolutions fatales ont été observées en cas d'hyperthermie non maîtrisable, de troubles du rythme, d'hémorragie cérébrale, d'insuffisance hépatique, de suicide ou d'accidents [46, 55, 56, 57].

Nous nous pencherons un peu plus en détails sur l'ecstasy et ses dérivés, qui occupent une place particulière dans ce contexte. Avec l'ecstasy et ses dérivés, ce sont les signes de toxicité sérotoninergique (tab. 5a) qui sont en première ligne [46, 58, 59]. Les manifestations sympathicomimétiques sont dose-dépendantes et habituellement peu prononcées. Les doses plus élevées sont

cependant associées à des troubles du rythme potentiellement fatals, à des urgences hypertensives et à des hyperthermies (avec rhabdomyolyse et coagulation intra-vasculaire disséminée, CIVD) [46].

Si on n'observe pas ou très peu d'augmentation de la température chez les sujets en bonne santé, la prise d'ecstasy, associée à des efforts physiques intenses en environnement chaud (fête), comporte un risque d'hyperthermie sévère [60].

Des hyponatrémies cliniquement significatives avec état léthargique rapidement progressif, état confusionnel, vomissements (danger d'aspiration!) et crises épileptiques ont été décrites [61].

D'un point de vue physiopathologique, la sécrétion inadéquate, stimulée par l'ecstasy, d'hormone antidiurétique (SIADH) [62], combinée avec des apports massifs (litres) de liquides hypo-osmotiques, est au premier plan. On observe donc cliniquement dans la majorité des cas une hyponatrémie hypotonique normovolémique exprimant une intoxication aiguë à l'eau [63].

Mise à part sa toxicité aiguë, l'ecstasy induit, comme d'autres amphétamines d'ailleurs, une neuro-toxicité chronique [64] particulièrement problématique. On a pu montrer chez l'animal qu'une prise répétée peut conduire à une dégénération des neurones sérotoninergiques [65].

Le **tableau 5b** donne des informations sur les principaux tableaux cliniques associés à une intoxication aux amphétamines.

Tableau 5a. Symptômes et signes cliniques du syndrome toxique sympathomimétique et sérotoninergique.

Syndrome toxique sympathicomimétique

Manifestations centrales: agitation, délire, crise épileptique, coma, hyperthermie, mydriase avec réaction à la lumière conservée

Manifestations périphériques: tachycardie, hypertension, sudation, pâleur par vasoconstriction périphérique, rhabdomyolyse

Syndrome toxique sérotoninergique

Manifestations centrales: agitation, délire, confusion

Hyperthermie, sudation profuse

Augmentation générale du tonus, hyperréflexie, tremor, myoclonus inductible ou spontané (aussi oculaire!)

Nausées, vomissements

Tableau 5 b. Symptômes, signes cliniques et complications d'une intoxication aux amphétamines. Les états potentiellement fatals sont indiqués en caractères gras. !

Cardiovasculaire

Infarctus du myocarde

Urgence hypertensive (notamment **dissection aortique**)

Tachycardie sinusale, **ventriculaire** et arythmies supraventriculaires

Douleurs thoraciques, palpitations

SNC

Agitation, délire, hallucinations, euphorie

Mise en danger de soi-même et d'autrui

Hyperthermie sévère

Crise épileptique, **état de mal épileptique**

AVC ischémique, hémorragie cérébrale

Manifestations motrices extrapyramidales (tremor, mouvements choréiformes, hyperréflexie, bruxisme, trismus)

Autres organes

Insuffisance rénale (rhabdomyolyse)

Ischémie intestinale (notamment colite ischémique)

Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)

Hépatotoxicité avec **insuffisance hépatique aiguë**

Vasculites nécrosantes

Hypertension pulmonaire en cas d'abus chronique

5) Les benzodiazépines :

Les benzodiazépines (BZD) sont apparues en pharmacothérapie au début des années soixante déclenchant une véritable révolution dans le domaine des agents anxiolytiques [66] car :

- Elles procurent un soulagement notable et rapide des symptômes d'anxiété.
- Elles peuvent induire le sommeil à des doses peu élevées tout en étant sécuritaires comparativement aux BRB et elles sont exemptes de leurs effets secondaires.

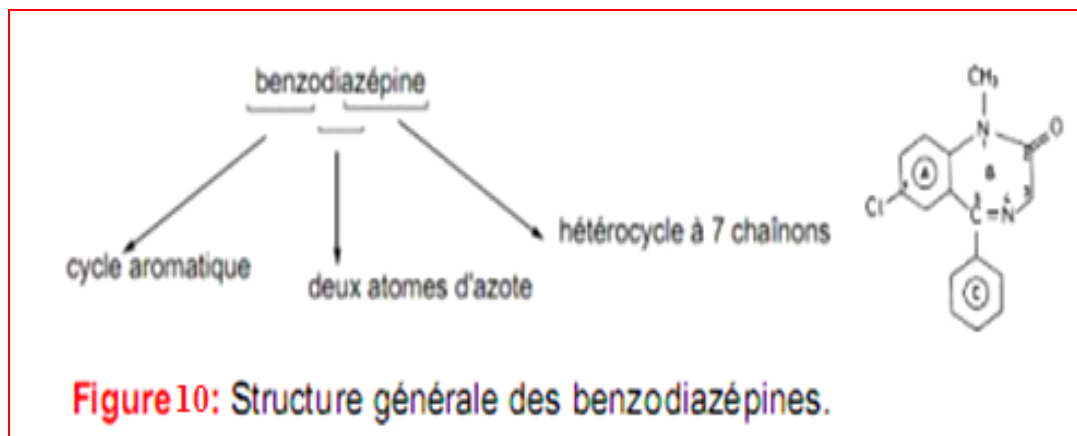
Les BZD ont toutefois rapidement perdu leur réputation de « drogues miracles » à la suite du développement de la tolérance, de la dépendance, de l'incidence d'effets secondaires sur certaines fonctions cognitives, de l'incidence d'abus, tant dans un contexte d'utilisation médicale contrôlée que dans un contexte non médical [67].

Malgré ces constats, les (BZD) sont les médicaments psychotropes les plus prescrits dans les pays occidentaux, La banalisation de leur usage explique que ces molécules soient le plus souvent recherchées dans les tentatives d'autolyse et que les laboratoires de toxicologie soient journellement confrontés à leur mise en évidence.

a) Structure chimique :

Ils comportent donc trois parties importantes :

- Un cycle benzène (benzo):cycle A.
- Deux atomes d'azote (diaza) : cycle B.
- Et un cycle azoté à 7 atomes (azépine) : cycle C.



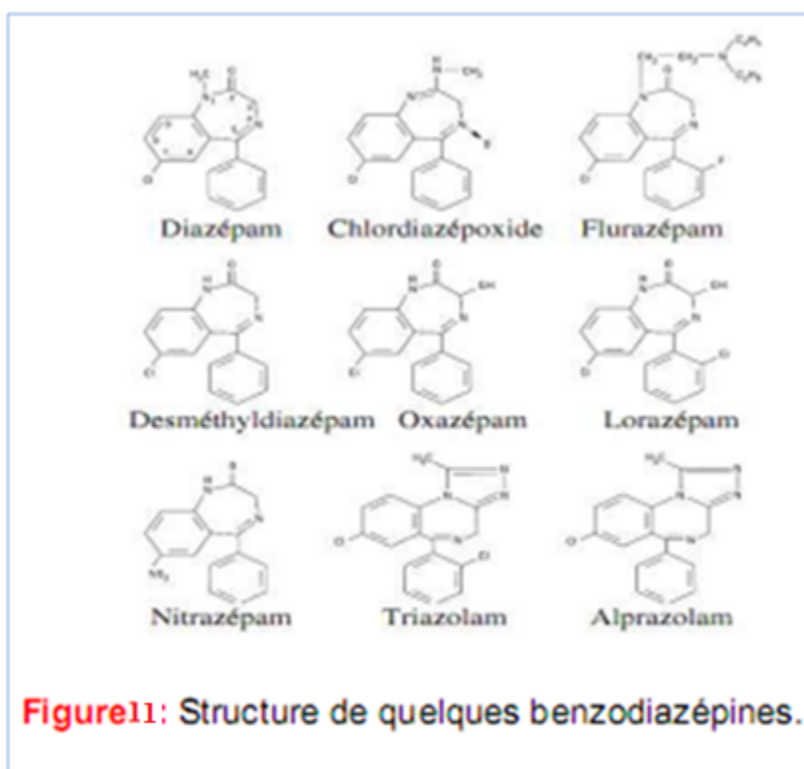
Les composés utilisés en thérapeutique sont des benzodiazépines dont le cycle aromatique est sur le coté. Le nom est donc benzo[f]diazépine. Enfin, afin de préciser la position des atomes d'azote, les sommets de la benzodiazépine sont numérotés à partir de l'azote près de l'aromatique soit :

- les 1,4-BZD, parmi lesquelles le chef de file historique, le chlórdiazépoxyde, mais aussi la molécule de référence, le diazépam (Valium®) ;
- les 1,5-BZD, par exemple le clobazam (Urbanyl®) ;
- les 3,4-BZD, par exemple le tofisopam (Sériel®).

Selon les radicaux : R1 R2 R3 R4 R7 et R'2 : On a plusieurs molécules de benzodiazépines. Voir **Tableau 6**.

Benzodiazépine	R ₁	R ₂		R ₂ '
Alprazolam	[Fused triazolo ring] ^b			-H
Brotizolam [†]	[Fused triazolo ring] ^b			-Cl
Chlordiazépoxide ^d	(-)	-NHCH ₃		-H
Clobazam ^{d,†}	-CH ₃	=O		-H
Clonazepam	-H	=O		-H
Clorazepate	-H	=O	-COO ⁻	-Cl
Demoxepam ^{d,†,‡}	-H	=O	-H	-Cl
Diazepam	-CH ₃	=O	-H	-Cl
Estazolam	[Fused triazolo ring] ^d		-H	-Cl
Flumazenil ^a	[Fused imidazo ring] ^e		-H	-F
Flurazepam	-CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	=O	-H	-Cl
Lorazepam	-H	=O	-OH	-Cl
Midazolam	[Fused imidazo ring] ^f		-H	-Cl
Nitrazepam [†]	-H	=O	-H	-NO ₂
Nordazepam ^{†,‡}	-H	=O	-H	-Cl
Oxazepam	-H	=O	-OH	-Cl
Prazepam [†]	-CH ₂ -CH(CH ₂) ₂	=O	-H	-Cl

Tableau 6 : *tableau des benzodiazépines en fonction de la substitution sur les différents radicaux.*



b) Pharmacocinétique et métabolisme:

a) Absorption :

➤ Voie orale :

Se fait au niveau de la partie haute du tube digestif, rapide et complète, les concentrations maximales sont entre 2-4h.

- Certains composés sont résorbés plus rapidement avec un Tmax entre 30 minutes et 2 heures (diazépam: Valium®; clotiazépam: Vératran®).
- D'autres molécules, notamment le prazépam (Lysanxia®) et le Clonazépam (Rivotril®), ont en revanche une absorption plus lente (Tmax entre 3 et 6 h).

La présence d'aliment ou de substance antiacide ralentit le transit digestif, diminuent l'abs et donc le délai d'action.

Le clorazépate et le prazépam : métabolisés le 1er dans l'estomac le 2ème dans le foie en desméthylclorazépate qui seul atteint la circulation générale.

➤ Voie intraveineuse :

Le diazépam et le chlórdiazépoxide entraîne une résorption irrégulière moins complète et plus lente que la voie orale.

➤ Voie rectale :

- Satisfaisante dans les convulsions de l'enfant lorsque la voie IV ne peut être utilisée.

➤ Distribution :

Les BZD étant des composés lipophiles :

1. Elles présentent une bonne pénétration tissulaire.
2. Diffusion importante à travers la barrière placentaire.
3. Passage de la barrière hémato-encéphalique variable selon lipophilicité:
 - a. Affecte l'accessibilité au site d'action pharmacologique.
 - b. Diazépam et triazolam : très liposolubles, action rapide.
 - c. Lorazépam : moyennement liposoluble, activité plus tardive.
4. La fixation aux protéines plasmatiques varie selon la molécule 75-95%, principalement sur l'albumine:
 - a. Affecte la durée d'action en diminuant l'excrétion.
 - b. Mais ne semble pas entrer en compétition avec d'autres médicaments.

b) Métabolisme :

La biotransformation est essentiellement hépatique, qui est le facteur essentiel de leur clairance et seul un infime pourcentage de la dose administrée est éliminé sous forme inchangée.

Les principales réactions sont des réactions d'oxydation microsomiales. (déméthylation et hydroxylation) qui donnent naissance à des composés actifs (**figure 12**).

Les métabolites sont dans un deuxième temps glucuroconjugués (ce qui les rend inactifs), puis éliminés dans les urines.

Le N-desméthyldiazépam (DMDZ ou nordiazépam ou NORDAZ ou nordazépam), principal métabolite de nombreuses BZD, a une demi-vie d'environ 65 heures. Lui-même est métabolisé en oxazépam (le SÉRESTA).

La demi-vie des BZD elles-mêmes a donc souvent peu de signification hormis pour les composés ne possédant pas de métabolites actifs (la plupart des BZD hypnotiques) [68].

c) Elimination :

Les benzodiazépines sont essentiellement éliminées par voie rénale sous forme de métabolites glucuroconjugués, une faible fraction est éliminée par voie biliaire. Les benzodiazépines sont également retrouvées dans le lait maternel.

- La demi-vie est variable selon les produits et permet leur classement:

Tableau7 : classification des benzodiazépines en fonction de la demi-vie d'élimination.

Benzodiazépine	Pic sanguin (heures)	Demi-vie (heures)
Alprazolam	1-2	12-15
Chlordiazépoxyde	2-4	15-40
Clorazépate	1-2	50-100
Diazépam	1-2	20-80
Flurazépam	1-2	40-100
Lorazépam	1-6	10-20
Oxazépam	2-4	10-20
Triazolam	1	2-3

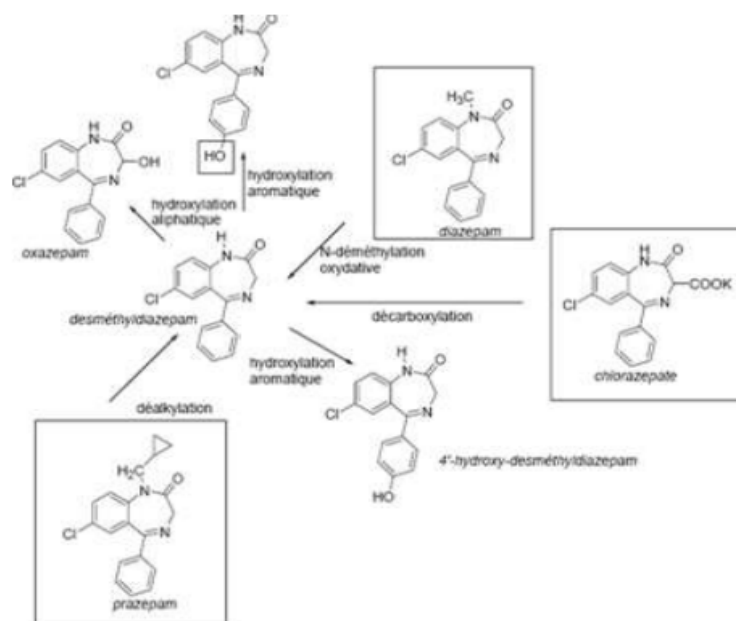
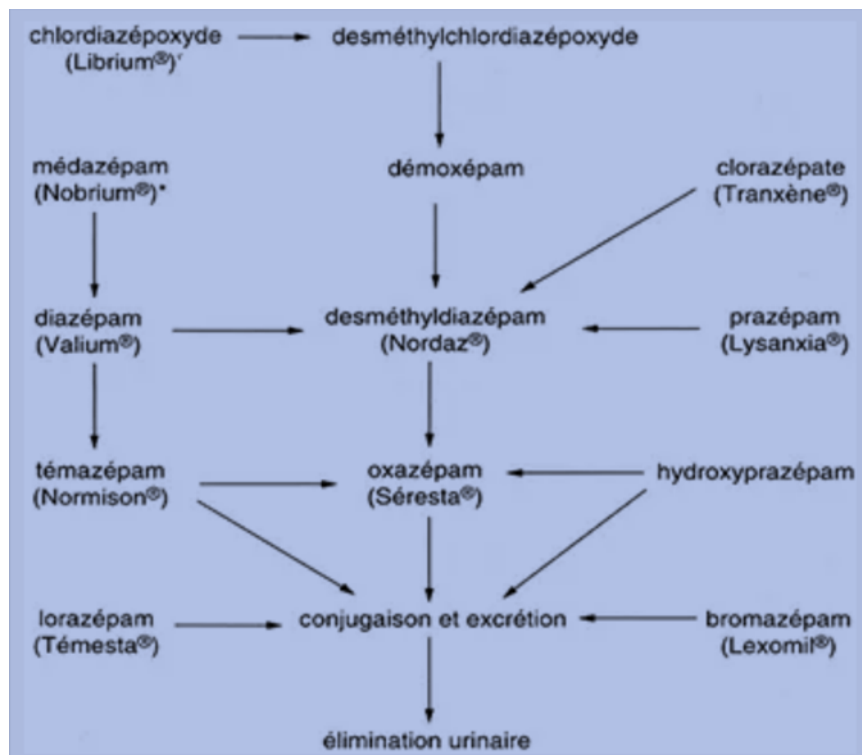


Figure 12 : métabolisme des benzodiazépines.

c) Effets sur l'organisme :

a) Centrales :

1- Anxiolytique:

Les BZD atténuent les réactions émotionnelles exagérées induites par la peur, les frustrations...

2- Sédatifs et hypnotiques:

- Diminution du temps de latence (d'apparition) du sommeil et augmente sa durée totale.
- Action accentuée par les propriétés myorelaxantes.
- Diminution du niveau de vigilance, de l'activité et de la réactivité psychomotrice.

3- Antiépileptiques:

- Traitement crises épileptiques aigu par voie intraveineuse : le diazépam.
- Traitement ambulatoires de certaines épilepsies par voie orale : Le clobazam.

4- Myorelaxants:

- Généralement : effet indésirable.
- Peut être indiqué : le tétrazépam (MYOLASTAN) traitement d'appoint des contractures.

b) Périphériques:

1- Effets cardiovasculaires (sont très limités et liés en partie de leurs effets centraux): Diminution de la pression artérielle.

2- Effets respiratoires: Dépression respiratoire.

3- Effets digestifs (secondaires à leurs effets centraux):

- acide,
- Ralentissement du transit chez les patients présentant une hypermotilité.
- Pas d'effets antispasmodique et anticholinergique.
- Diminution du volume de la sécrétion gastrique et notamment du débit

4- Effets indésirables:

1- Somnolence et sédation :

- La somnolence est l'effet indésirable le plus courant. Elle s'estompe généralement en quelques semaines, ou après diminution de la posologie.
- L'effet sédatif peut être responsable d'une asthénie.

2- Dépendance:

La prise de doses fortes ou de doses usuelles de façon prolongée peut induire des états de dépendance psychique, voire physique, exposant à un syndrome de sevrage.

3- Syndrome de sevrage:

- Sévère si arrêt brutal de l'administration (ou si administration d'un antagoniste des récepteurs benzodiazépines, Flumazénil).

- Peut apparaître: immédiatement (avec les composés à T1/2 courte) ou ultérieurement (jusqu'à 3 semaines) (avec les composés à T1/2 longue).

- Symptômes :

- Dysfonctions neurovégétatives : troubles gastro-intestinales, hypertension, tachycardie. céphalées, étourdissement, insomnie, irritabilité, anxiété.

- Troubles des perceptions sensorielles, hallucinations, mouvements anormaux.

- Convulsions.

Ainsi l'arrêt du traitement devra toujours être progressif, surtout pour les BZD à demi-vie moyenne ou courte, afin d'éviter tout phénomène de rebond (essentiellement anxiété, insomnie, rarement crises d'épilepsie).

4- hypotonie musculaire : Une diminution du tonus musculaire.

5- effets psychiques:

- Amnésie antérograde décrite initialement pour l'administration IV mais qui a été également objectivée pour la voie orale à des posologies usuelles.
- Désinhibition pouvant produire des troubles du comportement.
- Réactions paradoxales à titre d'agressivité, troubles de l'humeur.

6-Effets indésirables divers: Ils sont très variés mais exceptionnels :

Éruptions cutanées et dépression respiratoire (surtout en cas de BZD I.V).

*Méthodes du dépistage
biologique*

III. METHODES DU DEPISTAGE BIOLOGIQUE

\$Le dépistage biologique des drogues et substances illicites concerne de nombreuses molécules dont la liste ne cesse de s'allonger : les opiacés et les traitements de substitution, le cannabis, la cocaïne auxquels les amphétamines et produits hallucinogènes peuvent être ajoutés.

Elles reposent généralement sur une réaction immunochimique mettant en jeu des anticorps de famille moléculaire, qui reconnaissent tous les composants de ces familles. Ces méthodes sont sensibles mais leur spécificité reste cependant limitée à une famille moléculaire (opiacés naturels, cannabis, cocaïne, amphétamines).

Dans ce travail, nous relaterons l'expérience conjointe du CEMPAN et du laboratoire de biochimie et toxicologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V.

I. Etape pré-analytique :

L'étape pré-analytique représente le maillon le plus faible du processus analytique. Elle se base sur la mise en place de procédures pour garantir, à savoir l'identité, l'authenticité, l'intégrité de l'individu et de l'échantillon.

Ainsi, le choix de la matrice biologique dépendra de la facilité de prélèvement, des méthodes d'analyse disponibles, de leur fiabilité ainsi que du délai de suspicion de consommation.

Elle constitue donc, une véritable chaîne de qualité pour prémunir l'échantillon de toute altération physique ou chimique.

A. Recueil :

a) Praticabilité :

1) Urine :

L'urine est la matrice biologique la plus utilisée dans le contexte d'aptitude au poste de travail. Elle est qualifiée de plusieurs avantages :

- Biologiquement non invasif ;
- Simple à réaliser ;
- Fenêtre de détection plus large et plus grande que celle du sang et de la salive ;
- Techniques faciles à utiliser, transposables aisément et automatisables.

Par contre, l'urine présente de nombreuses contraintes analytiques et pratiques, elle oblige à mettre en place un protocole éprouvé et testé pour vérifier toutes les étapes pré-, per-, et post-analytique.

Le recueil urinaire est réalisé dans un flacon ou dans un tube en polystyrène muni d'un bouchon en polypropylène. Les échantillons sont conservés à + 4 °C avant l'analyse. Ce recueil n'est pas facile, il peut présenter un caractère humiliant et les possibilités d'adultération sont nombreuses et bien connues des toxicomanes [69].

2) La salive :

À l'inverse des urines, le recueil de salive est toujours possible. Lorsqu'il est effectué sous contrôle visuel du médecin du travail, les possibilités de falsification ou d'adultération sont infimes, voire inexistantes. Le recueil de salive en vue de la réalisation de tests de dépistage est pratiquée directement soit avec les dispositifs commerciaux prévus à cet effet, soit dans un tube.

b) Molécules retrouvées :

Dans les urines, on trouve essentiellement les produits du métabolisme alors que la salive contient principalement les molécules mères. Après usage de cannabis par exemple, seul le delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) est retrouvé dans la salive alors que dans les urines c'est le métabolite carboxylé, le THC-COOH, qui y est présent. La sécrétion salivaire primaire n'est pas un ultrafiltrat bien que les glandes salivaires soient richement vascularisées. Un certain nombre de substances sont susceptibles d'être éliminées dans la salive par diffusion passive, principalement des petites molécules. Pour les drogues faiblement basiques, la concentration salivaire est fonction du pH de cette dernière.

En ce qui concerne les drogues ayant pKa voisin du pH salivaire, une faible variation de pH induit une variation importante du degré d'ionisation et du rapport de concentration salive/plasma. Cela explique que si la cinétique des drogues dans la salive est parallèle à celle du sang, le rapport des concentrations n'est pas constant [70].

c) Fenêtres de détection :

Il s'agit là d'un critère très important pour le choix du milieu biologique à utiliser et il est intéressant de comparer les fenêtres de détection avec la durée des effets. Le Tableau 1 indique la durée des effets et celle pendant laquelle les différentes drogues peuvent être retrouvées par méthodes immuno-chromatographiques de dépistage. On peut observer sur ce tableau que les fenêtres de détection dans les urines sont toujours supérieures, voire très largement supérieures à la durée des effets. En revanche pour la salive, la durée des effets est le plus souvent très proche de la fenêtre de détection.

En conséquence, un test salivaire positif indique qu'il s'agit d'une consommation récente et surtout que le sujet est sous influence de la drogue au moment du prélèvement tandis qu'un test urinaire positif ne permettra que de mettre en évidence un usage de drogue sans pouvoir indiquer si le sujet est sous influence de produit ou non au moment du prélèvement. Le dépistage urinaire permettra donc seulement de dépister les sujets potentiellement à risque.

Tableau 8 : comparaison des effets et des fenêtres de détection pour les urines et la salive.

Tableau 8 Comparaison des effets et des fenêtres de détection pour les urines et la salive. <i>Comparative effects and windows of detection in urine and oral fluid.</i>			
Drogue	Effets	Urines	Salive
Cannabis	2 à 12 h	1 à 30 jours, selon régularité de la consommation	3 à 6 h
Héroïne	6 à 12 h	1 à 3 jours	Morphine < 12 h 6-MAM < 4 h
Ecstasy-amphétamines	4 à 6 h	1 à 3 jours	17 à 24 h (selon produit)
Cocaïne	1 à 4 h	1 à 3 jours	4 à 12 h

Le recueil de l'échantillon doit se faire sous le contrôle du médecin ou du biologiste responsable. La collecte et l'acheminement des prélèvements seront aux mieux assurés par un agent du laboratoire qui effectue un contrôle des prélèvements et de leurs conformités. De plus, il assure l'acheminement sous sa responsabilité dans les meilleurs délais.

B. Acheminement :

Les liquides biologiques sont des tissus vivants au sein desquels des cellules respirent et qui restent le siège d'échanges métaboliques lorsqu'ils sont extraits de l'organisme. Toute modification d'un constituant, qualitative ou quantitative, entre le prélèvement et l'analyse conduit à des réponses erronées, l'information recueillie n'étant plus le reflet de l'état du constituant dans l'organisme.

Cette étape fait partie de la phase pré-analytique et doit s'opérer dans des conditions maîtrisées.

Le délai lié au transport ainsi que les conditions dans lesquelles le prélèvement est acheminé peuvent influencer qualitativement et quantitativement les constituants des échantillons biologiques.

Le Guide de bonne exécution des analyses (G.B.E.A.) [71] précise que "dans le domaine de la biologie médicale, l'assurance de qualité permet de maîtriser l'organisation des tâches conduisant à la qualité et couvre notamment les temps pré-analytiques, analytiques et post-analytiques".

L'acheminement des échantillons doit se faire dans les plus brefs délais. Les conditions de transport fixées par le GBEA respectent l'intégrité de l'échantillon et la sécurité du personnel : l'échantillon, collecté dans un récipient primaire étanche (comportant nom et prénom du sujet, date et heure de prélèvement), est placé dans un emballage secondaire étanche contenant si possible de l'absorbant qui est lui-même placé dans un emballage extérieur résistant comportant l'adresse de l'expéditeur et l'adresse du laboratoire.

L'échantillon doit être accompagné de la prescription médicale et d'une fiche de renseignements nécessaire à la bonne exécution des analyses et surtout à l'interprétation des résultats :

- L'identification du prescripteur, date de la demande, type de dosage demandé;
- L'identification du préleveur, date et heure de prélèvement, date d'envoi, mode de transport;
- L'identificateur de l'opérateur : nom et prénom, date de naissance, sexe ;

- Les facteurs extraprofessionnels (tabagisme) pouvant interférer avec les résultats du dosage ;
- L'activité professionnelle de l'opérateur : à l'arrivée de l'échantillon au laboratoire, une personne habilitée vérifie la conformité de celui-ci et contrôle les documents associés. En cas de non-conformité (fuite, coagulation, horaire de prélèvement inapproprié), le laboratoire n'analysera pas l'échantillon et recontactera le prescripteur pour qu'un nouvel échantillon lui soit envoyé.

Entre le prélèvement et le début de l'analyse, les échantillons sont conservés au froid et dans l'obscurité. Les spécimens urinaires sont conservés sous clé à +4°C avant analyse et à -20°C après analyse. Ainsi, le délai de conservation varie selon la stabilité de la molécule stupéfiante : 07 jours à +4°C et jusqu'à 6 mois à -20°C.

Ces mesures ont une incidence organisationnelle et matérielle : bootes isolantes, navettes équipées de glacières ou de réfrigérateurs, éventuellement d'étuves. Elles nécessitent une bonne compréhension des procédures par le personnel de prélèvement et de transport pour éviter les incidents.

Les conditions de traitement pré-analytique ou de conservation au laboratoire avant le dosage doivent être bien définies et connues : maintien au réfrigérateur, centrifugation à froid, décantation rapide, congélation... pour que le délai de prise en charge de ces prélèvements soit le plus court et effectué dans les meilleures conditions possibles [72].

A.Adultération :

Il existe de nombreux moyens afin de falsifier les tests de dépistage urinaire afin d'échapper à la détection d'une toxicomanie comme par exemple par : la dilution, la substitution, l'adultération in vitro et l'adultération in vivo.

a) Par dilution :

L'absorption de liquide en grande quantité dans les heures précédant le recueil urinaire engendre une augmentation de la diurèse et du volume d'urines émises et par conséquent une dilution du stupéfiant à dépister à une concentration potentiellement inférieure au seuil de détection (cut-off) des tests de dépistage [73, 74]. Des substances et de nombreuses tisanes (Herbal tea (Klean tea®), Golden seal root®, Detoxifying Carbohydrate drink®, Defend®, Eliminator®, Test free®) ainsi que les protocoles d'utilisation sont en vente sur Internet pour augmenter la vitesse d'élimination des drogues et en nettoyer l'organisme. On peut étayer comme exemple le test à la THC, sa durée de détection est encore plus variable que dans le sang. Des cas extrêmes ont été attestés plus de six semaines après la dernière consommation, bien qu'il puisse y avoir une détection négative une semaine après. L'urine élimine le THC inaltéré mais surtout les produits du métabolisme, principalement le THC-COOH. C'est donc ce que l'on y recherche en priorité. La détection, après usage unique varie entre un et sept jours, deux à trois semaines pour une consommation plus régulière, et en fonction d'autres facteurs.



Figure 13 : boissons et gélules détoxifiantes

L'augmentation du liquide diminue la concentration de THC-COOH. Mais d'autres substances naturelles se trouvent normalement dans l'urine, comme la créatinine, et une diminution de sa densité peut révéler une consommation excessive de liquide. D'autre part, la couleur particulièrement claire peut faire naître le soupçon. En prenant de grandes quantités de vitamine B2, 50 à 100 milligrammes, que l'on trouve dans les composants de produits B- vitaminés (supermarchés ou drogueries) l'urine diluée peut conserver sa couleur jaune. Et la créatine est disponible comme complément alimentaire chez les culturistes ou en médicament pour les maladies musculaires (dystrophie musculaire).

Plus on boit, plus on élimine et plus grand sera l'effet de dilution. On peut utiliser les diurétiques utilisés contre l'hypertension artérielle, mais ils sont soumis aux prescriptions médicales. Par contre, certains végétaux déshydratants se trouvent en pharmacie, et le café, le thé à la menthe, le jus de canneberge (cran-berry dans les magasins de produits naturels) ont des effets, faibles, diurétiques reconnus.

Parfois, si un test est ordonné à court terme, certains usagers de cannabis utilisent de puissants diurétiques tels que Lasix 40 mg, et boivent autant d'eau que possible pour arriver à éliminer deux à trois fois l'équivalent de la vessie, puis passent ensuite le test.

L'urine est considérée comme diluée par la plupart des laboratoires quand la créatinine est inférieure ou égale à 5 mg/dL et que la gravité est inférieure ou égale à 1,001 ou supérieure à 1,02 (meeting SAMHSA, (Substance Abuse and Mental Health Services Administration)).

b) Par substitution :

La substitution des urines par des urines dites «propres», c'est à dire d'une personne ne consommant pas de stupéfiants ou d'un animal, est le moyen le plus sûr d'échapper à un dépistage positif, si le recueil n'est pas surveillé de trop près. Les systèmes utilisés sont divers : des réservoirs bricolés fixés dans les sous-vêtements ou des préservatifs dissimulés dans l'anus et délivrant l'urine à façon par un tuyau fixé le long du périnée ont été utilisés lors des contrôles antidopage de compétitions cyclistes fort médiatisées. Plusieurs sites internet vendent de l'urine garantie «pure» prête à l'emploi (www.4cleanP.com) ou en version déshydratée.

D'autres systèmes plus perfectionnés sont en vente sur Internet (site the whizzinator.com) où des réservoirs maintenus à 37 °C sont garnis d'urines lyophilisées et reconstituées avant le recueil. Des doses d'urines lyophilisées sont vendues séparément, sur le site www.thewhizzinator.com.

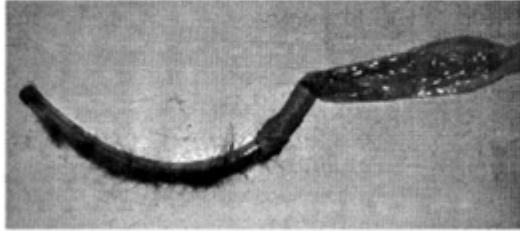


Figure 14 a : Dispositif de substitution d'urines artisanal



Figure 14 b : Poche d'urines "vierge" prête à l'emploi
(www.site4cleanP.com)



Figure 14 c : système d'adulteration des urines en vente

c) Par adulteration in vitro :

L'adulteration in vitro ou adulteration exogène consiste à ajouter à l'urine une fois émise, une substance étrangère, afin de masquer la détection d'un stupéfiant, d'un stéroïde ou d'un médicament. Les principaux aduérants visent à empêcher la mise en évidence des drogues en interférant ou empêchant la réaction immuno-enzymatique de dépistage. Les principaux aduérants retrouvés aujourd'hui sont:

▪ **Les nitrites** : ils engendrent des faux négatifs pour le cannabis avec certains tests immunochimiques. Le mécanisme d'action évoqué est celui d'une altération du THC-COOH et de son homologue deutéré, de la morphine et ses dérivés oxy et hydro- morphone par un mécanisme d'oxydation évoluant dans le temps, augmentant avec l'acidité de l'urine et la concentration en nitrites.

▪ **La pyridine** (pyridinium bi- ou chlorochromate) agit selon un mode d'action comparable aux nitrites (oxydation) et provoquent des faux négatifs avec de nombreux tests immunochimiques. C'est un des produits les plus vendus sur Internet pour l'adultération des urines.

▪ **L'eau de javel et autres oxydants** : L'interférence se fait avec les tests immunoenzymatiques par oxydation du NADH [73] diminuant l'absorbance jusqu'à 340 nm. Les hypochlorites et les per- oxydes altèrent les cannabinoïdes et plus particulière- ment le THC-COOH provoquant des faux négatifs.

▪ **Les savons et ammoniums quaternaires**: Le mécanisme de l'adultération avec les savons liquides combine trois actions : la modification du pH et de la force ionique mais aussi la formation d'un complexe insoluble avec la drogue à dépister. Le savon pourrait aussi augmenter les sites de fixation de la drogue sur l'anticorps et donc une diminution de l'activité de la réaction. Les savons altèrent souvent l'aspect de l'urine en formant un trouble et une modification de la densité.

▪ **Les acides et les bases** : Jus de citron, vinaigre, acide ascorbique, acide acétylsalicylique pour les acides, potasse, soude caustique (Destop®, déboucheurs liquides...), ammoniacque (produits nettoyants...), bicarbonate de soude pour les alcalis. Les pH extrêmes causés par l'ajout des acides et des bases altèrent la liaison avec l'anticorps, l'intensité de la réaction ou la solubilité de la drogue à dépister.

▪ **Le glutaraldehyde** : antiseptique présent dans de nombreuses préparations pharmaceutiques et hospitalières. Le mécanisme d'action invoque une inactivation de la réaction enzymatique.

d) Par adultération *in vivo*:

L'adultération des urines peut aussi être réalisée *in vivo* par absorption avant le prélèvement urinaire d'une substance chimique, le plus souvent médicamenteuse, qui réduit la concentration urinaire du produit à détecter, sa fenêtre de détection ou bien modifie les caractéristiques physico-chimiques de l'urine [73]. Il faut citer l'utilisation de médicaments comme l'aspirine, l'ibuprofène, le fluconazole ou encore le probenecide pour retarder l'élimination urinaire de la testostérone et des Stéroïdes et masquer un dopage aux anabolisants.

e) Falsification des cheveux et des autres matrices alternatives:

Les échantillons biologiques tels que la salive, la sueur et les cheveux sont depuis peu de temps envisagés dans les procédures des programmes de dépistage en milieu de travail, notamment aux USA [75]. L'analyse des cheveux est reconnue depuis plus de 10 ans par le monde judiciaire en tant que marqueur d'exposition chronique aux médicaments et drogues d'abus. Elle apporte des informations complémentaires en augmentant la fenêtre de détection d'un xénobiotique et permet à l'analyste de dépister un consommateur de stupéfiants lors que la molécule n'est plus présente dans le sang (quelques heures) ni dans l'urine (quelques jours).

La salive et la sueur apportent également des informations intéressantes. On y retrouve plutôt les molécules mères des xénobiotiques que leurs métabolites, ce qui peut être moins sujet à contestations. Ces matrices ont l'avantage de représenter des prélèvements moins invasifs que le sang et l'urine et sont donc plus faciles à réaliser. Le test salivaire peut être falsifié par la prise d'un kana cleaner afin de tromper la mise en évidence d'une consommation de cannabis. Pour les cheveux la mise en place d'un champignon peut tromper l'indication de présence d'une drogue illicite.



Figure 15: QCLEAN Hair Detox™ Emergency Flush



Figure 16: Clear choice hair follicle shampoo (site: www.clearchoice.com) [76].



Figure 17: Kana cleaner pour une élimination du THC dans la salive.

f) Les tests de dépistage des adultérations :

g) La plupart des sociétés pratiquant des tests de dépistage urinaire pour la médecine du travail recherchent simultanément une adultération potentielle.

Classiquement sont vérifiés :

- La couleur de l'urine
- La température
- Le pH
- La créatinine
- La gravité
- La présence d'agents oxydants (nitrites, glutaraldehyde, pyridine, eau de javel)

Il existe des bandelettes pour le dépistage des adultérants. La firme Syva® Dade Behring commercialise les bandelettes Adultacheck™ qui contiennent des zones réactives pour le pH, la créatinine, le glutaraldehyde et les nitrites [77] (Figure). Pour le dépistage systématique des adultérants, il existe des réactifs pour automates, par exemple le Hitachi 717 pour analyses de pH, gravité (plage de mesure : 1.000 - 1.030), créatinine (linéarité jusqu' à 400 mg/dl) et glutaraldehyde (limite de détection : 1 % de glutaraldehyde, 0.025 mmol/ml).

Des échantillons de contrôles adultérés sont également disponibles [73].

Le tableau suivant (**Tableau 9**) résume les éléments indiquant une manipulation d'urine.

Tableau 9: éléments indiquant une manipulation d'urine [78].

PARAMETRES	INDICATIONS	
Température d'urine :32° C-37°C	T° Urines <32°C (mesurée directement après prélèvement)	Dilution (eau de robinet)
Couleur, odeur, formation de mousse, dépôts cristallin..	Anomalies sensorielles	Ajout de substance
Nitrites: absence pH : 5,5 - 7,5	Nitrites > 500 mg/L pH < 3 OU > 11	Ajout de substances interférentes (détergents, glutaraldéhyde..)
Créatinine : 100mg/100ml –260mg/100ml Poids spécifique: 1,007 – 1,035	< 10mg/100ml < 1,030	Dilution

II. Etape analytique :

La mise en évidence d'une consommation de SPA comprend théoriquement une épreuve de dépistage, suivie, en cas de positivité, par une épreuve de confirmation. Le dépistage s'effectue généralement avec des tests automatisés au sein du laboratoire ou avec des tests sur sites. Dans tous les cas, il s'agit d'une technique immunologique reposant sur la reconnaissance par un anticorps spécifique de la substance à rechercher.

Comme avec toute technique immunologique, le risque de faux positif par réaction croisée avec une autre molécule est important et nécessite donc une confirmation des échantillons positifs par une technique chromatographique couplée à la spectrométrie de masse ou de masse en tandem. Les tests de dépistage sont généralement réalisés sur des prélèvements urinaires; les analyses de confirmation et de quantification sur des prélèvements de sang.

Le laboratoire doit exiger la présence d'un personnel qualifié et compétent. Les méthodes utilisées doivent allier sensibilité et spécificité et les équipements doivent être constamment entretenus et contrôlés. Idéalement soumis à une évaluation externe de la qualité, organisée par une institution extérieure indépendante.

Le laboratoire de biochimie et toxicologie de L'HMIMV répond pleinement à ces exigences en disposant d'un large panel de techniques de dépistage (V-TWIN-EMIT ; tests immuno-chromatographiques) et de confirmation (la chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse GC/MS), dignes d'un centre de référence en matière de toxicologie.

A. Méthodes de dépistage :

a. Méthodes automatisables :

1) Principe:

Les techniques d'immunoanalyse ont connu un essor considérable au cours des dernières années, constituant aujourd'hui des méthodes indispensables pour les laboratoires de biologie clinique. Le recours aux techniques d'immunoanalyse dans les laboratoires de toxicologie clinique s'est imposé d'emblée.

Les médicaments et les drogues d'abus, ou éventuellement leurs métabolites respectifs, présentent des propriétés immunologiques, bien que n'induisant qu'exceptionnellement une réaction immune directe. Ils se lient en fait à une protéine circulante en laissant accessible la partie la plus antigénique de leur molécule (épitope). On dit qu'ils ont un comportement d'haptènes, et ce comportement permet de les mettre en évidence par l'addition d'un anticorps orienté contre l'épitope antigénique. Pour la mise en œuvre de ces méthodes, il était nécessaire de développer différents systèmes capables de signaler la liaison entre l'antigène et son antisérum. C'est en fonction de la nature de ce signal que sont classées les méthodes immunologiques auxquelles ont recours les laboratoires de toxicologie clinique. Classiquement, on distingue les techniques en phase non homogène ou hétérogène, c'est-à-dire nécessitant une séparation des complexes antigène-anticorps avant la détection du signal, et les techniques en phase homogène, sans séparation. Chronologiquement, les méthodes en phase hétérogène se sont développées les premières, essentiellement les méthodes radio-isotopiques (RIA, radio-immuno-assay) décrites pour la première fois par Yallow et Bergson en 1959. Par la suite, on a assisté à la mise sur le marché de

techniques non isotopiques en phase hétérogène, avec la méthodologie Elisa (enzyme linked immu-nosorbent asssay), puis en phase homogène avec les techniques Emit (enzyme multiplied immunoassay technique) et FPIA (fluorescence polarization immunoassay) [79].

D'une façon générale, le principe de ces méthodes est fondé sur une compétition pour la fixation à l'anticorps entre la molécule à doser présente dans l'échantillon (antigène) et une autre molécule marqué par un radio-isotope ou une enzyme qui lui confère une affinité légèrement inférieure à celle de l'antigène non marqué pour l'anticorps ajouté au milieu réactionnel [80]. Il est essentiel d'insister sur l'importance cruciale de la nature de l'anticorps. En raison de leur spécificité étroite vis-à-vis d'un motif antigénique, les anti-corps monoclonaux ont connu au cours des dernières années un énorme succès [81]. Il est évident que le gain en spécificité résultant de l'utilisation de ces anticorps est considérable.

Cependant, lorsqu'il s'agit de réaliser du monitoring thérapeutique, le recours à un anticorps monoclonal n'est pas toujours un avantage significatif. En effet, un anticorps monoclonal ne peut être employé si l'activité pharmacologique globale d'un produit dépend, en tout ou en partie, de son ou de ses métabolites. Par exemple, dans le cas de la primidone, l'activité pharmacologique dépend très significativement d'un de ces deux métabolites, le phénobarbital. Or, cette molécule n'est reconnue par l'anticorps monoclonal dirigé contre la primidone qu'à raison de 0,5%. Aussi, dans de telles situations, l'utilisation d'anticorps polyclonaux est plus judicieuse puisqu'elle permet une évaluation de l'activité pharmacologique globale, résultant de la molécule parent et des métabolites. La recherche urinaire des drogues d'abus bénéficiera également de l'utilisation d'anticorps polyclonaux.

ELISA:

Cette technique repose sur une réaction isotopique en phase hétérogène nécessitant une étape de séparation entre : le complexe antigène-anticorps, les réactifs restés libres, présents dans le milieu réactionnel.

Dans les méthodes en phase hétérogène, il existe trois procédés principaux : une méthode de type compétitif et deux méthodes de type non compétitif.

Méthode de type compétitif : L'échantillon biologique contenant l'antigène à doser est additionné d'antigène marqué à l'enzyme et l'anticorps immobilisé sur phase solide est en quantité limitée. Il y a compétition entre l'antigène à doser présent dans l'échantillon biologique et l'antigène marqué à l'enzyme pour un nombre restreint de molécules d'anticorps, en faveur de l'antigène libre (en raison de l'encombrement stérique de la molécule d'antigène marquée à l'enzyme). Après précipitation du complexe antigène-anticorps, on élimine par lavage l'excès d'antigène marqué à l'enzyme non fixé à l'anticorps et on dose la quantité d'antigène marqué à l'enzyme dans le précipité en révélant l'enzyme par un substrat spécifique : il existe une relation inverse entre l'activité de l'enzyme présent dans le précipité et la quantité d'antigène libre contenue dans l'échantillon biologique.

Les antigènes non marqués. Après incubation, le ligand marqué non fixé sur le support est éliminé par lavage et un substrat est ajouté, qui va subir une transformation enzymatique inversement proportionnelle à la quantité d'antigène présent dans l'échantillon biologique avec formation d'un composé coloré ou fluorescent.

Pour être utilisable en Elisa, une enzyme doit satisfaire aux caractéristiques suivantes :

- activité spécifique élevée, permettant une amplification optimale du signal.
- conservation de l'activité enzymatique optimale même après fixation sur le substrat
- stabilité du marquage du ligand par l'enzyme
- absence de l'enzyme dans l'échantillon biologique à analyser.

Le substrat additionné au milieu réactionnel afin de révéler l'activité enzymatique peut être une substance libérant un produit à propriétés spectrales intéressantes ou un produit à propriétés fluorescentes. L'avantage de recourir à un substrat chromogène tient à la possibilité de développer des méthodes cinétiques. Par contre, la sensibilité que l'on peut attendre des méthodes fluorescentes est 100 à 1000 fois supérieure, ce qui permet de réduire notablement le temps d'incubation.

Les méthodes Elisa sont difficilement automatisables, puisqu'un lavage est indispensable pour éviter l'interférence du produit non fixé lors de la révélation. C'est la nécessité de rendre automatisables les techniques immunologiques qui a conduit au développement des méthodes en phase homogène, *Emit* et *FPIA*.

L'enzymo-immunologie en phase homogène EMIT du Laboratoire Syva et l'immunologie en polarisation de fluorescence du Laboratoire Abbott sont les deux méthodes immunochimiques les plus utilisées actuellement.

Les substances illicites actuellement recherchées à l'aide de ces tests de dépistage sont par ordre de fréquence décroissante: les cannabinoïdes, les opiacés, la cocaïne, l'amphétamine et la phencyclidine-pipéridine (PCP).

Ces méthodes immunologiques de dépistage ont des avantages certains: mise en œuvre rapide et simple, délai technique faible (moins de 1 h), automatisation sur système fermé pour la FPIA (ADX ou TDX) et sur système ouvert EMIT (QSTAT, ETS, Cobas, etc). En revanche, si elles permettent l'interprétation satisfaisante d'un résultat négatif, du fait de leur excellente sensibilité, aucune interprétation définitive ne peut être envisagée sur un résultat positif non confirmé par une méthode hautement spécifique.

Emit :

La méthodologie *Emit* repose sur un principe immunologique similaire à celui utilisé dans la technique *Elisa*. Cependant, dans les méthodes *Emit*, l'enzyme fixé au ligand présente une caractéristique intéressante. La fixation du ligand marqué à l'anticorps engendre une modification conformationnelle de l'enzyme, qui était maintenu, avant que le ligand ne se fixe à l'anticorps, dans une structure inactive ou peu active. Ainsi, il n'est plus nécessaire de séparer les complexes anticorps-ligand du ligand sous forme libre, puisque celui-ci est incapable de réaliser la transformation enzymatique du substrat ajouté lors de l'étape de révélation, ou avec une activité spécifique tellement différente qu'une distinction est facilement réalisable entre l'enzyme présent sur le ligand libre et l'enzyme attaché au ligand et engagé dans le complexe avec l'anticorps. L'absorbance ou la variation d'absorbance engendrée par la réaction permet la quantification de la molécule à doser par comparaison avec une courbe de référence. Dans ce type de technique, l'intervention de l'anticorps est double :

- il joue le rôle de réactif liant en se fixant à l'antigène
- il permet la révélation de la liaison de l'antigène à l'anticorps par modification de l'activité enzymatique.

Le choix de l'enzyme est évidemment capital :

- la fixation de l'enzyme à l'antigène doit se faire sans modification de l'activité de l'enzyme alors que la fixation de l'anticorps à l'antigène marqué doit provoquer une modification la plus importante possible de l'activité enzymatique.
- l'anticorps ne doit pas altérer l'activité de l'enzyme quand l'antigène n'a pas été fixé Comme enzymes, on utilise notamment : le lysozyme de blanc d'œuf de poule; le G6PD extraite de *Leuconostoc mesenteroides* dont le coenzyme est le NAD; le malate déshydrogénase.



Fig. 19a Les calibrants utilisés sont ceux préconisés par le fabricant pour les tests immunochimiques urinaires de cette gamme de tests. Les contrôles positif et négatif sont utilisés chaque jour pour vérifier le bon fonctionnement du système analytique. Le kit de détection urinaire des amphétamines, EMIT[®] II Plus amphetamines assay (Syva[®], Dade Behring, États-Unis), comprend les réactifs 1 (anticorps + substrat) et 2 (enzyme).



Fig. 19b Photographie de l'analyseur V-Twin[™] (Dade Behring). L'analyseur V-Twin[™] comprend deux « compartiments réactifs » thermostatés latéraux et un compartiment d'analyse central.

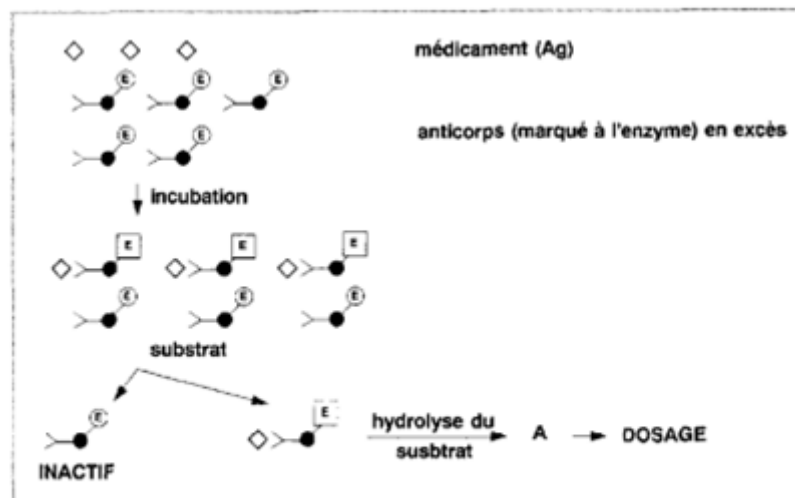


Fig 20 Principe de la méthodologie Emit (*enzyme multiplied immunoassay technique*).

FPIA

En phase homogène, les dosages *FPIA* sont basés sur la mesure de la quantité de lumière polarisée émise après excitation d'une substance fluorescente par un rayon lumineux également polarisé. Le degré de polarisation de la fluorescence émise dépend directement de la quantité de ligand marqué fixé sur l'anticorps. La sensibilité de la technologie *FPIA* est comparable à celle des méthodes *Emit*. L'automatisation du dosage des médicaments par *FPIA* a été développée notamment par les laboratoires Abbott.

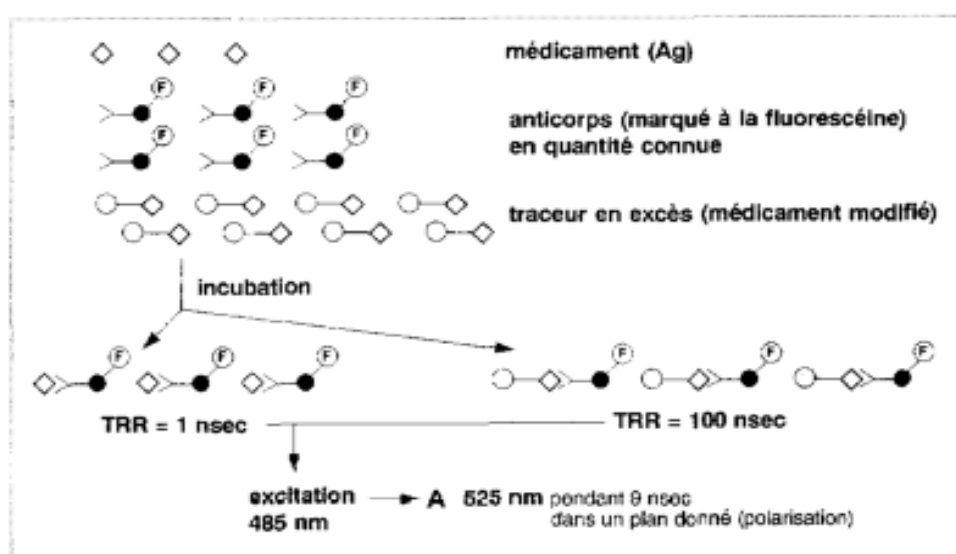


Fig21. Principe de la méthodologie FPIA (*fluorescence polarization immunoassay*).

Les méthodes *Emit* et *FPIA* sont des applications remarquables du dosage par liaison compétitive. Elles permettent une automatisation presque totale du procédé analytique, affichent une sensibilité et une reproductibilité excellentes. Il s'agit bien entendu, dans les versions automatisées de ces techniques, de systèmes fermés ne permettant pas (ou très difficilement) l'emploi de réactifs-maison. Cependant, par rapport aux techniques manuelles en phase hétérogène,

le gain de temps est appréciable et la praticabilité des analyses est largement améliorée. La spécificité de ces méthodes *Emit* et *FPIA* est directement liée au choix de l'anticorps. C'est à propos de cette spécificité qu'il y a le plus de réserves à émettre en ce qui concerne l'utilisation de l'immunoanalyse dans les laboratoires de toxicologie clinique [82].

Une large gamme de tests de dépistage urinaire des stupéfiants (cannabis, opiacés, cocaïne, amphétamines, propoxyphène, méthadone) est proposée par divers fournisseurs. Les tests développés par ces sociétés ont évolué au cours des années afin de répondre de façon de plus en plus fiable aux exigences du dépistage toxicologique toxicomane : utilisation d'anticorps monoclonaux permettant de limiter les réactions croisées, donc d'augmenter la spécificité des tests, définition de "**cut-off**" appropriés pour éliminer les faux-négatifs.

Enfin, leur automatisation augmente leurs performances analytiques, et en fait des méthodes très simples et fiables pour les mettre en œuvre.

- **OnLine (Roche)**: il s'agit d'un immunoessai qui reprend le principe développé pour les tests OnTrak adapté sur l'analyseur Cobas Mira. L'automatisation permet une lecture cinétique de la réaction, d'où le nom de code de cette technique, KIMS : kinetic interaction of microparticles in solution. Les réactifs sont prêts à l'emploi et conditionnés spécialement pour le Cobas Mira.
- **Cedia (Boehringer)**: clone enzym donor immunoassay. C'est un test immunoenzymatique en phase homogène qui fait appel à la technologie de l'ADN recombinant. L'enzyme utilisée, la β galactosidase, est scindée en 2 fragments inactifs par génie génétique. La drogue contenue dans l'urine entre en compétition avec la drogue conjuguée à

l'un des fragments inactif de l'enzyme, vis-à-vis des sites de fixation de l'anticorps. Les fragments conjugués restés libres peuvent reformer l'enzyme active et donner une réaction colorée. Les tests Cedia sont développés sur les analyseurs Hitachi mais peuvent être adaptés sur des automates ouverts.

Tableau 10: Cut-off et calibrateurs des tests Cedia et OnLine

	OnLine (µg /l)	Cedia (µg /l)	Nature du calibrateur
Cannabis	50	25 - 50 ou 100	11 nor Δ 9 THC
Opiacés	300	300	morphine
Cocaine	300	300	benzoylecgonine
Amphétamines	1 000*	1 000**	*d-amphétamine **d-méthamphétamin
Méthadone	300		méthadone
Benzodiazépines	100*	200 - 300**	*nor-diazépam **oxazépam
Barbituriques	200	200 - 300	sécobarbital

2) limites de tests :

Les tests immunologiques dédiés soit à des molécules isolées, soit à des classes de molécules qui reconnaissent indifféremment des médicaments et des stupéfiants appartenant à cette même classe ; d'où les difficultés d'interprétation lors de la recherche ciblée d'une exposition à des stupéfiants (**Amphétamines /opiacés**)

a) Faux positifs et réactions croisées : Principale limite

Faux positif = Résultat positif alors que la substance ou le groupe de substances analysé est absent des urines : (acétone, bilirubine, glucose ... /médicaments, drogues d'abus), sous forme de molécules mère ou complètement différente .Ils dépendent également de la **technique utilisée**, du **seuil de positivité (cut-off)** fixé par le constructeur mais également de la **concentration à laquelle la substance interfère**.

La première famille de médicaments interférents est représentée par les amines sympathomimétiques apparentées à l'éphédrine ; cependant, avec l'amélioration des Kits de détection, il semblerait que ces interférences soient moins retrouvées [83]. La deuxième famille de molécules interférentes la plus souvent incriminée semble être celle des antipsychotiques, en particulier de structure phénothiaziniques, dans le cadre du dépistage des amphétamines.

En effet, les résultats de la recherche d'amphétamines urinaires dépendent beaucoup de la population étudiée. La probabilité d'interférence au cours du dépistage urinaire d'amphétamines augmente en présence de médicaments et /ou de substances de structure chimique voisine de ces molécules [84]. En effet, les faux positifs détectés correspondent tous à des patients traités par des neuroleptiques phénothiaziniques.

b) Les faux négatifs :

Faux négatif=Résultat négatif alors que la substance ou le groupe de substances analysé est présent dans les urines, et ceux ils dépendent de la valeur seuil du test fixée par le fabricant ; de la concentration dans l'urine de la substance recherchée, de la réactivité des AC utilisés. Ainsi, à titre d'exemple, avec le test **EMIT II cannabis** le tableau ci-dessous indique les concentrations de composés ayant produit un résultat négatif au dosage du cannabis au seuil de 50 ng/ml.

Tableau 11 : les concentrations de composés ayant produit un résultat négatif au dosage du cannabis au seuil de 50 ng/ml.

COMPOSANT	CONCENTRATION (µg/ml)
Acétaminophène	1000
L-α-Acétylméthadol (LAAM)	25
Acide acétylsalicylique	1000
Amitriptyline	1000
D-amphétamine	1000
Caféine	1000
Cimétidine	1000
Clonidine	1000
desipramine	800
Diphénhydramine	1000
Fluoxétine	1000
Ibuprofène	1000
Kétamine	100
Naproxène	1000
Oxazépam	300
Prométhazine	1000
Ranitidine	1000
Scopolamine	500
Tramadol	1000
Zolpidem	100

Des résultats faussement négatifs au sens large peuvent également résulter : du temps trop court entre la prise de substance et le recueil d'urine pour que la substance ou ses métabolites soient éliminées dans l'urine, ou cela peut être dû à la manipulation de l'urine.

b) Méthodes de diagnostic rapide :

1. Principe :

Qu'il s'agisse de tests urinaires ou salivaires, le principe général est toujours le même : c'est l'immunochromatographie et les tests se présentent sous forme de bandelettes. Cette technique repose sur une réaction antigène-anticorps.

Ainsi, par exemple pour le cannabis dans les urines, l'anticorps fixé sur la bandelette sera dirigé contre le cannabinoïde présent dans les urines, à savoir le dérivé carboxylique du THC. Si le sujet a consommé du cannabis, ce composé se fixera sur l'anticorps présent sur la bandelette et on observera une absence de coloration dans cette zone. En cas de négativité, une bande rose apparaîtra dans la zone de la bandelette sur laquelle est fixé l'anticorps. Il s'agit donc d'une lecture inverse (l'apparition d'une bande colorée est synonyme de test négatif).

Ces dernières années ont vu se développer de nouveaux tests immunologiques dédiés au dépistage urinaire des drogues comme les tests unitaires sur support solide représentés par :

▪ **Ez-Screen (Syva)** : ce test utilise une méthode immunoenzymatique par compétition séquentielle sur une carte à usage unique ; les anticorps sont fixés sur le support qui comprend pour chaque classe de dépistage trois puits ; un pour l'urine, les deux autres réservés aux contrôles positif et négatif. L'enzyme et le substrat présents dans des flacons séparés sont rajoutés dans le puits selon le protocole précis fourni dans le coffret réactif. La lecture est réalisée après 3 min

▪ utes, comparativement aux contrôles négatif et positif.

▪ **OnTrak (Roche)** : il s'agit d'une technique immunologique utilisant l'inhibition d'agglutination de microparticules de latex. Le test est basé sur la compétition vis-à-vis de l'anticorps entre le conjugué latex-drogue et la drogue éventuellement présente dans l'urine analysée. Il est réalisé sur un support plastique noir facilitant la lecture de la réaction. La drogue présente dans l'urine entre en compétition avec le conjugué latex vis-à-vis de l'anticorps en empêchant la formation des agrégats; l'aspect du milieu réactionnel reste homogène.

▪ **Triage (Merck)** : le principe du test repose sur la technologie Amia : ascend multimunoassay, basée sur une compétition entre les drogues présentes dans l'urine et les mêmes drogues marquées à l'or colloïdal, vis-à-vis d'anticorps monoclonaux. Après 10 minutes d'incubation, le mélange réactionnel est transféré sur la zone réactive ; les drogues marquées à l'or colloïdal restées libres se fixent sur les anticorps monoclonaux spécifiques immobilisés sur la membrane de nylon de la cassette. Une seule cassette Triage permet le dépistage de 7 classes de drogues et médicaments en une dizaine de minutes. Deux zones de contrôle négatif et positif permettent de valider l'analyse.

▪ **Frontline (Boehringer)** : il s'agit d'un test de dépistage des drogues sur bandelettes réactives basé sur la technologie Gloria : gold labelled optically-read rapid immuno assay.

L'urine absorbée sur la bandelette traverse une zone imprégnée d'un conjugué "or-anticorps" soluble qui se lie spécifiquement au toxique de l'urine. Le conjugué d'or chargé du toxique de l'urine atteint le champ de lecture où se développe une coloration allant du Crème au rouge en fonction de la quantité de toxique présent dans l'urine. La lecture est réalisée 2 minutes après l'immersion de la bandelette dans l'urine et reste stable 10 minutes.

Les dépistages réalisables avec les tests sur support solide couvrent les principales classes de drogues consommées : opiacés, cannabis et cocaïne. Les tests OnTrak et Triage permettent également le dépistage des amphétamines et de la méthadone. Tous les tests sont réalisés uniquement sur les urines.

Les seuils de positivité (cut-off) des différents tests sont identiques pour les dérivés de la cocaïne : 300 µg/l de benzoylecgonine, et des amphétamines : 1000 µg/l d'amphétamine. Pour les opiacés, les cut-off sont à 300 µg/l de morphine, excepte Frontline à 200 µg/l. Les tests cannabis ont des cut-off à 50 µg/l de 11 nor Δ9 THC pour Ez-Screen et Frontline, 100 µg/l pour OnTrak et Triage (tableau 11).

Les tests unitaires sur support solide ont fait l'objet de nombreuses évaluations dont les résultats montrent les bonnes performances en particulier une bonne sensibilité ; leur spécificité est voisine de celle des autres tests immunologiques.

Tableau 12 : cut-off des tests immunologiques sur support solide

	Ez-Screen (µg/l)	OnTrak (µg/l)	Triage (µg/l)	Frontline (µg/l)
Cannabis exprimé en 11 Nor Δ 9 THC	50	100	100	50
Cocaïne exprimé en benzoylecgonine	300	300	300	300
Opiacés exprimé en morphine	300	300	300	200
Amphétamines exprimé en amphétamine		1 000	1 000	
Benzodiazépines exprimé en oxazépam		100	300	

2) Seuils de positivité et faux-négatifs :

Le seuil de positivité, en général proposé par le fabricant, est évalué et optimisé par le suivi de la sensibilité et de la spécificité du test par comparaison des résultats obtenus avec ceux d'une méthode séparative dite de confirmation [85].

Le Tableau 13 présente les seuils minima de détection généralement utilisés pour les urines, qu'il s'agisse d'un dépistage de terrain à lecture visuelle ou d'un dépistage immunologique réalisé au laboratoire, ainsi que les seuils utilisés dans la salive [86].

Les échantillons urinaires ou salivaires contenant des drogues à des concentrations inférieures à ces seuils de positivité conduiront à des résultats faussement négatifs. Cela peut être particulièrement important avec les dépistages salivaires, et notamment concernant le dépistage du cannabis dans la salive.

Certains fabricants, comme la société Narco Check, proposent des tests urinaires pour le dépistage du cannabis comportant sur le même dispositif plusieurs seuils de positivité pour un résultat semi-quantitatif destiné à évaluer l'importance de la consommation. Cette approche est à proscrire, car elle ne tient pas compte des variations de diurèse pouvant être importantes, le volume urinaire normal variant entre 800 et 1500 millilitres par jour, selon la quantité d'eau absorbée. De plus, cette concentration des urines est variable selon le moment de la journée, étant par exemple très concentrée au réveil.

Pour la même consommation de cannabis, on peut donc avoir des concentrations urinaires très différentes selon le moment de la journée, d'où l'intérêt de rapporter les résultats à la créatinine.

Tableau 13 : seuils minima de détection généralement utilisés.

Tableau 12 Seuils minima de détection généralement utilisés. <i>Usual limits of detection.</i>		
Drogue	Seuils minima dans les urines en ng/mL (molécule cible)	Seuils minima dans la salive en ng/mL (molécule cible)
Cannabis	20 à 100 (THC-COOH)	15 (THC)
Amphétamines	300 à 1000 (amphétamine)	50 (amphétamine)
Opiacés	300 (morphine)	10 (morphine)
Cocaïne	300 (benzoylecgonine)	10 (cocaïne)

3) Réactivités croisées et faux-positifs

La principale source d'erreur en immuno-analyse demeure le résultat faussement positif, par réaction croisée entre la molécule à rechercher et une autre molécule. Il peut s'agir de composés endogènes (acétone, bilirubine, créatinine, glucose) ou exogènes (médicaments, drogues d'abus), sous forme de molécule mère ou de métabolite, de structure chimique apparentée ou complètement différente [87]. Ce potentiel de réactivité croisée dépend également de la technique utilisée et du seuil de positivité fixé par le constructeur. Les constructeurs testent classiquement la réactivité croisée d'un grand nombre de composés endogènes et exogènes usuels, mais de nouvelles réactions croisées sont régulièrement décrites dans la littérature [88, 89].

À côté de ces faux-positifs dus à des substances n'appartenant pas à la famille recherchée, des réactivités croisées peuvent induire des erreurs d'interprétation dans le dépistage d'une conduite toxicophile. C'est notamment le cas avec les opiacés pour lesquels un test urinaire positif peut être consécutif à une prise de médicament à base de codéine [90], à une ingestion de grains de pavots une heure avant le prélèvement [91, 92].

Tableau 14 : Vue d'ensemble des substances actives qui peuvent provoquer des résultats faussement positifs dans le cadre d'un test rapide d'urine (à partir de [93]).

Test urinaire de dépistage rapide	Résultats faussement positifs possibles en raison de
Amphétamine (Amphétamine ou méthamphétamine)	Amantadine, bupropion, chlorpromazine, cyclohexylamine (métabolite du cyclamate), désipramine, éphédrine, fluoxétine, labétalol, mébévérine, méthylphénidate, phényléphrine, phénylpropanolamine, prométhazine, pseudoéphédrine, ranitidine, sélégiline, thioridazine, trazodone, trimipramine
Barbituriques	Ibuprofène, naproxène
Benzodiazépine	Sertraline
Buprénorphine	Chloroquine, dihydrocodéine, tramadol
LSD	Ambroxol, sertraline, fentanyl
Méthadone	Clomipramine, chlorpromazine, diphénhydramine, doxylamine, quétiapine, thioridazine, vérapamil
Opiacés	Dextrométhorphan, doxépine, fluoroquinolones (ofloxacine, lévofloxacine), quinine, phénothiazine, rifampicine
Phéncyclidine	Dextrométhorphan, diphénhydramine, doxylamine, ibuprofène, imipramine, kétamine, thioridazine, tramadol, venlafaxine
Tétrahydrocannabinol	Dronabinol, éfavirenz, ibuprofène, naproxène, pantoprazole, tolmétine
Antidépresseurs tricycliques	Carbamazépine, diphénhydramine, quétiapine

b) Méthodes de confirmation :

Il s'agit essentiellement de méthodes chromatographiques. En effet, en associant une séparation efficace à un système d'identification spécifique, ces techniques permettent de caractériser et de doser les drogues de la classe dépistée. Leur exécution est relativement laborieuse car elle nécessite un traitement préalable de l'échantillon urinaire : hydrolyse, extraction, dérivation.

Pour les stupéfiants (amphétamines, cannabis, cocaïne, opiacés, méthadone et son métabolite EDDP), la confirmation d'un dépistage urinaire positif par immuno-analyse se fera par chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS), dont dispose le laboratoire de l'HMIMV.

Les fenêtres de détection des 4 familles de stupéfiants dépendent :

- De la dose et de la voie d'administration ;
- De l'usage aigu ou chronique ;
- Des variations métaboliques ;
- Du seuil de détection de la méthode analytique.

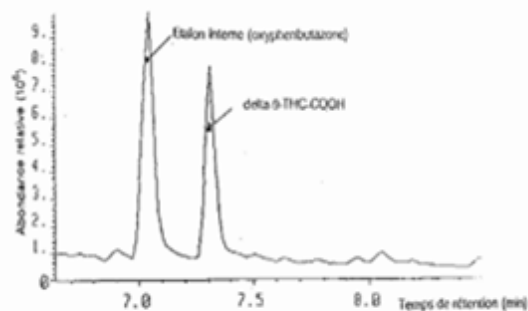
La présence d'un stupéfiant et de ses métabolites dans les échantillons recueillis correspond à une consommation récente. L'urine est le milieu de choix pour rechercher la consommation de SPA. La présence d'un composé dans la salive permet de conclure à la présence dans le sang. L'analyse segmentaire des cheveux devrait permettre d'établir un calendrier rétrospectif de consommation.

a) La chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC/MS)

La chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (CG/SM) est généralement considérée comme la méthode de référence [94, 95]. Cette technique représente l'outil le plus puissant pour l'identification des drogues dans les milieux biologiques en raison de sa grande spécificité.

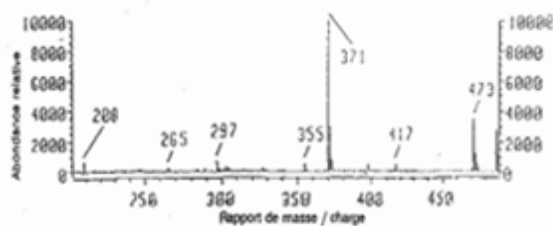
L'analyse proprement dite par CG/SM est précédée d'une étape de préparation de l'échantillon urinaire. Cette étape, longue et très faiblement automatisable, comporte plusieurs stades: hydrolyse de l'urine pour la recherche de certains métabolites, extraction, formation de dérivés volatils (dérivatisation) à l'aide de réactifs de silylation, constituant la plus grande part du savoir faire technique de l'analyste. Secondairement, la chromatographie et l'identification sont effectuées sur un ensemble chromatographe/fragmentomètre assisté par ordinateur.

L'identification repose sur la détection spécifique d'ions de haute masse de la substance à analyser. La recherche de l'identité des ions spécifiques obtenus s'effectue par comparaison avec une bibliothèque de référence en mémoire dans l'ordinateur. Des exemples sont illustrés par les figures **22** et **23**.

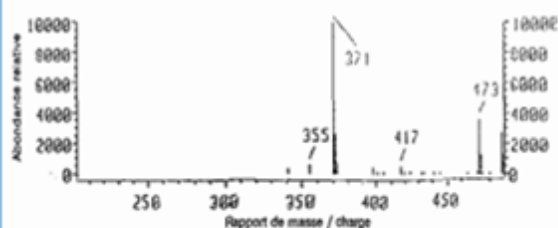


a

- Spectre de l'échantillon :

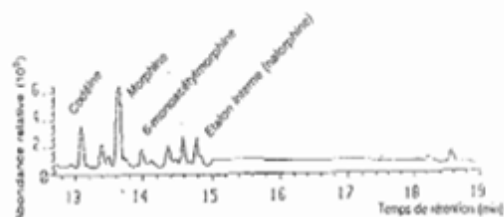


- Spectre de référence du delta-9-THC-COOH



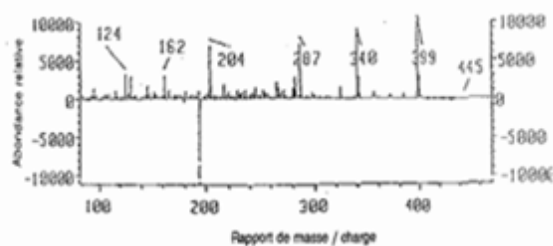
b

Fig 22 Recherche de cannabis par CG/SM. a. Chromatographie gazeuse; **b.** Fragmentométrie. Le spectre de l'échantillon comporte tous les ions caractéristiques (ions 355, 371, 417, 473) de l'acide delta-9-THC carboxylique, métabolite urinaire principal du cannabis.

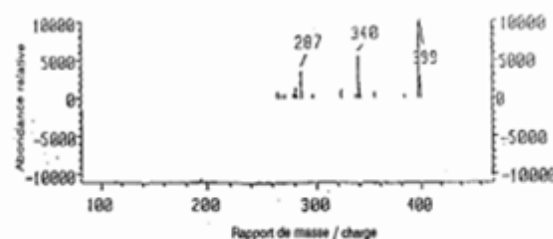


a

- Spectre de l'échantillon :



- Spectre de référence :



b

Fig 23 Recherche d'opiacés (CG/SM). a. Chromatographie gazeuse; **b.** Fragmentométrie : recherche de 6-monoacétylmorphine. Le spectre de l'échantillon comporte tous les ions caractéristiques (ions 287, 340, 399) de la 6-monoacétylmorphine, indiquant de manière certaine la prise d'héroïne.

L'identification du D-9-THC- COOH, de la benzoylecgonine et de l'amphétamine ou de la metamphétamine constituent sans ambiguïté des preuves de la consommation des drogues correspondantes (cannabis, cocaïne, amphétamines). En revanche, l'identification de dérivés et métabolites morphiniques dans les urines pose parfois de délicats problèmes d'interprétation quant à l'origine illicite ou thérapeutique de ces produits [95].

b) La chromatographie liquide haute performance (HPLC)

L'HPLC est une technique chromatographique puissante. Couplée à un détecteur UV à barrettes de diodes (DAD), elle est appliquée à l'identification de très nombreux toxiques (médicaments ou drogues). Leur identification est basée à la fois sur le temps de rétention chromatographique et le spectre UV des produits [96]. La plupart des systèmes existants sont développés par les biologistes qui créent eux-mêmes leur bibliothèque de spectres. La société Bio-Rad propose un système clé en main : Remedi, qui regroupe en un seul automate, les étapes d'extraction, la phase analytique et le traitement du signal grâce à une bibliothèque informatisée de spectres. Un Logiciel pilote l'ensemble et gère les performances de l'appareil. Le système Remedi ne permet pas l'identification de certains toxiques tels que le cannabis.

Le développement de ces deux technologies a été facilité par l'informatisation des systèmes qui permet à la fois la gestion analytique et l'exploitation des données spectrales grâce aux bibliothèques informatisées. Cependant dans les deux cas, il n'existe pas de protocole dit "de référence" pour la confirmation des drogues dans les urines.

Plus récemment, de nouvelles techniques ont été proposées pour l'identification des drogues dans les milieux biologiques.

c) L'électrophorèse capillaire (EC) :

Cette technique utilise des capillaires en silice d'une longueur de 25 à 100 cm et d'un diamètre interne de l'ordre de 50 μ m. Les potentiels appliqués pendant l'électrophorèse varient généralement de 15 à 20 kV. Après injection de l'échantillon dans le capillaire, les analytes migrent sous l'influence du champ électrique au sein d'un tampon à un pH approprié. La mise en évidence des analytes est réalisée à l'aide d'un détecteur UV. Par rapport à l'HPLC, l'EC permet une cadence d'analyse plus élevée, sans fournir une meilleure sensibilité.

d) La chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC/MS) :

De nombreuses équipes s'intéressent à cette association d'une technique chromatographique d'application très large avec une détection spécifique comme la spectrométrie de masse. Le problème analytique réside au niveau de l'interfaçage des deux systèmes, sur le plan des débits et des pressions, comme sur celui du mode de recueil des analytes dans la phase mobile en sortie du chromatographe incompatible avec la source du spectromètre. On s'oriente vers des techniques d'ionisation de type "electrospray" (ionisation en phase liquide) ou APCI (ionisation en phase vapeur).

e) La spectrométrie par mobilité d'ions (SMI)

Dans cette technique, l'échantillon est directement introduit dans le spectromètre, sur un filtre de téflon. Les analytes absorbés sont libérés par la chaleur puis véhiculés par de l'air dans la chambre d'ionisation, ils sont ionisés par des électrons générés par une source ^{63}Ni . Les ions formés traversent une chambre d'accélération jusqu'à un collecteur ; leur mobilité est fonction de leur taille. Le courant de sortie du collecteur mesuré pendant 22 ms traduit l'impact des ions sur l'électrode. Il est enregistré sous la forme d'un spectre caractéristique de la molécule ionisée. Cette méthode, destinée aux services de douanes et de police, a été mise au point pour la recherche des stupéfiants et des explosifs et commercialisé sous la forme d'un système : **I'onscan**. Des études sont actuellement en cours pour son application à l'analyse des drogues dans les milieux biologiques.

L'ensemble des techniques décrites ont été développées pour l'analyse urinaire. La plupart d'entre elles ont fait l'objet d'adaptation à d'autres milieux : sang, cheveux, salive, liquide gastrique, bile, etc.

La mise en œuvre et le développement de ces méthodes nécessitent que soient élaborés des protocoles opératoires standardisés. La participation à un programme de contrôle de qualité permet de valider les résultats obtenus par ces techniques.

III. Etape post-analytique :

La découverte d'une consommation de drogues illicites est l'issue d'une procédure de dépistage lourde de conséquence sur le plan individuel, social et légal. Le poids d'un tel résultat impose de pouvoir justifier du bon déroulement de chaque étape, depuis la prise en charge du prélèvement jusqu'au résultat final. Ce besoin de justification impose la mise en place de procédures techniques et logistiques d'une grande rigueur.

En pratique, deux ou trois flacons distincts sont recommandés afin de pouvoir faire l'analyse de dépistage sur un premier tube, l'analyse de confirmation sur un second tube. Le troisième étant conservé par le médecin pour une éventuelle contre-expertise.

La présence d'un stupéfiant et de ses métabolites dans les échantillons recueillis correspond à une consommation récente. Pour chaque famille, un seuil de positivité (ou de décision, ou cut-off) découpe la plage des résultats en deux parties : positif au-dessus du cut-off, négatif en dessous. Pouvant varier selon les méthodes d'analyse utilisées, le seuil de décision doit être précisé par le laboratoire réalisant le dépistage. Il ne s'agit pas d'un seuil d'aptitude mais de positivité ou négativité analytique. La relation dose-effet n'est pas documentée pour les 4 familles de stupéfiants (cannabis, cocaïne, opiacés et amphétamines).

Les échantillons positifs doivent être conservés dans un congélateur à -20°C, ce congélateur étant fermé à clés et les clés détenues, au laboratoire, par le responsable analytique de ces paramètres.

Si un échantillon de contrôle est conservé pour contre-expertise par le médecin prescripteur, les mêmes précautions doivent être prises à son niveau.

Les résultats sont remis personnellement (en main propre ou sous pli cacheté) au médecin prescripteur.

Les données archivées sur informatique ne sont accessibles que par un code d'accès personnalisé réservé aux responsables analytiques de ces dosages.

Les laboratoires accrédités doivent être capables de démontrer que l'étalonnage de leur équipement critique et par voie de conséquence les résultats des mesures issus de leurs analyseurs (technique de dosage) sont traçables au système international d'unités (SI). Quand une telle traçabilité n'est pas possible techniquement le laboratoire doit utiliser des matériaux de référence certifiés.

Dans le *Guide de bonne exécution des analyses de biologie médicale* (GBEA), le terme de traçabilité n'est pas retrouvé, mais il est implicitement lié à la notion de «*transférabilité*»: qualité d'un procédé analytique permettant à celui-ci d'être utilisé dans un grand nombre de laboratoires ; qualité d'un résultat analytique permettant de comparer celui-ci avec ceux obtenus dans d'autres laboratoires.

La traçabilité peut être assurée de deux manières :

- Le laboratoire réalise lui-même la vérification ou l'étalonnage de ses moyens de mesure ou d'analyse. Les dispositions prises par le laboratoire seront vérifiées par les auditeurs.
- Le laboratoire sous-traite la vérification ou l'étalonnage de ses moyens à un laboratoire accrédité pour ses activités d'étalonnage et de vérification par le COFRAC ou par un organisme signataire de l'accord multilatéral EA [97].

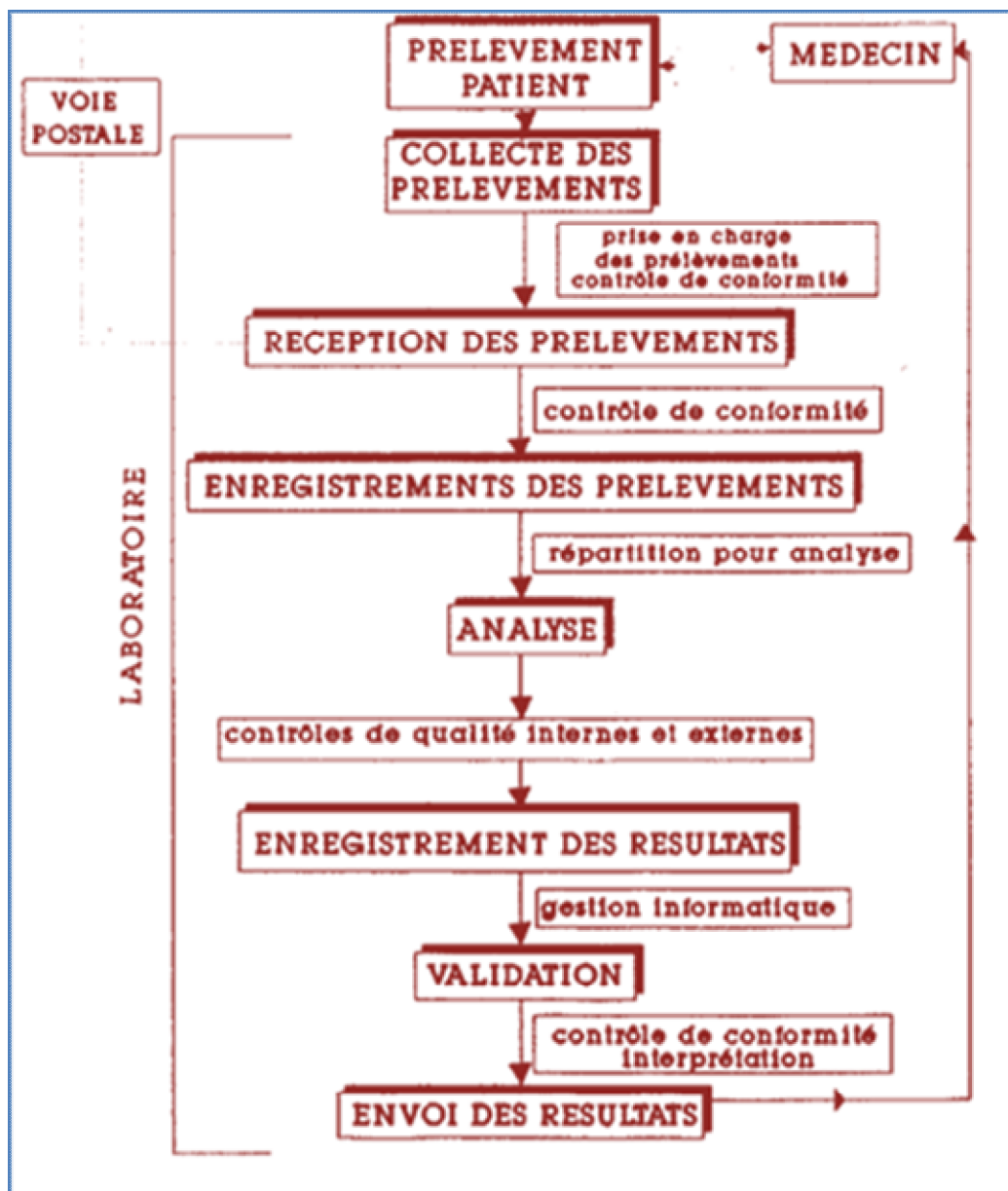


Figure 24 : Chaine de qualité dans l'approche analytique de la toxicomanie [98].



Discussion

IV. DISCUSSION :

IMPACT SUR L'EXPERTISE

Avant de développer l'effet et l'impact des conduites addictives sur la sécurité des vols et sur l'expertise aéronautique, nous allons revenir sur le système de l'expertise aéronautique de notre pays.

I. Organisation de l'expertise médicale du personnel navigant :

1. Objectifs de la réglementation en aéronautique [99]:

Toute l'organisation et la mise en œuvre de l'aviation repose sur un objectif fondamental : **LA SECURITE**, c'est-à-dire la prévention des accidents aériens et donc la protection des personnes transportées, des personnes et des biens au sol.

LA SECURITE AERIENNE repose sur deux exigences :

- **La sûreté et la fiabilité du matériel**, depuis l'aéronef lui-même, ses équipements, jusqu'aux équipements au sol impliqués dans la sécurité, comme les aéroports et les moyens radioélectriques d'aide à la navigation.

- **La compétence et la fiabilité des opérateurs**, du pilote aux autres membres de l'équipage de conduite, jusqu'aux divers personnels au sol concernés.

La sûreté et la fiabilité du matériel est le fruit d'une longue chaîne qui commence dans le bureau d'étude du constructeur et aboutit aux mains de l'exploitant et qui représente un travail continu et toujours remis en question. Schématiquement, on peut les résumer par ces deux mots-clés :

- **Certification initiale,**

- **Contrôle périodique.**

La compétence et la fiabilité des opérateurs comportent deux volets :

- **Le savoir-faire** : c'est l'aboutissement d'une formation technique initiale, ensuite entretenue et améliorée.

- **Le pouvoir-faire** : c'est précisément la capacité d'un individu à acquérir et conserver le savoir-faire. En mettant à part les capacités proprement intellectuelles ou psychotechniques, ce domaine du pouvoir-faire est celui de la médecine Aéronautique, qui doit statuer sur **l'aptitude médico-psychologique** du candidat.

On peut faire le parallèle entre le suivi technique d'un avion, certifié initialement puis contrôlé périodiquement et le pilote dont le médecin va examiner le « pouvoir-faire » :

- L'examen médical initial, encore appelé « **visite d'admission** » se situe avant même l'acquisition de la compétence technique.

- Les examens périodiques révisionnels ou « **visites révisionnelles** » s'échelonnent tout au long de la carrière du pilote. La périodicité est imposée par des textes réglementaires et elle est en fonction de la spécialité du navigant.

2) Applications :

1. L'OACI :

Avec le développement du transport aérien dans les années qui ont précédé et durant la seconde guerre mondiale, s'est imposée la nécessité de réglementations internationales visant à une homogénéité des pratiques dans

tous les domaines aéronautiques. C'est ainsi qu'est née en 1944, à l'initiative des Etats Unis d'Amérique, l'ORGANISATION de l'AVIATION CIVILE INTERNATIONALE (OACI) et que fut signée la même année la « Convention de CHICAGO », qui entra en application en 1947.

55 états contractants signèrent à l'époque cette convention. Ils sont aujourd'hui 182, c'est-à-dire la quasi-totalité des nations du monde.

L'annexe 1 de la Convention de Chicago concerne les licences des personnels. Elle comporte une partie médicale relative à l'aptitude du personnel navigant. Les prescriptions de l'OACI ont deux niveaux :

- **Les normes** : une norme est une spécification portant sur les caractéristiques physiques, la configuration, le matériel, les performances, le personnel et les procédures, dont l'application uniforme est reconnue nécessaire à la sécurité ou à la régularité de la navigation aérienne internationale et à laquelle les Etats contractants se conforment.

- **Les pratiques recommandées** : c'est une spécification portant sur les mêmes domaines dont l'application uniforme est reconnue souhaitable dans l'intérêt de la sécurité, de la régularité ou de l'efficacité de la navigation aérienne internationale et à laquelle les Etats contractants s'efforceront de se conformer.

2. Les réglementations européennes : JAR/FCL :

La mise en application de traités européens a conduit les autorités aéronautiques des pays partenaires, appelées « J.A.A » (Joint Aviation Authorities) à harmoniser les réglementations pour n'en faire qu'une.

Ce sont les « JAR » (Joint Aviation Requirements). Le versant médical constitue la partie 3 des textes relatifs aux licences du Personnel Navigant (light Crew Licensing, FCL). Ces textes ont pour base les normes et les recommandations de l'OACI.

3) Les textes réglementaires nationaux :

Chaque pays promulgue ses propres lois, sous la signature de l'autorité qui a sous sa tutelle l'Aviation Civile.

Au Maroc, c'est la Direction de l'Aviation Civile (DAC) du ministère de l'équipement et des transports qui a cette mission, quant à l'aviation militaire elle est sous la tutelle de l'EMG/FAR.

Les normes d'aptitude médicale sont régies actuellement par l'arrêté ministériel N° 1209-09 du 17 Joumada 1430 (13 Mai 2009) pour les civils et par la NDS N° 433/EMG/ISS/2 du 15.11.93 pour les militaires.

4) Le personnel navigant au Maroc :

a. PN militaire :

Comprend :

- Les pilotes de chasse (PC), de transport (PT), d'hélicoptères (PH), d'avion (PA), d'ULM et de drone (PVPD).
- Les mécaniciens navigants (MN), les navigateurs (NAV), les hôtesse de l'air (HA), les agents de sécurité cabine (ASC) et de photo aérienne.
- les contrôleurs de la circulation aérienne (CLA) et de défense aérienne territoriale (DAT).

- Les normes d'aptitude médicale auxquelles doivent satisfaire les candidats aux emplois du PN ou les membres du PN, sont réparties en quatre « standards »:
- les standards d'aptitude générale « aviation » n° 1 et 2 (SGA/1, SGA/2);
- les standards d'acuité visuelle « aviation » n° 1, 2, 3, 4 et 5 (SVA/1, SVA/2, SVA/3, SVA/4, SVA/5);
- Les standards de perception des couleurs « aviation » n° 1 et 2 (SCA/1, SCA/2);
- Les standards d'audition « aviation » n° 1, 2 et 3 (SAA/1, SAA/2, SAA/3).

La combinaison des quatre standards constitue le profil « aviation ».

Il existe pour chaque spécialité aéronautique des standards d'aptitude médicale minimaux aussi bien en visite d'admission qu'en visite révisionnelle [102].

Par exemple pour le pilote de chasse, le profil minimum requis lors de la visite d'admission est SGA1A, SVA2, SCA1, SAA1.

b. PN civil :

Dans l'aviation civile, le certificat médical attestant des conditions d'aptitude physique et mentale du personnel aéronautique est classé en catégories correspondant au titre aéronautique concerné, comme suit

- **Classe 1** : certificat médical des pilotes professionnels, pilotes de ligne, mécaniciens navigants et navigateurs ;

- **Classe 2** : certificat médical des pilotes privés, pilotes de planeur, pilote de ballon et d'ULM ;
- **Classe 3** : certificat médical des contrôleurs de la circulation aérienne ;
- **Classe 4** : certificat médical des personnels navigant de cabine (PNC).

1. Le Personnel Navigant Technique :

C'est l'équipage de conduite. Il convient d'en définir deux variétés :

- Les PNT professionnels : ce sont les pilotes professionnels (PP), pilotes de ligne (PL).
- Les PNT non professionnels : ce sont les pilotes privés (avion, planeur, ballon libre) qui payent pour voler, à la différence des professionnels qui sont payés pour voler.
- Qu'il soit professionnel ou privé, un navigant doit être en possession d'un brevet et d'une licence en état de validité.
- Un BREVET est un diplôme sanctionnant des connaissances et des capacités acquises. Il est définitivement acquis à son titulaire.
- Une LICENCE est un titre conférant officiellement le droit, pour une période déterminée, au titulaire d'un brevet, d'exercer à bord d'un aéronef les fonctions correspondant à ce brevet.

Ainsi, tout pilote doit faire renouveler sa licence selon une certaine périodicité. Ce renouvellement par l'autorité de l'Aviation Civile repose :

- Sur la vérification du maintien de la compétence technique (le savoir faire) attestée par l'expérience récente chiffrée en heures de vol ou par un test en vol,
- Sur la vérification du maintien de l'aptitude physique et mentale (le pouvoir faire) par la visite médicale révisionnelle qui a lieu :
 - A. pour les pilotes professionnels des aéronefs exploités en **multipilote** : tous les ans jusqu'à 60 ans, au-delà, la visite périodique est programmée tous les 6mois.
 - B. pour les pilotes professionnels des aéronefs exploités en **monopilote** : tous les ans jusqu'à 40 ans, au-delà, la visite périodique est programmée tous les 6mois.
 - C. pour les pilotes privés: tous les 2 ans jusqu'à 40 ans, au-delà, la visite périodique est programmée tous les ans.

2. Le Personnel Navigant Commercial :

C'est le personnel de cabine, représenté par les hôtesses de l'air et les stewards, chargé du confort et de la sécurité des passagers.

Au Maroc, le PNC doit être titulaire de Certificat de Sécurité Sauvetage (CSS) et doit subir un examen médical d'aptitude lors de l'admission et lors du renouvellement de leur licence tous les deux ans avant 40 ans et chaque année après.

3. Le contrôleur de la circulation aérienne :

Le contrôleur de la circulation aérienne dirige et surveille le flux du trafic aérien dans un espace donné ainsi que tout mouvement sur les pistes. Il assure la fluidité du trafic, la sécurité du décollage, du vol et de l'atterrissage des avions, à l'aide de radars et de radiotéléphones, dans le strict respect des normes établies.

5) Les Normes d'aptitude physique et mentale :

Pour le médecin chargé de l'expertise d'aptitude du personnel navigant, l'approche consiste à chercher les réponses à trois questions, « OUI » à la première, « NON » aux deux suivantes.

QUESTION 1: *le candidat possède-t-il les capacités fonctionnelles requises pour acquérir et exercer la compétence attendue, en toutes circonstances, y compris sous l'effet des contraintes du vol et en situation critique ?*

Les capacités fonctionnelles couvrent :

- Les fonctions sensorielles de saisie de l'information (fonction visuelle, audition...) relativement faciles à évaluer car quantifiables et chiffrables,
- Les fonctions centrales cérébrales qui sont certainement les plus difficiles à analyser,
- Les fonctions d'exécution motrice.

QUESTION 2: *le candidat possède-t-il une affection patente ou latente, une anomalie congénitale ou acquise, une séquelle ... un trait pathologique qui soit susceptible :*

- *De compromettre la sécurité de manœuvre de l'aéronef ?*
- *De provoquer ou de se manifester par une crise aigüe invalidante ?*

En médecine aéronautique, une telle situation est appelée « **INCAPACITE SUBITE EN VOL** ». Elle peut être spontanée, liée à l'histoire naturelle de la maladie ou favorisée voire déclenchée par les contraintes de vol.

On conçoit l'importance que revêt cette notion d'incapacité brutale vis-à-vis de la sécurité aérienne. Elle peut revêtir toutes sortes de formes. On imagine en premier lieu le pilote s'effondrant sur les commandes, sans connaissance ou victime d'une crise d'épilepsie. Ce sont des cas extrêmes rarissimes mais une infinité de scénarios sont possibles, tels une violente crise douloureuse, un malaise ou une lipothymie.

Pour le médecin examinateur et l'expert, cette possibilité d'une incapacité subite en vol est la préoccupation essentielle qui va conditionner sa décision d'aptitude.

QUESTION 3: *le candidat est-t-il porteur d'un quelconque trait pathologique qui pourrait être aggravé par les contraintes liées au vol ou à la profession aéronautique ?*

Contrairement aux deux premières, cette question ne concerne pas directement la sécurité des vols, mais la protection de la santé du navigant.

Il est en effet de la responsabilité du médecin examinateur de ne pas laisser s'engager le candidat dans une carrière aéronautique ou de poursuivre, au risque de voir l'affection dont il est porteur évoluer ou se compliquer sous l'effet des facteurs aéronautiques. Outre le préjudice personnel, s'ajoute la potentialité d'aboutir en cours de carrière à une situation d'inaptitude et donc de perte

d'emploi. Recruter à l'admission un candidat avec cette perspective d'une inaptitude prévisible à plus ou moins long terme soulève un problème économique car la formation d'un navigant est longue et coûteuse.

On conçoit que les réponses à ces trois questions placent le médecin chargé de l'expertise d'aptitude devant une très lourde responsabilité pour finalement prononcer une décision : **APTE** ou **INAPTE**.

Les normes d'aptitude qui sont contenues dans les textes réglementaires ne peuvent à l'évidence envisager chaque situation particulière. Quand la décision repose sur une réponse binaire « OUI-NON » ou sur des grandeurs quantifiables avec des seuils (acuité visuelle, audition) la tâche de l'expert est simple : par exemple, un traitement anticoagulant ou un diabète type 1 entraînent l'inaptitude, aucune discussion n'est ouverte.

Mais pour le reste, le médecin expert doit asseoir sa décision sur une appréciation, étayée par un faisceau d'arguments éclairé par tous les examens complémentaires nécessaires, en se conformant aux textes et à une jurisprudence de leur application.

Lorsqu'une décision d'inaptitude est prononcée, le candidat peut, s'il la conteste, faire appel à la structure de recours que constitue le Comité d'Experts en Médecine Aéronautique (CEMA) pour solliciter un réexamen de son dossier et obtenir une aptitude par dérogation aux normes.

Si le CEMA confirme une inaptitude survenue chez un navigant en cours de carrière, celui-ci, s'il n'y a aucune espérance de retrouver l'aptitude, peut alors solliciter du même comité une décision d'inaptitude définitive, qui clôt sa carrière.

6) Organisation médico-administrative :

1. Les centres médicaux agréés :

Les navigants professionnels auxquels s'appliquent les normes classe1 sont examinés dans des centres appelés :

CEMPN « Centre d'Expertise Médicale du Personnel Navigant »

Au Maroc, il existe deux centres agréés, le CIAM : centre privé à Casablanca qui ne fait que l'expertise civil et le CEMPN de Rabat, implanté à l'hôpital militaire, il est dirigé par les médecins militaires experts en médecine aéronautique. Il reçoit aussi bien le personnel navigant civil que militaire. Son organisation lui permet d'assurer un fonctionnement autonome et indépendant.

Le CEMPN est organisé en trois parties :

I. Gestion administrative et financière qui comprend les unités de :

- Programmation
- Enregistrement et exploitation
- Archives

II. Expertise médicale qui comporte :

- Expertise médecine générale
- Expertise ophtalmologique
- Expertise ORL,

III. Explorations fonctionnelles :

- (Biologie, neurophysiologie, cardiologie, EFR, et radiologie)

2. Les médecins examinateurs :

Les médecins examinateurs sont désignés, à leur demande par le directeur de l'aéronautique civile après avis du comité d'experts en médecine aéronautique, parmi les médecins qualifiés en médecine aéronautique justifiant d'une expérience pratique des conditions dans lesquelles le personnel navigant exerce ses fonctions à bord des aéronefs. La période de validité de l'agrément est de trois ans renouvelables.

3. L'instance de recours :

Lorsqu'une inaptitude est prononcée par le CEMPN ou par un médecin agréé, le candidat peut demander une aptitude par dérogation aux normes médicales au Comité d'Expert en Médecine Aéronautique s'il s'agit d'un personnel navigant civil (CEMA).

Pour les militaires, l'instance de recours est représentée par La Commission de Dérogation des Forces Royales Air (CD/FRA).

Lorsque la dérogation est accordée, elle peut être assortie de restrictions.

Après ce bref rappel du système d'expertise aéronautique nous allons aborder l'aspect sécuritaire et d'aptitude face à ce fléau des conduites addictives.

II. Addiction et sécurité des vols :

➤ Faits divers relatifs à la consommation de substances psychoactives :

Lundi 30 juillet 2012, une pilote de la compagnie australienne QANTAS qui s'apprêtait à faire décoller un Boeing 767 a reçu l'ordre de faire demi-tour pour subir un test d'alcoolémie. Les autorités de l'aéroport de Sydney avaient été alertées par le personnel de cabine inquiet du comportement de cette pilote. Ce test s'est révélé positif [100]. Ce fait divers récent soulève d'emblée un coin du « voile pudique » jeté sur la question des consommations de substances psychoactives (ici l'alcool) lors de la conduite d'aéronefs.

Le 6 février 2012, un pilote de la compagnie indonésienne Lion Air est contrôlé peu avant son décollage en possession de Crystal Méthamphétamine et en ayant consommé. Il s'agit du 4ème pilote cette compagnie arrêté en quelques mois pour ce motif [101].

La prise de conscience de la problématique des addictions dans le monde du travail est relativement récente. Si la réalité des risques induits par l'alcool est connue, celle des usages d'autres substances psychoactives est longtemps restée dans l'ombre.

Il ne faut pas pour autant oublier que si les personnels navigants sont issus de la population générale, ils ne sont pas pour autant représentatif de celle-ci. Ils constituent une population professionnelle très sélectionnée, surveillée. Une autre caractéristique importante est le lien au vol. Pour certains, on retrouve une recherche parfois compulsive de sensations. Or, de tels comportements peuvent être associés aux consommations de substances psychoactives [102].

L'usage de ces substances par un pilote, entraînerait un degré d'incapacité fonctionnelle susceptible de compromettre la sécurité d'un aéronef ou d'empêcher le navigant d'exercer ses fonctions avec sécurité et donc provoquer une incapacité subite ou subtile en vol.

Malgré la grande diversité des effets pharmacologiques possibles, on peut définir les plus importants et les plus courants du point de vue de la sécurité aérienne.

▪ Effets dépresseurs du système nerveux central :

Il est évident que toute dépression du système nerveux central rend un pilote inapte à exercer ses fonctions. Il est superflu de démontrer l'importance de l'agilité mentale et de la clarté d'esprit. On peut affirmer catégoriquement que l'emploi de substances psychoactives exclut l'exercice des fonctions de pilote jusqu'à ce qu'un délai suffisant se soit écoulé après la dernière prise, pour garantir que le métabolisme de la substance en question ait atteint un niveau acceptable. Le même principe s'applique aux contrôleurs de la circulation aérienne, dont le rôle dans la sécurité aérienne revêt aussi une importance capitale [103].

▪ Effets sur le système neuro-végétatif (ou autonome) :

Étant donné que le système neuro-végétatif (dit encore involontaire ou autonome) commande pratiquement toutes les fonctions de l'organisme, à l'exception des muscles squelettiques, qui sont volontaires, il faut s'attendre à ce que les « substances agissant sur le système nerveux autonome » aient une série d'effets complexes. La stimulation des éléments orthosympathiques (dorsaux-lombaires, sympathico-adrénergiques ou adrénérergiques) du système neuro-végétatif peut provoquer les réactions suivantes : tachycardie, augmentation du

débit cardiaque, mydriase, diminution de la sensation de fatigue, élévation de la glycémie et de la température du corps, vasoconstrictions périphériques et réaction générale de l'organisme qui cherche à surmonter le stress.

Les réactions du système neuro-végétatif parasympathique (cholinergiques ou crânio-sacrales) ont plutôt tendance à induire bradycardie, chute de la tension artérielle et du débit cardiaque, myosis, augmentation de l'activité gastro-intestinale, vasodilatation périphérique et contractions des sphincters de la vessie et du rectum. La prédominance de l'un de ces deux systèmes autonomes peut être provoquée soit par stimulation directe du système en cause, soit par inhibition de l'autre. La réaction du système nerveux sympathique est indispensable pendant les périodes de stress ou les situations critiques.

Il faut rappeler ainsi que les substances ayant des actions sympathomimétiques, qui pourraient sembler utiles pour produire un état de vigilance et d'efficacité et permettre de surmonter plus facilement la fatigue, sont déconseillés aux navigants car susceptibles de provoquer en contre partie agitation, nervosité, tremblements, tachycardie, irritabilité et altération du jugement.

En résumé, toute substance susceptible de gravement compromettre l'activité mentale, la vigilance, la vision, la coordination, le jugement, etc. devrait être proscrit pour tout le personnel exerçant des fonctions critiques pour la sécurité.

Cependant, l'incompatibilité absolue DROGUES - PILOTAGE est la conséquence non seulement des effets pharmacologiques des drogues mais aussi des troubles psychologiques ou, a fortiori psychiatriques ayant prédisposé à leur utilisation.

Le tableau suivant, schématise les effets recherchés par l'utilisateur d'une substance psychoactive ainsi que les effets délétères liés à la consommation de cette substance.

Tableau 15 : effets recherchés par l'utilisateur/ effets négatifs d'une substance psychoactive

	Effets recherchés par l'utilisateur	Effets négatifs
Cannabis	- Sensation de bien-être ou état euphorique : risque d'évaluation insuffisante du danger par excès de confiance en soi - Levée des inhibitions sociales : risque de comportements relationnels non adaptés - Hyperactivation sensorielle : principalement visuelle et / ou auditive - "Déconnexion" avec la réalité : principalement à type de ralentissement du temps	- Diminution de la vigilance et de la mémoire - Lenteur et/ou imprécision des réponses décisionnelles - Perturbation du jugement - Troubles du comportement : principalement de type délirant - Troubles visuels : diminution de l'acuité visuelle - augmentation de la sensibilité à l'éblouissement - perturbation de la vision des couleurs - Hallucinations sensorielles : principalement visuelles et/ou auditives - Plus rarement : état confusionnel - troubles de la coordination motrice
Cocaïne, Ecstasy et Héroïne	- Etat euphorique - Levée des inhibitions sociales - Hyperactivité sensorielle - Hyperactivité psycho-motrice	- vigilance et mémoire diminuées - perturbation du jugement - anxiété - état confusionnel - hallucinations sensorielles - troubles du comportement - état dépressif (en fin d'effets) - agressivité (en fin d'effets)

L'incapacité d'un pilote due à l'usage de substances psychoactives a parfois entraîné des accidents d'aviation.

III. Normes d'aptitude aéronautique :

Plusieurs textes encadrent aujourd'hui l'aptitude médicale des personnels navigants aussi bien à l'échelle nationale qu'à l'échelle internationale. Certaines catégories peuvent relever parfois de plusieurs législations, les pilotes militaires notamment puisqu'ils tendent à disposer de licences professionnelles civiles associées à leurs brevets.

De façon synthétique, le personnel navigant est soumis à des normes médicales d'aptitude assez strictes. Les premières normes sont apparues dès le début de l'aéronautique, à la fin de la première guerre mondiale car on constata alors que la majorité des accidents aériens furent alors associés à une défaillance humaine (en 1916, les britanniques rapportaient que sur 100 aviateurs tués, 3 seulement l'étaient du fait de l'ennemi [104]. C'est donc au nom de la sécurité des vols que ces premières normes d'aptitude voient le jour. Depuis les textes évoluent régulièrement afin de s'adapter aux connaissances médicales, aux évolutions thérapeutiques et techniques mais également en prenant en compte les évolutions de la société.

Lors de la visite d'aptitude le médecin expert va confronter les données de son examen clinique aux textes réglementaires et décide alors de délivrer une aptitude ou non à voler.

1) Texte du code de l'Organisation de l'aviation civile internationale (OACI) relatif à la consommation de SPA :

Dans les annexes du code de l'aviation civile [105] concernant la consommation de substance psychoactives, il est rappelé que « Les personnes qui assurent des fonctions critiques pour la sécurité de l'aviation n'exercent pas ces fonctions si elles se trouvent sous l'influence de quelque substance

psychoactive que ce soit qui altère les performances humaines. Ces personnes ne se livrent à aucun usage de substances qui pose des problèmes (...) la liste des substances concernées est ainsi définie : Substances psychoactives : Alcool, opioïdes, cannabinoïdes, sédatifs et hypnotiques, cocaïne, autres psychostimulants, hallucinogènes et solvants volatils. Le café et le tabac sont exclus.

Il est également évoqué, toujours dans la partie annexe, ce que l'on définit comme un Usage de substances psychoactives qui pose des problèmes : Usage par du personnel aéronautique d'une ou de plusieurs substances psychoactives qui est tel :

- a. qu'il constitue un risque direct pour celui qui consomme ou qu'il compromet la vie, la santé ou le bien-être d'autrui ; *et/ou*
- b. qu'il engendre ou aggrave un problème ou trouble professionnel social, mental ou physique».

Ainsi ce texte rappelle les obligations faites aux personnels navigants. Il se base sur la haute responsabilisation de ces personnels et n'évoque d'aucune façon un recours à un éventuel dépistage.

Chapitre 14 du manuel de l'aéronautique civil :

Le Chapitre 6 de l'Annexe 1 stipule ce qui suit à propos de la prise de médicaments :

Conditions d'aptitude physique et mentale

Le candidat à l'obtention d'une attestation médicale d'une classe quelconque sera exempt :

b) de tout effet primaire ou secondaire de quelque médicament curatif ou préventif, d'ordonnance ou non, que ce soit ; qui entraînerait un degré d'incapacité fonctionnelle susceptible de compromettre la sécurité d'un aéronef ou d'empêcher le candidat d'exercer ses fonctions avec sécurité.

En outre, l'Annexe 2 — *Règles de l'air* — énonce la norme suivante :

■ Usage de substances psychoactives qui pose des problèmes :

Les personnes qui assurent des fonctions critiques pour la sécurité de l'aviation (personnel critique pour la sécurité) n'exerceront pas ces fonctions si elles se trouvent sous l'influence de quelque substance psychoactive que ce soit qui altère les performances humaines. Ces personnes ne se livreront à aucune forme d'usage de substances qui pose des problèmes.

2. Textes réglementaires relatifs à l'addiction chez le personnel navigant militaire (N.D.S. N°433/EMG/ISS/2 du 15.11.93 ; chapitre 8/sous-chapitre 8-3):

L'aptitude des PN militaires relève d'une instruction militaire qui aborde la question des consommations de substances psychoactives de façon précise. Ainsi lors de la visite d'admission initiale mais également tout au long de la carrière, le constat de « *tout signe d'intoxication chronique entraîne l'inaptitude, en particulier tout signe clinique d'éthylisme même si les examens de laboratoire restent sensiblement normaux.* »

C'est donc de façon annuelle lors de leurs visites au Centre d'Expertise Médicale du

Personnel Navigant (CEMPN) que les navigants militaires sont testés sur des prélèvements urinaires. Lors de la visite d'admission « *sont pratiqués systématiquement les examens de laboratoire suivants : - dans les urines : recherche qualitative de protéinurie, de glycosurie, d'hématurie, et dépistage urinaire de produits stupéfiants(cannabis, cocaïne, opiacés, amphétamines, benzodiazépines)* Par ailleurs à chaque visite révisionnelle, on effectuera dans les urines une recherche qualitative de protéinurie, de glycosurie, d'hématurie et un dépistage urinaire de produits stupéfiants de façon aléatoire où sur la demande de l'expert.» [106].

Ce dépistage s'intègre dans la démarche globale d'aptitude médicale et la recherche biologique est justifiée par le manque de sensibilité de l'examen clinique.

Parallèlement à ces dépistages que l'on peut qualifier de « médicaux » et réalisés dans un cadre d'expertise et d'aptitude, le commandement militaire peut tester de façon aléatoire toutes les catégories de ses personnels afin de s'assurer d'un maximum de sécurité lors de l'exécution de travaux dangereux.

Depuis quelques années, tous les candidats des différentes écoles militaires du Royaume subissent une expertise toxicologique au niveau du laboratoire de biochimie des différents hôpitaux militaires de rattachement.

3. Textes réglementaires relatifs à l'addiction chez le personnel navigant civil :

Les aptitudes des PN civils toutes classes confondues (1,2,3,4) sont régies par un arrêté du Ministre de l'Équipement et des Transports **N°1209-09 du 17 jourmada I 1430 (13 mai 2009)** relatif aux conditions d'aptitudes physique et

mentale du personnel aéronautique, à l'agrément des centres d'expertise en médecine aéronautique et à la désignation des médecins-examineurs.

En pratique, l'attitude actuelle, est basée sur un dépistage systématique lors de la visite d'admission initiale. Par contre, tout au long de leurs carrières professionnelles, les personnels navigants civils peuvent être testés à la demande du médecin expert ou de façon aléatoire.

a) Le Personnel Navigant Technique Classe 1 :

La question est incluse dans le volet psychiatrique de l'aptitude médicale au travers de deux articles. Le premier est **l'article 14 de la Section 3 relatif aux Conditions d'utilisation du certificat médical** qui rappelle que « *le titulaire d'un certificat médical doit s'abstenir d'exercer les privilèges de sa licence, des qualifications ou autorisations correspondantes dans les cas suivants :*

- s'il a pris un médicament prescrit ou non prescrit, y compris dans le cadre du traitement d'une maladie ou de troubles susceptible d'altérer ses capacités,

- s'il est conscient d'une diminution de ses capacités susceptibles de le rendre incapable d'exercer, en toute sécurité, lesdits privilèges ;

En cas de doute il doit prendre l'avis du chef d'un centre d'expertise en médecine aéronautique ou d'un médecin-examineur. »

Cependant, le deuxième article du **SOUS-ANNEXE 1-B, APPENDICES 10, CHAPITRE 4** consacré **aux conditions d'aptitude psychiatrique** attire l'attention du clinicien sur certains comportements notamment :

« La consommation abusive d'alcool, la prise de médicaments psychotropes ou de drogues, avec ou sans état de dépendance, sont causes d'inaptitude. Les médications et substances psychotropes comprennent les sédatifs et hypnotiques, les barbituriques, anxiolytiques, opiacés, les stimulants du système nerveux central tels que cocaïne, amphétamines et les sympathicomimétiques ayant une activité semblable, les hallucinogènes, la phencyclidine ou les arylcyclohexylamines ayant une action semblable, le cannabis, les produits inhalés et autres drogues ou substances psycho-actives. Une demande de dérogation peut cependant être examinée par le Comité après une période de deux ans pendant laquelle la sobriété ou l'absence d'usage de drogue sont prouvées. Le renouvellement plus précoce de l'aptitude par le Comité avec une limitation multipilote OML peut être envisagé après :

- a) un traitement en établissement spécialisé de quatre semaines au moins*
- b) une expertise par un psychiatre reconnu par le Comité ; et*
- c) une évaluation continue, comportant des examens sanguins et des comptes rendus fournis par l'environnement professionnel pendant une période de trois ans.*

La limitation multipilote OML peut être reconsidérée par le Comité, 18 mois après la date de renouvellement de l'aptitude ».

L'inaptitude professionnelle est donc la conséquence systématique d'un constat de consommation. Néanmoins la possibilité d'une réhabilitation professionnelle est envisageable au prix d'un parcours médical complexe et prolongé.

Cependant, ce texte se base uniquement sur le sens clinique du praticien examinateur et sur la qualité des déclarations des impétrants. C'est ici la démarche anglo-saxonne qui prévaut, basée sur la confiance complète dans la qualité des déclarations et sur la responsabilisation des intéressés en cas de mensonge (pouvant aller jusqu'à la perte d'aptitude). Malheureusement, il apparaît que la qualité des déclarations peut parfois être sujette à caution, des oublis pouvant survenir sur certains antécédents sont ainsi fréquents, volontaires ou non [107].

b) Les pilotes privés de Classe 2 (SOUS-ANNEXE 2 de l'arrêté ministériel : Normes d'aptitude médicale pour la délivrance d'un certificat médical de classe 2) :

La deuxième population évoluant dans le ciel national est celle des pilotes volant pour leur seul plaisir, à titre privé. A l'occasion de leurs visites médicales, il est rappelé que *«Le candidat ne doit présenter ni antécédents médicaux reconnus ni diagnostics cliniques qui révèlent :(...) un trouble mental ou comportemental dû à l'usage de substances psychotropes ; qui sont susceptibles de mettre le candidat dans l'impossibilité d'exercer avec sécurité les privilèges de la licence sollicitée ou détenue»*.

c) Les Contrôleurs Aériens de Classe 3 (chapitre V-2 de l'arrêté ministériel)

Aux côtés des personnels volants, on trouve, au sol des acteurs majeurs de la sécurité aérienne : les contrôleurs aériens. Le cœur du métier des fournisseurs de service de navigation aérienne est d'assurer la sécurité de la circulation dans un trafic toujours croissant et d'attentes toujours plus grandes du public en la matière [108]. En Europe, le trafic a triplé au cours des 25 dernières années et doublera au cours des 20 prochaines. La question de la sécurité est centrale. L'aptitude médicale des personnels y contribuant est donc réévaluée périodiquement.

Dans ce cadre, il est logique de s'inquiéter de l'usage de substances ayant des effets délétères sur la vigilance, la mémoire, la coordination et les fonctions de la vision et de l'audition.

L'aptitude psychiatrique et psychologique recherche donc « *l'utilisation de drogues ou d'autres substances psychotropes, ou abus d'alcool, avec ou sans dépendance. (...) L'abus d'alcool et l'usage de drogues ou autres substances psychotropes, avec ou sans dépendance, sont disqualifiant.*

d) Les Personnels Navigants Commerciaux classe 4 (SOUS-ANNEXE 4 de l'arrêté ministériel : Normes d'aptitude médicale pour la délivrance d'un certificat médical de classe 4):

A bord des avions commerciaux, la sécurité des personnes transportées est assurée par le Personnel Navigant de Cabine (PNC : hôtesses de l'air ou stewards). Ces personnels relèvent du **SOUS-ANNEXE 4 de l'arrêté ministériel** régissant leurs normes d'aptitude. La question des addictions apparaît une seule fois dans ce texte (**chapitre III**), dans le volet psychiatrique de l'aptitude, en rappelant que :

« Le candidat ne doit pas présenter d'antécédents médicaux avérés ni de signes cliniques de maladies ou de désordres psychiatriques aigus ou chroniques susceptibles d'interférer sur l'exercice en toute sécurité des privilèges du certificat de sécurité et sauvetage. Sont causes d'inaptitude :

- les psychoses, les états prépsychotiques et tous les antécédents de psychose et de troubles thymiques caractérisés ;*
- les troubles névrotiques, les états phobiques, les troubles somatoformes, les troubles anxieux invalidants, les troubles obsessionnels compulsifs ; les troubles graves de la personnalité ;*
- les antécédents suicidaires ou d'automutilation ;*
- les troubles des fonctions instinctives, avec retentissement sur la vie relationnelle : anorexie mentale, boulimie, troubles importants du sommeil ;*
- l'usage de drogues illicites, toute présence de substances illicites dans le sang ou les urines ;*
- l'usage ou l'abus de médicaments ou de toute autre substance psychotrope avec ou sans dépendance;*
- l'alcoolisme. »*

4) Résultats d'études précédentes :

La lecture des faits divers récents suffit à souligner les limites des mesures actuelles [103, 110]. L'étonnement que l'on peut ressentir doit nous renvoyer également aux problématiques des consommations dans tous les domaines professionnels à risque ou de sécurité. La place faite aux questions de conduites addictives reste réduite voire absente au sein des politiques globales des entreprises de transport aérien. Peu de travaux spécifiquement aéronautiques

existent pour étayer nos propos. Nous pouvons néanmoins citer trois catégories de travaux :

- Celui réalisé par le centre d'expertise médical du personnel navigant de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat intitulé l'épidémiologie des conduites toxicophiles chez le personnel de l'aéronautique civile au Maroc,
- -Ceux des centres français d'expertise du personnel navigant [111, 112, 113].
- Et également reprendre les résultats d'une grande étude épidémiologique militaire menée dans l'Armée de l'Air française.

a) L'épidémiologie des conduites toxicophiles chez le personnel de l'aéronautique civile au Maroc (janvier 2002 - mai 2009) [114]:

Ce travail se propose d'étudier l'importance des conduites addictives chez les différentes catégories du personnel de l'aéronautique civile qui est suivi par le CEMPN de Rabat. Il vise à définir la prévalence de ce phénomène dans le but de bien connaître la population suivie et de mettre en place les procédures de sensibilisation et de dissuasion qui pourraient être adoptées vis-à-vis de ces conduites.

C'est une étude prospective qui a débuté le 16 janvier 2002 et qui s'est poursuivie jusqu'au 18 mai 2009, elle a duré 7 ans et 5 mois et elle a été faite après concertation et accord des autorités et des employeurs qui ont accepté le principe et la démarche.

La recherche a concerné les cannabinoïdes, les opiacés, la cocaïne, les benzodiazépines et les amphétamines.

Le dépistage a été fait, sur les urines prélevées systématiquement chez tous les candidats et, de façon aléatoire, chez 5 à 10 personnes par jour en cours de carrière.

La technique utilisée pour faire l'analyse est la Fluorescence Polarization Immuno Assay (FPIA) sur l'automate (AXYM – ABBOTT) disponible au sein du laboratoire de Biochimie de l'HMIMV.

La phase pré analytique comme ce qu'on a détaillé précédemment est sous la responsabilité des techniciens de l'unité de biologie du CEMPV qui sont chargés du recueil des prélèvements et de la préparation des échantillons.

L'analyse et la validation des résultats sont sous la responsabilité du chef de service de biochimie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat. Quant à l'annonce des résultats, la gestion des cas positifs et la décision d'aptitude, elles sont sous la responsabilité du médecin chef du CEMPV.

La prévalence a été de 5,42% pour le cannabis, 1,51% pour les opiacés, 0,80% pour la cocaïne, 0,40% pour les benzodiazépines et 0,26% pour les amphétamines. La décision d'aptitude a été prononcée dans le PNC chez 08 candidats et une hôtesse de l'air. Pour les personnels techniques, un candidat classe 1 n'a pas été accepté et 2 pilotes ont été déclarés inaptes. Enfin, 36 dossiers ont été proposés pour dérogation.

 Points forts et points faibles de l'étude :

➤ **Points forts :**

- Première étude des conduites toxicophiles dans le milieu de l'aéronautique civile au Maroc ;

- Méthodologie rigoureuse avec échantillonnage aléatoire et même procédure tout au cours de cette étude ;
- Importance de l'échantillon et du nombre de tests réalisés.

➤ **Points faibles :**

• La confirmation des tests positifs (au dépistage) n'a pu être faite dans ce groupe. Néanmoins, nous avons pu avoir les aveux de tous les PN dépistés positivement après leur confrontation avec ces résultats.

L'étude s'inscrit dans le cadre de la sensibilisation et de la dissuasion en vue de faire face à ce problème qui n'a pas été jusqu'au là étudié dans le secteur de l'aéronautique civile au Maroc.

Tableau 16 : comparaison de l'étude du CEMPN de l'HMIMV rabat 2009 avec les données de la littérature.

	CEMPN (2009)	MAROC (1999)	FRANCE	SUISSE	USA	EGYPTE
CANNABIS %	5.42 %	7.40	0.2 (2002)	7,0 (1999)	11,0 (2002)	5,2 (1997)
OPIACÉS %	1.51 %	0.20	0,4 (1999)	0,6 (2000)	0,6 (2000)	#
BENZODIAZÉPINES	0.80 %	??	??	??	??	??
COCAÏNE %	0.40 %	0.01	0,3 (2002)	0,9 (2003)	2,5 (2002)	#
AMPHÉTAMINES %	0.26 %	0,03	0,2 (2002)	0,2 (1997)	1,4 (2002)	#

b) Expériences des CEMPN français :

Nous citons d'abord le travail d'Oliviez et al. [111], une étude rétrospective conduite au Centre Principal d'Expertise de Percy et reprenant l'ensemble des résultats des tests urinaires réalisés au cours de la période 1998-2007. Dans ce travail 52565 tests ont été réalisés. En cas de positivité, la confirmation a été

obtenue par la méthode de référence de chromatographie en phase gazeuse couplée à spectrométrie de masse. On retrouve ainsi pour la population militaire : 120 tests positifs au cannabis (0,3%) et 353 aux opiacés (0,9%). Aucun test n'est revenu positif à la cocaïne.

Aucun des sujets positifs aux opiacés n'a finalement été confirmé positif à l'héroïne. La répartition des cas positifs au cannabis, on retrouve 102 tests positifs lors des visites d'admission (1,12% des candidats) et 18 en visite révisionnelle (0,06%). Par contre au sein de la population civile testée uniquement en admission, on a retrouvé 151 positifs au cannabis

(1,12%), 4 à la cocaïne (0,03%) et 143 aux opiacés (aucun à l'héroïne).

Le second travail a été publié par l'équipe du centre d'expertise de Bordeaux [113]. Il s'agissait ici de reprendre les causes d'inaptitudes médicales suite à la visite d'expertise pendant une période de 5 ans (entre 1997 et 2001). Sur 11000 expertises civiles, une décision d'inaptitude a été prise 263 fois (2.3% des visites). Dans 27 cas, la cause d'inaptitude fut la détection de cannabis dans les urines lors de la visite d'admission soit 10,3% des motifs d'inaptitude. Aucun de ces candidats ne fut déclaré apte par la suite. Ce deuxième travail confirme cette réalité des conduites addictives malgré la connaissance des tests et des contraintes de sécurité imposées par l'emploi.

Un troisième travail consacré aux contrôleurs aériens (REF) rapporte qu'en 2005 sur les 4067 analyses urinaires réalisées, 71 cas positifs furent trouvés concernant respectivement 55 positifs aux opiacés et 16 positifs aux cannabinoïdes (0.39%).

**c) Etude des consommations au sein de l'Armée de l'Air Française
[109] :**

Au sein de l'Armée de l'Air, un échantillon représentatif des bases aériennes métropolitaines a été constitué (1000 personnes tirées au sort de toutes spécialités professionnelles, représentatives des différents corps et spécialités). Logiquement un certain nombre de personnels navigants ont été interrogés et testés. Il était prévu dans le protocole de l'étude que l'ensemble des résultats n'auraient aucun impact en termes d'aptitude. On constate ainsi pour 6% des personnels navigants des consommations quotidiennes d'alcool à risque (selon la définition de l'OMS de 20 g/jr pour une femme et 30 g/jr pour un homme), pour 7,3% des consommations excessives aiguës (plus de 5 verres/jr les jours de consommation ou plus d'une ivresse/mois) et enfin pour 4 personnels navigants parmi les 39 testés, on a retrouvé un test urinaire positif pour le cannabis. Ceci nous confirme bien la réalité de ces consommations même au sein d'une institution ayant développé une politique structurée.

Dans ce travail, les plus fortes proportions de consommateurs se retrouvaient dans les populations les plus jeunes et les moins gradées ou moins formés.

IV. Gestion d'aptitude en aéronautique :

1) Théoriquement et d'une manière générale :

La consommation abusive d'alcool, la prise de médicaments psychotropes ou de drogues, avec ou sans état de dépendance, sont causes d'aptitude. Les médicaments et substances psychotropes comprennent les sédatifs et hypnotiques, les barbituriques, anxiolytiques, opiacés, les stimulants du système nerveux central tels que cocaïne, amphétamines et les sympathicomimétiques ayant une activité semblable, les hallucinogènes, la phencyclidine ou les arylcyclohexylamines ayant une action semblable, le cannabis, les produits inhalés et autres drogues ou substances psycho-actives. Une demande de dérogation peut cependant être examinée par le Comité après une période de deux ans pendant laquelle la sobriété ou l'absence d'usage de drogue sont prouvées. Le renouvellement plus précoce de l'aptitude par le Comité avec une limitation multipilote OML peut être envisagé après :

- a) un traitement en établissement spécialisé de quatre semaines au moins ;
- b) une expertise par un psychiatre reconnu par le Comité ; et
- c) une évaluation continue, comportant des examens sanguins et des comptes rendus fournis par l'environnement professionnel pendant une période de trois ans.

La limitation multipilote OML peut être reconsidérée par le Comité, 18 mois après la date de renouvellement de l'aptitude.

2) Sur le plan pratique au CEMPN :

Bien que la gestion d'aptitude en cas de dépistage urinaire des stupéfiants positif soit identique pour tous les PN aussi bien pour les civils que les militaires et quel que soit la spécialité aéronautique : PNC, PNT ou contrôleurs aériens, celle-ci reste différente en fonction du type de la visite : visite d'admission ou visite révisionnelle.

Tout dépistage positif nécessite une confirmation sur le même prélèvement (à rappeler qu'un second échantillon de ce premier prélèvement urinaire est conservé dans le sérothèque en cas d'éventuelle contestation par le PN).

En cas de confirmation de consommation de SPA en **visite d'admission**, la décision d'une inaptitude définitive à tout emploi PN est formelle.

En **visite révisionnelle**, un dépistage positif confirmé mène à une confrontation avec le PN, et à cette phase on peut être confronté à plusieurs situations :

- En cas d'usage de SPA avoué dans un cadre festif ou occasionnel, le délai passé après la consommation est primordial, le PN est alors déclaré inapte temporaire et doit être contrôlé à un rythme rapproché en pratique à un mois d'intervalle. Après négativation approuvée sur prélèvement urinaire à plusieurs reprises, l'aptitude au vol peut être envisagée avec une aptitude limitée et des contrôles toxicologiques inopinés.

- Si la consommation du stupéfiant est non avouée par l'intéressé, on réalise immédiatement un deuxième contrôle, s'il est toujours positif, le PN est déclaré inapte temporaire puis il est adressé en consultation de psychiatrie pour évaluation de la personnalité. Si un trouble de la personnalité avec conduites addictives est diagnostiqué, l'inaptitude définitive est la règle et une prise en charge psychiatrique est nécessaire. cas où l'évaluation psychiatrique ne révèle pas d'addiction, et la consommation était occasionnelle la conduite à tenir rejoint celle détaillée précédemment.



Conclusion

Malgré l'évidence de l'incompatibilité de l'usage des drogues avec les activités professionnelles à risque, ainsi que la promulgation et l'application des textes réglementaires qui interdisent la consommation de substances illicites, il est difficile de trouver un environnement aéronautique indemne de ces conduites. Les différentes catégories du Personnels de l'Aéronautique sont des émanations de leur société qui connaissent les phénomènes socio-comportementaux de conduites addictives et en principe, il ne devrait pas y avoir une grande différence avec les données des populations générales. L'implication de la consommation de ces substances est rapportée dans la survenue d'incidents et d'accidents aériens dont certains sont dramatiques.

Ce travail se propose d'étudier l'importance des conduites addictives chez les différentes catégories du personnel de l'aéronautique qui est suivi par le CEMPN de rabat, pour l'instant, au Maroc. Il vise à démontrer l'importance du dépistage biologique ainsi que le rôle préventif et prédictif de la médecine aéronautique.

L'approche préconisée dans cette étude vise en premier lieu la sensibilisation des personnels de l'aéronautique sur les risques liés à la consommation des substances illicites qui est dans la grande majorité des cas occasionnelle. L'étude s'inscrit dans le cadre de la dissuasion. Les personnes qui ont été dépistées « positif » sont particulièrement suivies et contrôlées ; elles ont pu, pour la plupart, retrouver leur aptitude. Par contre quand ces conduites dénoncent de grandes difficultés socio-familiales et/ou comportementales, les personnes concernées ont été déclarées inaptes.

La réalisation de ce travail doit permettre de mieux affronter ce problème qui a été longtemps occulté dans le secteur de l'aéronautique au Maroc.



RESUME :

Titre : Conduites addictives chez le personnel navigant.

Rapporteur : Mohamed Chemsî.

Auteur : Houda Bernatchou.

Mots Clés : Conduites addictives, Personnel navigant, Incapacité en vol, Dépistage biologique, Aptitude aéronautique, Sécurité des vols.

Les conduites addictives concernent un grand nombre de personnes en population générale et en milieu de travail. Ainsi, il est difficile de trouver un environnement aéronautique indemne de ces conduites.

Le risque de ces conduites est rapporté dans la survenue d'incidents et d'accidents dont certains sont dramatiques. Ce risque est d'autant plus élevé en milieu hostile comme celui de l'aéronautique, où le Personnel Navigant (PN) occupe un poste considéré à risque, « de sûreté et de sécurité ».

Parallèlement, en matière d'aptitude du PN de l'aéronautique, on comprend que la conduite addictive constitue une des causes redoutées d'incapacité en vol et peut être responsable d'un crash d'avion.

Les progrès techniques du dépistage biologique réalisés ces dernières années ont considérablement transformé les approches préventives de la conduite addictive.

Ce travail se propose d'étudier l'importance des conduites addictives chez les différentes catégories du personnel de l'aéronautique qui est suivi par le **CEMPN** (Centre d'Expertise Médical du Personnel Navigant) de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat. Il vise à :

- Expliquer la démarche de l'expert en cas de conduite addictive chez le PN.
- Démontrer le rôle préventif et prédictif du médecin expert aéronautique.

Le travail s'inscrit également dans le cadre de la sensibilisation et de la dissuasion en vue de faire face à ce problème qui a été longtemps occulté dans le secteur de l'aéronautique au Maroc.

ABSTRACT:

Title: addictive behaviors among the aircrew.

Reporter: Mohamed Chemsî.

Author: Houda Bernatchou.

Keywords: Addictive behaviors, Aircrew, Incapacitation in flight, Aeronautical aptitude, Biological screening, Flight safety.

Addictive behaviors involve large numbers of people in the general population and in the workplace. Thus, it is difficult to find an aeronautical environment free of these behaviors.

The risk of these behaviors is reported in the occurrence of incidents and accidents, some of which are dramatic. This risk is higher in hostile environments such as aeronautics, where the Aircrew occupies a position considered to be at risk, "safety and security".

In parallel, In terms of the aptitude of the aeronautical personnel, we understand that addictive behavior is one of the feared causes of incapacitation in flight and may be responsible for an airplane crash.

The technical advances in biological screening in recent years have considerably changed preventive approaches to addictive behavior.

This work target to study the importance of addictive behaviors among the different categories of aviation personnel which is followed by the medical expertise center aircrew of Mohammed V Military Teaching Hospital of Rabat. It aims to:

- Explain the process of the expert in case of addictive behavior in the aircrew.
- Demonstrate the preventive and predictive role of the aeronautical medical expert.

The work was planned in the sensitization framework and also for dissuasion in order to face this problem which has long been occulted in the aeronautics sector in Morocco.

ملخص:

العنوان: سلوكيات الإدمان لدى ملاحى الجو.

المقرر: محمد شمسي

المؤلف: هدى برنا تشو

الكلمات الأساسية: سلوكيات الإدمان، ملاحى الجو، عجز فى الطيران، الفحص البيولوجى، القدرة على الملاحة الجوية، سلامة الطيران.

تتطوى سلوكيات الإدمان على أعداد كبيرة من الناس فى عموم السكان وفى مكان العمل. وبالتالى، فإنه من الصعب أن تجد بيئة الطيران خالية من هذه السلوكيات.

خطر هذه السلوكيات يؤدى إلى وقوع حوادث بعضها كارثية، ويزداد هذا الخطر ارتفاعا فى البيئات الصعبة خاصة تلك المتعلقة بالطيران حيث يشغل ملاحى الجو مركزا معرضا للخطر "للسلامة والأمن".

بالموازاة، فى ما يخص قدرة ملاحى الجو على الطيران، نفهم أن سلوك الإدمان يعد من أحد الأسباب المخيفة لعجز الطيران، ويمكن أن يكون مسئولا عن حادث تحطم الطائرة. تطور تقنيات الفحص البيولوجى فى السنوات الأخيرة غير بشكل ملحوظ النهج الوقائى لسلوك الإدمان.

ويسعى هذا العمل إلى دراسة أهمية سلوكيات الإدمان بين فئات مختلفة من العاملين فى مجال الطيران، المتابعين من طرف مركز الخبرة الطبية لملاحى الجو بالمستشفى العسكرى الدراسى محمد الخامس بالرباط. ويهدف إلى :

- شرح نهج الخبر فى حالة سلوك إدمان عند ملاحى الجو.

- إظهار الدور الوقائى و التنبؤى لخبير طب الطيران.

ينخرط هذا العمل أيضا فى إطار التحسيس، لردع ومواجهة هذا المشكل الذى طالما ظل غير جليا فى قطاع الطيران بالمغرب.



- [1] Reynaud M. et al, les pratiques addictives : usage, usage nocif et dépendance : rapport remis au secrétaire d'état à la santé, Paris, direction générale de la santé, 1999.
- [2] Philippe Hache. Pratiques addictives en milieu de travail, principes de prévention. ED 6147, mars 2013.
- [3] drogues illicites et risques professionnels, Paris, INRS, TD 171, 2010. Téléchargeable sur www.inrs.fr
- [4] Sun S, Zimmermann AE. Cannabinoid hyperemesis syndrome. Hosp Pharm 2013; 48:6505.
- [5] Huestis M. Pharmacokinetics of THC in inhaled and oral preparations. In: Nahas GG, Sutin KM, Harvey D, Agurell S. eds. Marijuana and Medicine. Totowa, New Jersey: Humana Press.1999:105-16. Bull. Acad. Natle Méd, 2014, 198, no 3, 541-557, séance du 25 mars 2014
- [6] Agurel S, Halldin M, Lindgren JE, Ohlsson A, WidmanM, GillespiH, et al. Pharmacokinetics and metabolism of 1-tétrahydrocannabinol and others cannabinoids with emphasis on man. Pharmacol Rev. 1986; 38: 21-43.
- [7] Lindgren JE, OhlssonA, Agurell S, Hollister L,Gillespie H. Clinical effects and plasma levels of delta 9-tétrahydrocannabinol (delta 9-THC) in heavy and light users of cannabis. Psychopharmacology.1981; 74: 208-12.
- [8] Azorloza JL, Heishman SJ, Stizer ML, Mahaffey JM. Marijuana smoking: Effect of varying delta 9-tetrahydrocannabinol content and number of puff. J Pharmacol Esp Ther. 1992; 261: 114-22.

- [9] Huestis MA, Sampson AH, Holicky BJ, Henningfield JE, Cone EJ. Characterization of the absorption phase of marijuana smoking. Clin Pharmacol Ther. 1992; 52: 31-41.
- [10] Wall ME, Sadler BM, 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
- [11] GiroudC, MenetreyA, AugsburgerM, Buclin T, Sanchez-Mazas P, Mangin P, et al. 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.
- [12] ChimalkondaKC, SeelyKA, Bratton SM, Brents LK, Cindy L, Morgan CL, et al. Cytochrome P450-Mediated Oxidative Metabolism of Abused Synthetic Cannabinoids Found in K2/Spice: Identification of Novel Cannabinoid Receptor Ligands. Drug Metabolism and Disposition.2012; 40:2174-84.
- [13] Hunt CA, Jones RT. Tolerance and disposition of tetrahydrocannabinol in man. J Pharmacol Exp Ther. 1980; 215:35-44.
- [14] Kelly P, Jones RT. Metabolism of tetrahydrocannabinol in frequent and infrequent marijuana users. J Anal Toxicol. 1992; 16:228-35.
- [15] Huestis MA, Henningfield JE, Cone EJ. 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.

- [16] Nahas GG. The pharmacokinetics of THC in fat and brain: resulting functional response to marihuana smoking. *Lum Psychopharmacol.* 2001; 16:247-55.
- [17] Harvey DJ, Leuschner JT, PatonWD. Gas chromatographic and mass spectrometric studies on the metabolism and pharmacokinetics of delta 1-tetrahydrocannabinol in the rabbit. *J Chromatogr.* 1982; 239:243-50.
- [18] Harvey DJ, Brown NK. Comparative in vitro metabolism of the cannabinoids. *Pharmacol Biochem Behav.* 1991; 40:533-40.
- [19] Agurell S, Halldin M, Lindgren JE, Ohlsson A, WidmanM, Gillespie H, et al. Pharmacokinetics and metabolism of delta 1-tetrahydrocannabinol and other cannabinoids with emphasis on man. *Pharmacol Rev.* 1986; 38:21-43.
- [20] Harvey DJ. Absorption, distribution and biotransformation of the cannabinoids. In : Nahas GG, Sutin KM, Harvzy D, Agurell S, eds. *Marihuana and Medicine.* Totowa, New Jersey: Humana Press. 1999:91-103.
- [21] Barnett G, Licko V, Thompson T. Behavioral pharmacokinetics of marijuana. *Psychopharmacology.* 1985;85:51-6
- [22] intoxication par la cocaïne P Burnat, C le Brumant-Payen ; *Lyon pharmaceutique* (1992), 43, 3, 149-156 Elsevier, Paris.
- [23] Consensus opiacés, cocaïne et amphétamines et conduite automobile *Toxicologie Analytique & Clinique* (2015) 27, 138—141
- [24] pharmacopée française 10ème édition.

- [25] Baselt R.C., Cravey R.H., Disposition of toxic drugs and chemicals in man, 4th ed Chemical Toxicology Institute, Foster City (California), 1995.
- [26] Moffat AC., Jackson J.V., Moss MS., Widdop B., Clarke's isolation and identification of drugs in pharmaceuticals, body fluids, and postmortem materials, 2nd ed, The pharmaceutical Press, London ,1986.
- [27] Reynolds J., Parfitt K., Parsons A.V., Sweetman SC., Martindale The Extra Pharmacopeia,30th ed., The pharmaceutical Press, London, 1993.
- [28] Hoskin PJ, Hanks GW, Aherne GW, et al. The bioavailability and pharmacokinetics of morphine after intravenous, oral and buccal administration in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol 1989;27(4):499—505.
- [29] Kharasch ED, Hoffer C, Whittington D, et al. Role of P-glycoprotein in the intestinal absorption and clinical effects of morphine. Clin Pharmacol Ther 2003;74(6):543—54.
- [30] Romberg R, Olofsen E, Sarton E, et al. Pharmacodynamic effect of morphine-6 glucuronide versus morphine on hypoxic and hypercapnic breathing in healthy volunteers. Anesthesiology 2003; 99(4):788—98.

- [31] Zelcer N, van de Wetering K, Hillebrand M, et al. Mice lacking multidrug resistance protein 3 show altered morphine pharmacokinetics and morphine-6 glucuronide antinociception. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102(20):7274—9.
- [32] Lloret Linares C, Declèves X, Oppert JM, et al. Pharmacology of morphine in obese patients. *Clin Pharmacokinet* 2009;48(10):1—17.
- [33] Lugo RA, Kern SE. Clinical pharmacokinetics of morphine. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2002;16(4):5—18.
- [34] Thaulow CH, Hoiseth G, Andersen JM, Handal M, Morland J. Pharmacokinetic interactions between ethanol and heroin: a study on post-mortem cases. *Forensic Sci Int* 2014;242: 127—34.
- [35] Staub C, Augsburger M. Opiacés. In: Kintz P, editor. *Traité de toxicologie médico-judiciaire*. Paris: Elsevier; 2012. p.385—409.
- [36] Aasmundstad TA, Xu BQ, Johansson I, Ripel A, Bjorneboe A, Christophersen AS, et al. Biotransformation and pharmacokinetics of ethylmorphine after a single oral dose. *Br J Clin Pharmacol* 1995;39:611—20.
- [37] Ammon S, Hofmann U, Griesse EU, Gugeler N, Mikus G. Pharmacokinetics of dihydrocodeine and its active metabolite after single and multiple oral dosing. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48:317—22.
- [38] Kaiko RF, Benziger DP, Fitzmartin RD, Burke BE, Reder RF, Goldenheim PD. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of controlled-release oxycodone. *Clin Pharmacol Ther* 1996;59:52—61.

- [39] Howard S. Opioid metabolism. *Mayo Clin Proc* 2009; 84(7):613—24.
- [40] Lalovic B, Kharasch E, Hoffer C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral oxycodone in healthy human subjects: role of circulating active metabolites. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79(5):461—79.
- [41] Maurer HH, Fritz CF. Metabolism of pholcodine in man. *Arzneimittelforschung* 1999; 40(5):564—6.
- [42] Chen ZR, Bochner F, Somogyi A. Pharmacokinetics of pholcodine in healthy volunteers: single and chronic dosing studies. *Br J Clin Pharmacol* 1988; 26(4):445—53.
- [43] Gilbert Pepin *, Marjorie Cheze ,Véronique Dumestre-Touletb, Hélène Eyssericc,d, Laurence Labate Driving under the influence of opiates *Toxicologie Analytique & Clinique* (2015) 27, 153—164
- [44] les opiacés et les opioïdes d'après Pépin G, *revues française des laboratoires* (2000)
- [45] Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 8 ed. 2006: Mc Graw-Hill Companies Inc. pp. 1119-1132.
- [46] Liechti ME. ["Ecstasy" (MDMA): pharmacology, toxicology, and treatment of acute intoxication]. *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128: 1361-6.

- [47] Gouzoulis-Mayfrank E, Thelen B, Habermeyer E, Kunert HJ, Kovar KA, Lindenblatt H, et al. Psychopathological, neuroendocrine and autonomic effects of 3,4 methylenedioxyethylamphetamine (MDE), psilocybin and d-methamphetamine in healthy volunteers. Results of an experimental double-blind placebo-controlled study. *Psychopharmacology (Berl)* 1999; 142: 41-50.
- [48] Nichols DE. Differences between the mechanism of action of MDMA, MBDB, and the classic hallucinogens. Identification of a new therapeutic class: entactogens. *J Psychoactive Drugs* 1986; 18: 305-13.
- [49] Fleckenstein AE, Volz TJ, Riddle EL, Gibb JW, Hanson GR. New insights into the mechanism of action of amphetamines. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2007; 47: 681-98.
- [50] Kalant H. The pharmacology and toxicology of "ecstasy" (MDMA) and related drugs. *Cmaj* 2001; 165: 917-28.
- [51] Albertson TE, Derlet RW, Van Hoozen BE. Methamphetamine and the expanding complications of amphetamines. *West J Med* 1999; 170: 214-9.
- [52] Maurer HH, Bickeboeller-Friedrich J, Kraemer T, Peters FT. Toxicokinetics and analytical toxicology of amphetamine-derived designer drugs ('Ecstasy'). *Toxicol Lett* 2000; 112-113: 133-42.
- [53] de la Torre R, Farre M, Ortuno J, Mas M, Brenneisen R, Roset PN, et al. Non-linear pharmacokinetics of MDMA ('ecstasy') in humans. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 104-9.

- [54] Gilhooly TC, Daly AK. CYP2D6 deficiency, a factor in ecstasy related deaths? *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54: 69-70.
- [55] Felgenhauer N, Zilker T. [Poisoning with amphetamines and designer drugs]. *Internist (Berl)* 1999; 40: 617-23.
- [56] Kalant H, Kalant OJ. Death in amphetamine users: causes and rates. *Can Med Assoc J* 1975; 112: 299-304.
- [57] Schifano F. A bitter pill. Overview of ecstasy (MDMA, MDA) related fatalities. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 173: 242-8.
- [58] Green AR, Mehan AO, Elliott JM, O'Shea E, Colado MI. The pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy"). *Pharmacol Rev* 2003; 55: 463-508.
- [59] Liechti ME, Vollenweider FX. Which neuroreceptors mediate the subjective effects of MDMA in humans? A summary of mechanistic studies. *Hum Psychopharmacol* 2001; 16: 589-598.
- [60] Green AR, O'Shea E, Colado MI. A review of the mechanisms involved in the acute MDMA (ecstasy)-induced hyperthermic response. *Eur J Pharmacol* 2004; 500: 3-13.
- [61] Balmelli C, Kupferschmidt H, Rentsch K, Schneemann M. [Fatal brain edema after ingestion of ecstasy and benzylpiperazine]. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 126: 809-11.

- [62] Henry JA, Fallon JK, Kicman AT, Hutt AJ, Cowan DA, Forsling M. Low-dose MDMA ("ecstasy") induces vasopressin secretion. *Lancet* 1998; 351: 1784.
- [63] Hartung TK, Schofield E, Short AI, Parr MJ, Henry JA. Hyponatraemic states following 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy') ingestion. *Qjm* 2002; 95: 431-7.
- [64] Cadet JL, Krasnova IN, Jayanthi S, Lyles J. Neurotoxicity of substituted amphetamines: molecular and cellular mechanisms. *Neurotox Res* 2007; 11: 183-202.
- [65] Boot BP, McGregor IS, Hall W. MDMA (Ecstasy) neurotoxicity: assessing and communicating the risks. *Lancet* 2000; 355: 1818-21.
- [66] Scott EL, Pollack MH, Otto MW. Clinician response to treatment refractory panic disorder: A survey of psychiatrists. *J Nerv Mental Dis* 1999;187: 755–7.
- [67] P. Landry a, M. Gervais, K.P. O'Connor; Update on the pharmacokinetics and pharmacodynamic properties, drug interactions and therapeutic usage of benzodiazepines *Annales Médico-Psychologiques* 166 (2008) 585–594.
- [68] toxicité des benzodiazépines décembre 2014
www.analyticaltoxicology.com.
 Méthodes
- [69] Mura P, Kintz P. Drogues et accidentalité. Chapitre : dépistage urinaire. Cirimele V, Pelissier-Alicot AL. EDP Sciences 2011.

- [70] Mura P, Kintz P. Drogues et accidentalité. Chapitre : le dépistage salivaire. Verstraete A. EDP Sciences 2011.
- [71] GBEA : Décret du 2 novembre 1994, JO du 4 décembre 1994
- [72] BERNARD-POENARU O, GRAULET A.M, GUERIS J. – la calcitonine humaine. Immunoana. Biol. Spéc. 1996, 11, 306-310
- [73] Dumestre-Toulet V , Verstraete A. G. Les adultérants des tests urinaires. Toxicorama 1999;11(3):155-65.
- [74] Cone E., Lange R., Darwin W. In vivo adultération: Excess fluid ingestion causes false negative marijuana. And cocaine urine test results. J. Anal. Toxicol. 1998; 22:460-73.
- [75] Cone E.J. Legal, workplace, and treatment drug testing With alternate biological matrices on a global scale. Forensic Sci. Int. 2001; 121(1):7-15.
- [76] <http://www.cleartest.com/>, consulté le 19/01/02.
- [77] King E. Performance of Adultacheck 4 test strips for the detection of adulteration at the point of collection of Urine specimens used for drugs of abuse testing .J. Anal. Toxicol. 1999; 23: 72.
- [78] PR Z. OUZZIF et Coll. Dépistage et confirmation des stupéfiants chez le PN. Rôle du laboratoire de biochimie et toxicologie de l'HMIMV de rabat. 5 mars 2016.
- [79] Jenkins SH (1992) Homogeneous enzyme immunoassay. J Immunol Methods 150, 91-97.
- [80] Odell WD, Franchimont P (1973) Principles of competitive protein binding assay, ed 2, John Wiley and Sons, NEW YORK

- [81] Pressman D, Grossberg AL (1973) the structural basis of antibody specificity. WA Benjamin, Massachussets.
- [82] C Charlie, G Plomteux, la place actuelle de l'immunoanalyse en toxicologie clinique. *Immunoanal Biol Spéc* (1996) 11, 225-239. Elsevier, Paris.
- [83] Dasgupta A, Saldana S, Kinnaman G, Smith M, Johansen K. Analytical performance evaluation of EMIT® II monoclonal amphetamine/methamphetamine assay: more specificity than EMIT ® d.a.u.™ monoclonal amphetamine/Methamphetamine assay. *Clin Chem* 1993; 39:104–8.
- [84] Verstraete A, Van Haute I. Spécificité des immunoessais pour la détection des amphétamines. *Toxicorama* 1997; 9: 65–71.
- [85] Mura P, Kintz P. Drogues et accidentalité. Chapitre : dépistage urinaire. Cirimele V, Pelissier-Alicot AL. EDP Sciences 2011.
- [86] Mura P, Kintz P. Drogues et accidentalité. Chapitre : aspects légaux et réglementaires en France et en Europe. Arditti J, Vertsraete A, Kuhlmann. EDP Sciences 2011.
- [87] Krasowski MD, Siam MG, Lyer M, Pizon AF, Giannoutsos S, Ekins S. Chemoinformatic methods for predicting interference in drug of abuse/toxicology immunoassays. *Clin Chem* 2009;55:1203—13.
- [88] Mura P, Kintz P, Papet Y, Ruestch G. Évaluation de six tests rapides pour le dépistage du cannabis dans la sueur, la salive et les urines : corrélation avec la GC-MS. *Acta Clin Belg* 1999;1:35—8.

- [89] Blencowe T, Pehrsson A, Lillsunde P, Vimpari K, Houwing S, Smink B, et al. An analytical evaluation of eight on-site drug screening devices using laboratory confirmation results from oral fluid. *Forensic Sci Int* 2011;208:173—9.
- [90] Mura P, Kintz P. Drogues et accidentalité. Chapitre : réponses aux questions les plus souvent posées. Mura P. EDP Sciences 2011.
- [91] el Sohly MA, Jones AB. 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;19:50—8.
- [92] Jankovicova K, Ulbrich P, Fukova M. Effect of poppy seed consummation on the positive results of opiates screening in biological samples. *Leg Med* 2009;11:416—8.
- [93] Matthias Pfaffli, Franz Oswald, Wolfgang Weinmann, recherche de drogues et de médicaments par tests rapides d'urine (immuno-essais), *Forum Med Suisse* 2013 ; 13(16) : 318-322.
- [94] committee of the substance Abuse testing (1988° Report: Critical issues in urinalysis of abused substances *Clin Chem* 34, 605-632.
- [95] Lafargue P (1991) Biotransformations et pharmacocinétique des cannabinoïdes, de la cocaïne et des dérivés morphiniques. *Rev Fr Lab* 19, 222, 77-84.
- [96] G. Lardet nouvelles techniques de dépistage et de confirmation des drogues illicites dans les milieux biologiques. *Revue française des laboratoires*, février/mars 1996, N°282.*

- [97] trapadoux F. Bourai D. Gestion et évolution de l'accréditation des laboratoires de l'établissement français du sang. Transfus Clin Biol 2005 ; 12 ; 103-6
- [98] D olichon, G ulrich, C huguet. Problèmes méthodologiques au laboratoire dans l'approche de la toxicomanie. Immunoanal Biol Spéc (1993) 2, 97-104 Elsevier, Paris .
- [99] Henris Marotte physiologie aéronautique et spatiale.
- [100] Ivre, une pilote de ligne s'apprêtait à faire décoller un Boeing. Le nouvel Observateur, 6 Août 2012.
- [101] S. Schonhardt. Indonesia Confronts Drug Use Among Pilots. The New York Times: 9 février, 2012
- [102] ADDICTIONS ET PERSONNELS NAVIGANTS A la croisée de la santé au travail et de la sécurité des vols UNIVERSITE DE LA REUNION DOCTEUR BEYLOT VINCENT
- [103] Manuel de médecine aéronautique civile Troisième édition — 2012
- [104] Colin J. médecine aéronautique et spatiale 2^{ème} édition, Expansion scientifique publication, Paris : 1999 ; p.5.
- [105] Code de l'aviation civile, version du 25 septembre 2010.
- [106] IM 800/DEF/DCSSA/AST/AME relative à l'aptitude médicale des personnels navigants des forces armées du 20 février 2008.

- [107] Manen O, Dubourdieu D, Bisconte S, Hornez AP, Oliviez JF, Martel V, Deroche J, Genero M, Perrier E. Qu'auriez-vous décidé devant... cette candidate hôtesse de l'air anorexique. Médecine Aéronautique et Spatiale. 2012 ; 197 (53) : p.31-35.
- [108] Kalfon C. Contrôle Aérien et sécurité aérienne. Médecine Aéronautique et Spatiale. 2007 ; 177(48) : p.27-32.
- [109] Migliani R. Enquête consommation et Santé. Evaluation des conduites addictives dans les bases métropolitaines de l'Armée de l'air. Rapport n°88/EVDG/DESPN du 16 février 2009.
- [110] Winn P. Indonesia fears drugs have become part of airline pilots' "lifestyle. www.globalpost-blogs/southeast-asia/indonesia-pilots-drugs
- [111] Oliviez JF, Chemsî M, Bisconte S, Dubourdieu D, Renard C, Manen O, Leduc PA, Martel V, Perrier E, Genero M, Gourbat JP. Dépistage des drogues illicites au CPEMPN. Médecine Aéronautique et Spatiale. 2010 ; 189 (51) : p.13-20.
- [112] Kalfon C. Contrôle Aérien et sécurité aérienne. Médecine Aéronautique et Spatiale. 2007 ; 177(48) : p.27-32.
- [113] Vivensang E, Bertrand PE, Germa R, Monteil M, Saliou G, Malafosse M, Martin-saint-laurent A, Vaida P. Inaptitudes aéronautiques civiles au CEMPN de Bordeaux. Médecine Aéronautique et Spatiale. 2004 ; 166 (45) : p.18-24.
- [114] M. CHEMSI, M. RBAI, H. ECHCHACHOUI, A. KADDOURI, S. EL OUAZGUITI et M. BOUSSIF. EPIDÉMIOLOGIE DES CONDUITES TOXICOPHILES CHEZ LE PERSONNEL DE L'AÉRONAUTIQUE CIVILE AUMAROC. Médecine Aéronautique et Spatiale ; SOFRAMAS 2009, Tome 50 - n° 187/09

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
 - وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بشريفي.
- والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس – الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

سنة : 2017

أطروحة رقم: 07

سلوكيات الإدمان لدى ملاحى الجو

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: هدى برناتشو

المزودة في 03 دجنبر 1989 بالرباط

طبيبة داخلية بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: سلوكيات الإدمان – ملاحى الجو – الفحص البيولوجي – القدرة على الملاحة الجوية – سلامة الطيران.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيدة: زهرة أوزيف

أستاذة في الكيمياء الإحيائية

مشرف

السيد: محمد شمسي

أستاذ في طب الطيران

السيد: عز العرب مسرار

أستاذ في علم الدم

السيد: عبد الله الدامي

أستاذ في الكيمياء الإحيائية

السيد: سمير سيحاح

أستاذ في علم التخدير والإنعاش

أعضاء