

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MEDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2021

N° : 111

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'Etat
Mention Médecine Générale

PAR
SALA Timothé
Né le 28/02/1989 à Strasbourg

**Prise en charge et devenir des intoxications aux opioïdes
au service d'accueil des urgences du CHU de Strasbourg. Évolution sur 10 ans.**

Président de thèse : Professeur Pascal BILBAULT

Directrice de thèse : Docteur Sylvie CHABRIER



- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** M. GOICHOT Bernard
- **Doyens honoraires :** (1976-1983) M. DORNER Marc
- (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (2001-2011) M. LUDÉS Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. BITSCH Samuel

**HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)**
Directeur général :
M. GALY Michaël



A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
DOLLFUS Hélène Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

PO218

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	RPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRPô NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
BAUMERT Thomas P0007	NRPô CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques / Faculté	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / PO170	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy P0008	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	RPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	RPô CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRPô NCS	• Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
BONNEMAINS Laurent M0099 / PO215	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François P0017	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04	Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03	Néphrologie
CASTELAIN Vincent P0027	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02	Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03	Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01	Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier PO193	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01	Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type Clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03	Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
DEBRY Christian P0049	RP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	RP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03	Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0051	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01	Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04	Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu P0188	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / Hautepierre	50.02	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Hautepierre	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
FAITOT François PO216	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02	Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRP6 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01	Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02	Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP6 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02	Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP6 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02	Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01	Rhumatologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03	Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	RP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03	Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Médecine Intensive-Réanimation
HERBRECHT Raoul P0074	NRP6 CS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01	Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01	Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189	RP6 CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05	Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît P0078	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01	Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01	Option : gériatrie et biologie du vieillissement
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / HP	54.01	Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	RP6 NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02	Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04	Urologie
LAUGEL Vincent P0092	RP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Haute-pierre	54.01	Pédiatrie
Mme LEJAY Anne M0102 / P0217	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04	Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Haute-pierre	42.01	Anatomie
LESSINGER Jean-Marc P0	RP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hôp. de Haute-pierre	82.00	Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan P0093	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03	Dermato-vénérologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	RP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Haute-pierre	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRP6 NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHELIN Carole P0101	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01	Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	RP6 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01	Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295 / Fac	48.03	Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03	Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP6 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02	Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric M0111 / PO218	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01	Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael P0211	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	RP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05	Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP6 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02	Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02	Chirurgie Digestive
PETIT Thierry P0119	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRP6 NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP6 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01	Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04	Nutrition
PROUST François P0182	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02	Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03	Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL -BERNARD Sylvie P0196	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02	Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
SANANES Nicolas P0212	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SAUER Arnaud P0183	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04	Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
SCHNEIDER Francis P0144	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02	Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04	Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01	Rhumatologie
STEIB Jean-Paul P0149	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital de Hautepierre	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / NHC	51.04	Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01	Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptation gériatrique / Hôpital de la Robertsau	51.01	Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01	Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0207	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02	Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

Pô : Pôle

RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(3) (5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

(7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	• Pôle Hépatodigestif Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
MIYAZAKI Toru		• Pôle de Biologie Laboratoire d'Immunologie Biologique / HC	
SALVAT Eric	CS	• Pôle Tête-Cou Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP	

MO135 B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Haute-pierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02	Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie
Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme BUND Caroline MO129		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03	Immunologie
CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Hélène M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02	Neurochirurgie
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01	Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
DELHORME Jean-Baptiste MO130		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Véra MO131		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01	Neurologie
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02	Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03	Médecine Légale et droit de la santé
FILISSETTI Denis M0025	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02	Physiologie (option clinique)
GANTNER Pierre MO132		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
GRILLON Antoine MO133		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01	Option : Bactériologie -virologie (biologique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03	Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Option : Bactériologie -virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04	Génétique (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01	Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agata M0134		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05	Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02	Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03	Biologie cellulaire
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03	Dermato-Vénérologie
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03	Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03	Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03	Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02	Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02	Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04	Génétique (option biologique)
Mme PORTER Louise M0135		• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04	Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03	Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée / NHC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hautepierre	47.01	Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01	Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Option : Bactériologie -virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SOLIS Morgane M0123		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Hautepierre	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Hautepierre	Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAH Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
--------------------	-------	---	---

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr ZIMMER Alexis		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Pr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LORENZO Mathieu		

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dre GROS-BERTHOU Anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dre SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale
Dr SCHMITT Yannick		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES

D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr DE MARCHI Martin	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICANS
Mme Dre GERARD Bénédicte	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Mme Dre LALLEMAN Lucie	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS)
Dr LEFEBVRE Nicolas	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Mme Dre PETIT Flore	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA
Dr PIRRELLO Olivier	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMP / CMCO
Dr TCHOMAKOV Dimitar	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre WEISS Anne	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o *de droit et à vie (membre de l'Institut)*
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o *pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)*
Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
GRUCKER Daniel (Institut de Physique Biologique)
- o *pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)*
Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o *pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)*
DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)
NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o *pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)*
BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)
DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Pr CHARRON Dominique	(2019-2020)
Pr KINTZ Pascal	(2019-2020)
Pr LAND Walter G.	(2019-2020)
Pr MAHE Antoine	(2019-2020)
Pr MASTELLI Antoine	(2019-2020)
Pr REIS Jacques	(2019-2020)
Pre RONGIERES Catherine	(2019-2020)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18	MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09
CHELLY Jameleddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DUCLLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KREMER Michel / 01.05.98	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
À LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

REMERCIEMENTS

À mes maitres et Professeurs.

À Monsieur le Professeur Pascal BILBAULT, pour me faire l'honneur de présider le jury de ma thèse.
Pour m'avoir donné le gout de la médecine d'urgence et m'avoir intégré dans ce parcours.

À Sylvie CHABRIER, pour avoir dirigé notre travail, pour ta disponibilité et ta bonne humeur constante.
Merci pour tes précieux conseils. Merci d'avoir été là pour moi et d'avoir répondu présent pour m'aider dans cette étape importante de ma vie. C'était un véritable plaisir de travailler avec toi.

Aux équipes médicales et paramédicales des services d'urgences ou j'ai eu la chance d'apprendre durant mon internat et par la suite, à Strasbourg, Saverne, Mulhouse, Nogent-sur-Marne. Merci pour votre soutien, votre dynamisme et votre bonne humeur sans faille qui m'ont chaque jour conforté dans l'idée que la médecine d'urgence est la plus belle des spécialités.

À l'équipe de Réanimation Médicale de Mulhouse, avec laquelle j'ai tant appris et grandi.

À ma famille,

Et plus particulièrement à ma maman qui aurait été si fière de me voir en arriver là.

À mon père et à ma grand-mère, merci de m'avoir soutenu si longtemps, je n'en serais pas là sans vous.

À mes co-internes et à toutes ces belles rencontres durant mes études.

À mes amis,

À cette grande famille indéfectible que nous formons depuis les bancs de la fac.

Émilie, Charlotte, Carole, Caroline, Ronan, Selim et tous les autres, merci d'avoir toujours répondu présents. Because we are your friends!

À Louis,

Pour ton soutien, ta patience légendaire et ta présence qui représentent tant pour moi.

Résumé

Introduction : Les hospitalisations liées à la consommation d'opioïde augmentent en France, plaçant les services d'urgence en première ligne. L'objectif de notre étude était l'évaluation de la prise en charge de ces intoxications aux urgences, et son évolution sur 10 ans. Les objectifs secondaires étaient l'étude des facteurs prédictifs de dégradation secondaire et de sevrage précipité par la Naloxone.

Méthode : Nous avons mené une étude rétrospective monocentrique sur 10 ans (2011 - 2020) aux urgences du CHU de Strasbourg. Les patients admis aux urgences pour intoxication par opioïde étaient éligibles si leurs dossiers permettaient l'analyse de la prise en charge et du devenir. Ces paramètres ont été recueilli afin de les comparer entre 2011 - 2015 et 2016 – 2020, et de comparer les patients présentant une dégradation secondaire, ou un sevrage induit, à ceux n'en présentant pas.

Résultats : La réversion par Naloxone (47.1% de l'effectif) permettait un gain de 5.5 points sur la fréquence respiratoire et de 3.5 points sur le Glasgow. 33% des patients ont été transférés en réanimation. Dans le groupe dégradation (47.4%), il n'y avait pas de différence entre une intubation d'emblée et une réversion sur la survenue d'une pneumopathie d'inhalation ($p=0.05$). Sur 10 ans il n'y avait pas plus de dégradation secondaire ($p=0.76$) mais plus d'hospitalisation en médecine (24 à 41% ; $p=0.03$), reflet d'un vieillissement de la population. Une bradypnée (OR 3.88), des signes d'inhalation (OR 2.75) et des résultats gazométriques péjoratifs à l'admission étaient prédictifs de dégradation en analyse univariée. Une réversion par Naloxone l'était en analyse multivariée (OR 2.5). Le sevrage induit était rare (8.56% des réversions) et n'était pas associé à la survenue d'une d'inhalation ($p=0.27$).

Conclusion : Le pronostic des intoxications par opioïdes est sévère. De nouveaux profils d'intoxication semblent apparaître mais ne s'accompagnent pas d'une majoration des dégradations secondaires. Une intubation et un transfert précoce en réanimation doivent être envisagés par l'urgentiste devant la présence de signes cliniques de gravité à l'admission, de signes d'inhalation et des résultats gazométriques qui sont des facteurs prédictifs de dégradation. Le sevrage induit par la Naloxone est une complication peu fréquente avec les protocoles de titration actuels.

Table des matières

1 Introduction	21
2 Les intoxications par opioïdes : état des lieux	22
2.1 Définitions.....	22
2.2 Pharmacologie des opioïdes.....	22
2.2.1. Mécanisme d'action	22
2.2.2. Héroïne	23
2.2.3. Opioïdes « forts »	24
2.2.4. Opioïdes « faibles »	25
2.2.5. Traitements de substitution	26
2.3. La Naloxone, antidote aux intoxications	26
2.3.1. Pharmacologie	26
2.3.2. Effets secondaires.....	27
2.3.3. Syndrome de sevrage précipité	28
2.3.4. Take-Home Naloxone	29
2.4. Intoxication aux opioïdes.....	30
2.4.1. Toxidrome opioïde.....	30
2.4.2. Physiopathologie de la dépression respiratoire	31
2.4.3. Autres complications associées.....	31
2.4.4. Recommandations de prise en charge	32
2.5. Epidémiologie	33
2.5.1. « La crise des opioïdes » aux Etats-Unis	33
2.5.2. En France	34
2.5.2.1. Consommation d'antalgiques opioïdes	34
2.5.2.2. Les traitements de substitution aux opioïdes en France.....	35
2.5.2.3. Recours aux urgences et hospitalisations	35
2.6. Objectifs de l'étude	36
3 Matériels et Méthodes	37
3.1. Schéma de l'étude et patients.....	37
3.1.1. Description.....	37
3.1.2. Critères d'inclusion et d'exclusion	37
3.2. Recueil des données	37
3.3. Analyse statistique.....	39

4 Résultats	40
4.1. Caractéristiques de la population.....	40
4.1.1. Caractéristiques anamnestiques	41
4.1.2. Caractéristiques cliniques et paracliniques à l'admission	44
4.2. Prise en charge des intoxications par opioïdes	45
4.2.1 Prise en charge globale.....	45
4.2.1.1. Prise en charge préhospitalière	45
4.2.1.2. Prise en charge aux urgences	46
4.2.1.3. Devenir des patients	47
4.2.2 Evolution sur 10 ans.....	49
4.3. Facteurs prédictifs de dégradation.....	55
4.4. Syndrome de sevrage précipité par la Naloxone.....	58
5 Discussion	61
5.1. Caractéristiques initiales de la population	61
5.2. Objectif principal	62
5.2.1. Prise en charge et devenir des patients	62
5.2.2. Evolution sur 10 ans	68
5.3. Objectifs secondaires.....	71
5.3.1. Facteurs prédictifs de dégradation secondaire	71
5.3.2. Syndrome de sevrage précipité par la Naloxone	74
5.4. Forces et limites	76
6 Conclusion	77
Annexe	79
Bibliographie	80

LISTE DES TABLEAUX, DES FIGURES ET ANNEXE

	Page
Tableau I : Caractéristiques anamnestiques de la population (n=454)	42
Tableau II : Dose moyenne ingérée pour les différents types d'opioïdes	43
Tableau III : Caractéristiques cliniques et paracliniques de la population à l'admission aux urgences (n=454)	44
Tableau IV : Prise en charge par le SMUR (n=172 soit 37.9% des patients)	45
Tableau V : Prise en charge aux urgences (n=454)	46
Tableau VI : Devenir et orientation des patients (n=454)	48
Tableau VII : Groupe dégradation : comparaison entre les patients directement intubés et les patients réversés (n=205)	48
Tableau VIII : Caractéristiques anamnestiques de la population sur les deux périodes (n=454)	50
Tableau IX : Dose moyenne ingérée en mg pour les différents opioïdes sur les deux périodes	51
Tableau X : Caractéristiques cliniques et paracliniques à l'admission aux urgences sur les deux périodes (n=454)	53
Tableau XI : Prise en charge préhospitalière sur les deux périodes (n=172)	53
Tableau XII : Prise en charge aux urgences sur les deux périodes (n=454)	54
Tableau XIII : Devenir et orientation des patients sur les deux périodes (n=454)	55
Tableau XIV : Répartition de la population selon la présence ou l'absence d'une dégradation en fonction des données anamnestiques (n=454)	56
Tableau XV : Répartition de la population selon la présence ou l'absence d'une dégradation en fonction des facteurs d'exposition (n=454)	57
Tableau XVI : Analyse multivariée des facteurs influençant de manière indépendante la dégradation	58
Tableau XVII : Syndrome de sevrage précipité par la Naloxone (réversion : n=257)	59
Figure 1 : Diagramme des flux	40
Figure 2 : Opioïdes impliqués dans l'intoxication	43
Figure 3 : Réversion par Naloxone (n=257)	47
Figure 4 : Opioïdes impliqués sur les deux périodes	51
Annexe Annexe I. Codage CIM-10 relatif aux intoxications par opioïdes	79

LISTE DES ABBRÉVIATIONS

AVC : Accident vasculaire cérébral

AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive

CAARUD : Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de risques pour Usagers de Drogues

CSAPA : Centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie

CPK : créatine phosphokinase

EMCDDA : European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction

IOT : intubation oro-trachéale

IR1 : Insuffisance respiratoire de type 1 (définie par une PaO₂ < 60 mmHg)

IR2 : Insuffisance respiratoire de type 2 (définie par une PaCO₂ > 45 mmHg)

OFDT : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies

PAS : pression artérielle systolique

PAD : pression artérielle diastolique

PSE : pousse seringue électrique

SAU : Service d'accueil des urgences

SMUR : Service mobile d'urgence et de réanimation

TSO : Traitement substitutif aux opioïdes

UHCD : unité d'hospitalisation de courte durée

VNI : ventilation non invasive

1 Introduction

Les intoxications par opioïdes sont un enjeu majeur de santé publique. Elles demeurent associées à une morbi-mortalité importante et impactent l'activité des services d'accueil des urgences en les plaçant en première ligne de leur prise en charge.

Alors que depuis le début des années 2000, les Etats-Unis traversent une crise sanitaire liée aux opioïdes dont la consommation est responsable de plus de 45 000 décès en 2017, l'Europe et la France restent relativement épargnées. Mais certaines remontées de signaux appellent à la vigilance.

L'augmentation de la consommation d'antalgiques opioïdes forts et à longue durée d'action par la population française, l'augmentation du mésusage de ces traitements et des hospitalisations en rapport sont préoccupantes. Ces changements, ainsi que la part croissante des intoxications par traitements de substitution aux opioïdes qui sont des agonistes à demi-vie longue, font craindre une réponse moindre au traitement antidotique par Naloxone ainsi qu'une majoration des dégradations et des complications.

L'urgentiste se trouve face à des situations cliniques complexes, où le choix entre une réversion antidotique, avec les risques de pneumopathie d'inhalation, et une intubation oro-trachéale est à prendre. La difficulté d'appréciation de la gravité de l'intoxication concourt à la complexité de cette tâche.

Les urgentistes sont amenés à actualiser leurs connaissances dans l'objectif d'une prise en charge optimale qui se doit d'être précoce car elle conditionne le pronostic et l'évolution de ces intoxications.

L'objectif principal de ce travail est d'étudier la prise en charge et le devenir des patients admis au service d'accueil des urgences pour une intoxication aux opioïdes, et l'évolution de ces paramètres sur 10 ans.

Les objectifs secondaires sont d'une part la détermination des facteurs prédictifs de dégradation, et d'autre part l'étude des facteurs prédictifs de sevrage précipité par la Naloxone et sa prise en charge.

2 Les intoxications par opioïdes : état des lieux.

2.1 Définitions

Le terme opioïde sera utilisé dans ce travail : il regroupe l'ensemble des substances endogènes ou exogènes ayant des effets identiques à la morphine, qu'elles soient naturelles, hémi-synthétiques ou synthétiques (1).

Dans un souci de clarification, nous précisons que le terme d'overdose opioïde désigne l'intoxication par un opioïde avec sa traduction clinique et un mécanisme pharmacologique qui est le surdosage (2).

2.2 Pharmacologie des opioïdes

2.2.1 Mécanismes d'action

Les opioïdes agissent sur des récepteurs appartenant à la famille des récepteurs liés à une protéine G et sont regroupés en 4 types. Leur distribution intéresse le système nerveux central et périphérique et dans une moindre mesure la surface des cellules endocrines et immunitaires, expliquant leurs effets variés.

Le récepteur μ (Mu, MOP ou MOR ou OP3) est le médiateur principal de l'action des opioïdes. Mu 1 est impliqué dans l'action analgésique. Mu2 l'est dans la dépression respiratoire, la diminution de la motilité digestive, le myosis (par stimulation parasympathique du nerf moteur oculaire commun) ainsi que dans l'effet euphorisant et le développement de la dépendance. Le récepteur κ (Kappa, KOP, KOR ou OP2) intervient dans l'analgésie indépendante, le myosis, la dépression respiratoire et les sueurs. Le récepteur δ (Delta, DOP ou OP1) intervient dans la médiation de l'analgésie spinale et supraspinale.

Enfin, le récepteur ORL-1 (NOP ou N/OFQ) inhibe l'action analgésique. Son activation peut expliquer l'inhibition analgésique de la Buprénorphine via le récepteur Mu.

L'action des récepteurs Kappa, Delta et ORL-1 module l'action exercée sur le récepteur Mu (1,3).

Ces 4 récepteurs sont activés par des ligands ayant chacun une affinité, une efficacité et une activité intrinsèque propre. L'action des ligands peut être agoniste, agoniste et antagoniste ou antagoniste.

Dans une approche clinique nous présenterons les opioïdes en quatre familles : héroïne, opioïdes « forts » et opioïdes « faibles » en fonction de leur puissance analgésique par rapport à la morphine, et enfin les traitements de substitution.

2.2.2 Héroïne

Elle peut être consommée par injection (majoritairement en intraveineux mais également en intramusculaire ou en sous-cutané), par voie intranasale en sniff, fumée ou par voie orale, bien que cette dernière ne soit pas privilégiée en raison d'un passage hépatique inhibant partiellement les effets escomptés. Il s'agit de diacétyl-morphine, un agoniste opioïde pur, avec une action Mu principale et secondairement Delta au niveau du système nerveux central. Elle est synthétisée pour la première fois par Bayer en 1889 et présentée comme une alternative à la morphine en raison de son caractère addictif supposé moindre.

Son absorption est rapide, avec un pic de concentration sérique obtenu en une minute par voie intraveineuse ce qui majore son potentiel toxique, en 3 à 5 minutes par voie intranasale et intramusculaire et en 5 à 10 min par voie sous cutanée. Sa durée de vie plasmatique après injection intraveineuse est de 3 à 10 min avec une durée d'action de 4 à 5h.

L'effet « flash » recherché entraîne une euphorie et une sensation d'extase. Il s'explique par la concentration intra-cérébrale élevée en produit lors de sa consommation. Il tient de la liposolubilité plus importante de l'héroïne par rapport à la morphine qui lui permet d'avoir une distribution cérébrale élevée (68% du produit se retrouve au niveau cérébral contre 5% de la morphine lors d'une injection intraveineuse) et de la rapidité de son passage de la barrière hémato-encéphalique (15 à 20 secondes). Au niveau cérébral, sa métabolisation est rapide par hydrolysatation en mono-acétyl-morphine qui sera secondairement métabolisée en morphine. En périphérie elle est hydrolysée au niveau sanguin, hépatique et rénal en 6-mono-acetyl-morphine qui a également une action Mu propre puis en morphine (3).

En 2018 en France, on estime à 100 000 le nombre d'usagers d'héroïne dans le mois (4).

2.2.3 Opioïdes « forts »

- Morphine : sa demi-vie d'élimination est de 2 heures chez l'adulte jeune et sa durée d'action de 4 à 6h. Son métabolisme est hépatique via le cytochrome CYP2D6 où elle est transformée en morphine-3-glucoronide (avec élimination rénale) et en morphine-6-glucoronide qui a une activité antalgique double par rapport à la morphine et une durée de vie d'élimination plus longue de 10h. Sa biodisponibilité orale d'environ 30% est variable en fonction des sujets.
- Oxycodone : agoniste synthétique Mu et Kappa. Elle est métabolisée au niveau hépatique en oxymorphone. Elle est deux fois plus puissante en termes d'analésie que la Morphine. Sa durée d'action est de 4 à 6h avec les comprimés à libération immédiate et de 12h avec ceux à libération prolongée.

- Fentanyl : disponible sous forme intra-veineuse (IV) en anesthésie ou en réanimation, sa durée de vie d'élimination est courte mais peut être prolongée en cas de boli répétés ou d'une forte dose en bolus. Sous forme transdermique sa durée d'action est longue, de l'ordre de 72h. Les voies transmuqueuses et transbuccales sont utilisées pour une analgésie rapide.

2.2.4 Opioïdes dit « faibles »

- Poudre d'opium : commercialisée en association avec du paracétamol. Elle est métabolisée en morphine par le foie. Sa demi-vie d'élimination est de 2h.
- Codéine : c'est une prodrogue, dont l'effet est estimé à 10% de celui de la morphine. Elle est inactive chez 15% des sujets caucasiens en raison d'un polymorphisme du cytochrome CYP2D6 qui la métabolise en morphine. Sa demi-vie est de 2 à 4h.
- Tramadol : analogue de la codéine avec un métabolisme hépatique. C'est un agoniste Mu faible ainsi qu'un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Disponible en comprimés à libération immédiate ou prolongée avec respectivement une durée d'action de 4 à 6h et de 12h.
- Dextropropoxyphène : opioïde synthétique, proche de la Méthadone et agoniste Mu partiel. Retiré du marché en 2011 en raison d'un profil de sécurité d'emploi défavorable.
- Dextrométhorphan : dérivé morphinique antitussif d'action centrale. Il est dépourvu d'effets analgésiques mais son surdosage sévère peut entraîner un syndrome anticholinergique ou opioïde.

2.2.5 Traitements de substitution

- Méthadone : agoniste synthétique pur proche de la morphine, de durée de vie moyenne de 25h (13 à 47h). Elle majorée en cas d'absorption chronique (5).
- Buprénorphine : agoniste partiel Mu avec une relation association/dissociation très lente (affinité) et un antagoniste Kappa. Sa durée d'action est longue, d'environ 24h. Son action analgésique est 25 à 50 fois celle de la morphine. Le Subutex (Buprénorphine Haut Dosage) est disponible en comprimé sublingual en tant que TSO et le Temgesic est disponible en forme sublinguale ou en IV.
- Suboxone : association entre la Buprénorphine et la Naloxone, son autorisation de mise sur le marché date de 2012. Son association avec la Naloxone prévient le mésusage IV du Subutex en précipitant un syndrome de sevrage.

2.3 La Naloxone, antidote aux intoxications

2.3.1 Pharmacologie

La Naloxone est un dérivé synthétique de l'oxymorphone et de la thébaïne synthétisée dans les années 60, utilisée en pratique clinique dès 1967 et approuvée par la Food and Drug Administration en 1971 pour le diagnostic et la prise en charge thérapeutique des intoxications aux opioïdes (6,7).

C'est un antagoniste compétitif des récepteurs Mu, Kappa et Delta, d'action prédominante sur Mu, avec une action centrale et périphérique (7,8). Il s'agit d'un antidote toxicodynamique qui déplace le toxique de sa cible et shunt la liaison toxique – récepteur. Elle diminue la gravité de l'intoxication mais

pas sa durée (9). Son utilisation a radicalement changé la prise en charge et le pronostic des intoxications par opioïde (10).

Chez le sujet intoxiqué elle entraîne une augmentation de la fréquence respiratoire, de l'amplitude respiratoire, un réveil, une dilatation pupillaire et une amélioration de l'hémodynamique (8).

Sa biodisponibilité par voie orale est nulle en raison d'un premier passage hépatique en dehors d'une dose massive de 2 à 3g (10,11).

Son action est rapide en 2 à 3 minutes et sa demi-vie plasmatique est de l'ordre de 30 à 90 minutes (7,11). Sa liposolubilité élevée lui permet d'équilibrer rapidement sa concentration entre le compartiment plasmatique et intracérébral. Cependant sa durée d'action est plus courte que celle de la morphine en raison d'une métabolisation plus rapide par le système nerveux central (12).

Sa cinétique d'association/dissociation avec les récepteurs Mu est ultra rapide, ce qui expose à un risque de remorphinisation secondaire en cas d'intoxication par un opioïde ayant une plus grande affinité comme la Buprénorphine (11).

Sa demi-vie courte expose à un risque de rebond de la dépression respiratoire et du toxidrome opioïde quand l'opioïde à l'origine de l'intoxication a une durée d'action plus longue que la Naloxone, comme dans le cas des métabolites actifs de l'héroïne et de la méthadone entre autres (7,10).

2.3.2 Effets secondaires

Chez le sujet sain sans traitement par opioïde, pour une dose <1mg/kg elle n'a pas d'effet et pour >2mg/kg elle entraîne vertige, paresthésies, sueurs et troubles cognitifs (11).

Sa sécurité d'emploi est établie et ses effets secondaires sont rares et discutés en dehors du syndrome de sevrage précipité (1,7,10,11) :

- Le relargage de catécholamines qu'elle induit lors de sa titration, surtout à forte dose participerait à la physiopathologie de l'œdème pulmonaire non cardiogénique chez les patients aux antécédents cardiovasculaires, pulmonaires en hypercapnie chronique et chez les patients intoxiqués chez qui une hypercapnie / hypoxémie n'est pas corrigée avant réversion.
- Effets cardiovasculaires : elle augmente la fréquence cardiaque, le débit cardiaque, la pression artérielle et la consommation myocardique en oxygène (MVO₂) imposant une prudence chez le patient insuffisant coronarien ou cardiaque.

2.3.3 Syndrome de sevrage précipité

L'administration de Naloxone entraîne un syndrome de sevrage précipité en cas d'antagonisation totale et brutale de l'opioïde consommé, dont la sévérité dépend du niveau de dépendance physique du patient aux opioïdes (7,13) et de la dose employée (14,15).

Cliniquement il se caractérise par un réveil brutal, une agitation psychomotrice allant de la frustration à l'angoisse à un délirium, des vomissements avec risque d'inhalation et peut entraîner à l'extrême une crise d'épilepsie (7,10). Il peut avoir des effets cardio-vasculaires adverses rares mais menaçants à type de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), tachycardie ventriculaire, fibrillation et mort subite (6,16). Il peut également entraîner des complications pulmonaires de type d'œdème aiguë pulmonaire (OAP) non cardiogénique (selon l'hypothèse évoquée en 2.3.2., où par effet direct de l'intoxication par héroïne ou fentanyl engendrant une pression thoracique négative par l'effort inspiratoire à glotte fermée) mais celui-ci reste rare et semble être associé à une dose moyenne de Naloxone importante (supérieure à 4mg) (17).

Son traitement peut reposer sur l'utilisation d'agonistes alpha-2 adrénergiques comme la Clonidine afin de réduire les effets de la décharge catécholaminergique et/ou sur un traitement symptomatique par hydratation intraveineuse, anti émétique et benzodiazépine (16,18).

Il est à différencier du syndrome de sevrage par abstinence qui se caractérise dans un premier temps par des manifestations psychiques à type d'inconfort et d'anxiété puis secondairement par des symptômes physiques, mais qui n'a pas de conséquences cliniques menaçantes (6,19).

2.3.4 Take-home Naloxone

Afin de réduire la mortalité associée aux opioïdes et à leur surdosage, les programmes de Take-Home Naloxone (THN) visent à apporter une réponse rapide sans attendre l'arrivée des secours en cas d'intoxication, en fournissant à un personnel non médical (patients à risque d'overdose et entourage) un dispositif contenant de la Naloxone pour une réversion sur place. Ils sont largement développés en Amérique du Nord. Ces programmes ont montré leur efficacité dans la réduction de la mortalité par overdose et leur sécurité d'emploi (20,21).

Deux galéniques de Naloxone à prescription médicale facultative et à destination des patients à risque sont disponibles en France, respectivement depuis 2017 et 2019 :

- Nalscue (0.9mg/0.1mL) : en pulvérisation nasale. Une dose équivaut à 2 pulvérisations soit 1.8mg de chlorhydrate de Naloxone, à répéter toutes les 3-5 minutes si nécessaire.
- Prenoxad (0.91mg/mL) : en injection intra-musculaire. Une dose de 0.4 mL, à répéter toutes les 2 - 3 min.

Les deux sont mis à disposition des CSAPA, des CAARUD et des pharmacies et sont indiquées dans le « traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, caractérisés ou suspectés, se manifestant par une dépression respiratoire et/ou une dépression du système nerveux central, dans l'attente d'une prise en charge par une structure médicalisée » (22,23).

2.4 Intoxication aux opioïdes

2.4.1 Toxidrome opioïde

Le toxidrome opioïde est définie par la triade (3,24,25) :

- Troubles de la conscience avec coma calme hypotonique hyporéflexique
- Dépression respiratoire : bradypnée avec fréquence respiratoire <12 cycles/minutes ou apnée
- Myosis serré bilatéral en tête d'épingle

Triade à laquelle peuvent s'ajouter des signes cardio-vasculaires comme une bradycardie sinusale (par stimulation du nerf vague) et une hypotension en cas d'hypertonie sympathique. Cette dernière est majorée en cas d'hypovolémie associée. Une bronchoconstriction peut également être associée si l'opioïde est histamino - libérateur (1).

Une rigidité thoracique peut survenir avec les opioïdes utilisés en anesthésie en raison de leur puissance d'action et voie d'administration, notamment le Fentanyl, même à des doses faible (50 microgrammes en IV) (26).

Une intoxication par Tramadol peut entraîner un syndrome sérotoninergique avec hypertonie, mydriase et agitation et modifier la présentation clinique (27).

2.4.2 Physiopathologie de la dépression respiratoire

Tous les opioïdes partagent le même mécanisme d'action responsable de la dépression respiratoire (1). Tous entraînent de manière dose dépendante une augmentation du temps inspiratoire à forte dose et une diminution de la fréquence respiratoire, en dehors de la Buprénorphine pour laquelle apparait un plafonnement de ses effets respiratoires à partir d'une faible dose (2).

Cette diminution est due à une moindre réponse cérébrale aux stimuli hypoxémiques et hypercapniques par diminution de la sensibilité des chémorécepteurs cérébraux et carotidiens. Cela entraîne une modification de la réponse normale de la ventilation et expose à un risque d'apnée pour une PaCO₂ identique (28).

Les co-ingestions de benzodiazépines modifient la physiopathologie de la dépression respiratoire dans les intoxications par TSO. Pour la buprénorphine cela s'explique par la perte de son effet plafond sur la dépression respiratoire lors de la consommation concomitante d'une benzodiazépine (2,29). Pour la Méthadone, par la perturbation de l'élimination de ses métabolites hépatiques par inhibition d'un cytochrome impliqué dans sa métabolisation qui entraîne la prolongation de ses effets respiratoires (30).

2.4.3 Autres complications associées

Ce sont celles du décubitus prolongé et de la déshydratation qui intéressent surtout l'héroïne. Une rhabdomyolyse et une insuffisance rénale, avec à l'extrême des troubles du rythme cardiaque sur hyperkaliémie peuvent apparaître, également en raison d'une toxicité directe liée à la quinine dans le produit (perturbatrice des échanges membranaires) (31–33).

Oxycodone et Méthadone peuvent entraîner des troubles du rythme. Il s'agit d'un effet propre pour l'Oxycodone (32) et secondaire à un allongement du QT pour la Méthadone, bien que son impact clinique reste débattu pour cette dernière (5,34).

2.4.4 Recommandations de prise en charge

De nouvelles recommandations formalisées d'expert sont émises en 2020 par la SFMU et la SRLF (24). L'utilisation de Naloxone est indiquée dans la situation suivante : « Il faut utiliser la naloxone chez le patient présentant un coma supposé par surdosage en opioïdes lorsque son état nécessite une intubation/ventilation mécanique, afin de l'éviter » (Recommandation de Grade 1+, Accord fort).

Il est recommandé de faire une titration à la dose de 0.04 mg par minute jusqu'à « l'obtention d'un réveil ». Un relais par Naloxone au pousse seringue électrique (PSE), qui est une indication d'hospitalisation en Soins-continus, est indiqué en cas d'intoxication par Méthadone et par un opioïde à longue durée d'action à une dose horaire équivalente à la moitié de la dose de titration.

Elles rappellent qu'à ce jour il n'existe pas d'études randomisées comparant la réversion par Naloxone et l'IOT dans les comas liés aux opioïdes.

La Naloxone est efficace dans les intoxications au Tramadol mais doit être utilisée avec précaution en raison d'un risque épileptogène. Elle l'est également, dans des doses à priori plus élevées dans les intoxications aux opioïdes de synthèse comme le Furanylfentanyl et l'Ocfentanyl.

Nous précisons que l'administration de Naloxone a pour objectif d'améliorer la fonction respiratoire par récupération d'une fréquence >10 cycles/minutes (en évitant ainsi les apnées et le risque d'arrêt cardio-respiratoire hypoxique), et non pas la récupération d'un état de conscience (8,9,35).

La dose de Naloxone en titration recommandée en 2020 est moindre par rapport à celle des recommandations de la SRLF de 2006 (0.1 mg toutes les 2 - 3 minutes) (25). Cela est en accord avec le reste de littérature sur le sujet. Il est préconisé de recourir à une dose la plus faible possible en prévention du syndrome de sevrage précipité en raison de la survenue potentielle de vomissements et du risque de d'inhalation chez le sujet inconscient (6,10,11,35,36).

Son utilisation est contre-indiquée si l'IOT et la ventilation mécanique sont indiquées pour un autre motif comme en cas d'arrêt cardio-respiratoire ou de pneumopathie d'inhalation (35).

Dans la séquence de prise en charge la priorité est donnée à la correction de l'hématose et à la gestion des voies aériennes (6,24). La gazométrie artérielle permet de faire la distinction entre une insuffisance respiratoire de type I (définie par une $PaO_2 < 60$ mmHg) pour laquelle une amélioration de l'oxygénation est prioritaire et une de type II (définie par une $PaCO_2 > 42$ mmHg) dans laquelle une assistance ventilatoire doit être instaurée d'emblée (accord faible) selon les recommandations de 2006 (25,37).

Son efficacité est discutée dans les intoxications par Buprénorphine (6,11,38), en raison de sa durée d'action longue et de son affinité Mu forte. Certains auteurs recommandent une intubation oro-trachéale d'emblée (25,35), les recommandations de 2020 ne se prononcent pas sur ce sujet.

2.5 Epidémiologie

2.5.1 « La crise des opioïdes » aux Etats-Unis

Le terme fait référence à la crise sanitaire que traversent actuellement les Etats-Unis, avec 446 032 décès entre 1999 et 2018 (39). Fait notable, elle serait responsable d'une réduction de l'espérance de vie de la population dans la catégorie des 25 - 55 ans (40).

Elle démarre au début des années 2000, après des campagnes de promotion de la prise en charge de la douleur et une marginalisation de l'impact des troubles addictifs et de l'usage associés. Elle s'est déroulée en trois phases et vagues de décès. La première est la conséquence de l'augmentation de la prescription médicale d'opioïdes. La seconde est due à un glissement vers un mésusage de ces traitements et vers une consommation de substances illicites de type Héroïne qui aboutit depuis 2013-2014 à une troisième vague de décès impliquant des opioïdes de synthèse de type Tramadol et Fentanyl (40).

2.5.2 En France

2.5.2.1 Consommation d'antalgiques opioïdes

Entre 2006 et 2017 en France on assiste à un changement de profil dans la consommation d'opioïde par la population. Malgré une baisse globale de la consommation d'opioïdes faibles en raison du retrait du marché du Dextropropoxyphène en 2011, la consommation individuelle de Tramadol, Codéine et d'Opium augmente. La consommation d'opioïdes forts est en nette progression (+45%). Elle est surtout marquée par celle de l'Oxycodone (+738%) qui atteint presque le niveau de consommation de la morphine et par celle de Fentanyl sous sa forme transdermique (+78%) (41).

Parallèlement les notifications pour intoxications aux antalgiques opioïdes ainsi que les signalements pour usages problématiques et détournement de ces traitements ont doublé sur la même période (4,41).

Ces changements sont la conséquence d'un élargissement de la prescription des opioïdes forts aux douleurs chroniques non cancéreuses et des campagnes de prise en charge de la douleur. En 2015, 17.1% de la population Française a reçu un antalgique opioïde sur prescription médicale (42).

2.5.2.2 Les traitements de substitution aux opioïdes en France

En 2019 on estime à 180 000 le nombre de patients sous TSO. Le Subutex est majoritairement représenté (61%) par rapport à la Méthadone (38%) et la Suboxone (5%) (43). Le taux de couverture des patients toxicomanes est de 85% en France, ce qui en fait le plus élevé d'Europe (44).

Leur apport dans la réduction des décès par overdose à l'héroïne est indéniable depuis leur avènement à la fin des années 90 (44–47).

Néanmoins leur apparition est contemporaine de celle des intoxications et des décès en rapport (45,47). Ils sont 3 à 4 fois plus nombreux chez les patients sous Méthadone que sous Buprénorphine (48,49).

On note un changement dans le profil des opioïdes impliqués dans les décès par overdose avec une augmentation de la part des TSO et des opioïdes licites au dépend de l'héroïne (43,50,51). Ce risque accru de décès est multifactoriel. Dans cette population la consommation d'héroïne persiste chez deux tiers de ces patients et il existe un risque élevé de mésusage d'opioïde ou de détournement thérapeutique des TSO (4). Par ailleurs on note une recrudescence de la consommation de substances psycho-actives (52) et une prévalence importante de co-prescriptions susceptibles d'avoir un impact péjoratif en cas d'intoxication. Ainsi, 22% de ces patients ont une co-prescription d'opioïde et les taux de prescriptions d'hypnotiques, d'anxiolytiques et de neuroleptiques sont respectivement 7, 4.5 et 7 fois supérieurs à ceux de la population générale (43).

2.5.2.3 Recours aux urgences et hospitalisations pour intoxication aux opioïdes

L'absence en France de registre national des intoxications médicamenteuses volontaires à l'inverse des Etats-Unis ou du Royaume-Uni rend leur appréciation difficile. Les données proviennent

d'extrapolations à partir d'études monocentriques et du réseau OSCOURS de Santé Publique France (47).

Entre 2004 et 2017 les hospitalisations en rapport avec une utilisation d'opioïde ont augmenté de 167%, passant de 15 à 40 pour un million d'habitants et le taux de décès en rapport a augmenté de 146% passant de 1.3 à 3.2 pour un million habitants (53).

Aux urgences, entre 2010 et 2018, on relève une diminution du taux de passage pour intoxication aux opioïdes de 38.9 en 2010 à 32.9 en 2018 pour 100 000 passages. Cependant le nombre d'hospitalisations, les passages pour usages problématiques d'opioïdes ont augmenté et il semblerait également en être le cas pour la gravité des intoxications (54).

En 2015 on estime à 13 161 le nombre de passages aux urgences dans l'année pour consommation de substances illicites, soit un passage pour 1000 admissions. A compter de 2012, les passages pour consommation d'opioïde sont relégués à la seconde place, derrière ceux pour consommation de cannabis (55).

2.6 Objectifs de l'étude

Nous formulons l'hypothèse que l'évolution du profil des intoxications aux opioïdes en France s'accompagne de davantage de dégradation secondaire, et devrait mener à un recours accru à l'intubation orotrachéale.

L'objectif principal de ce travail est d'étudier la prise en charge et le devenir des patients admis au service d'accueil des urgences pour une intoxication aux opioïdes, et l'évolution de ces paramètres sur 10 ans.

Les objectifs secondaires sont d'une part la détermination de facteurs prédictifs de dégradation secondaire, et d'autre part l'étude des facteurs prédictifs de sevrage précipité et sa prise en charge.

3 Matériels et méthodes

3.1 Schéma de l'étude et patients

3.1.1 Description

Nous avons mené une étude rétrospective, monocentrique aux urgences du CHU de Strasbourg sur une période de 10 ans : du 01/01/2011 au 31/11/2020.

3.1.2 Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion étaient un passage au service d'accueil des urgences (SAU) adultes pour intoxication à un opioïde quelle que soit la molécule causale, isolée ou en poly-intoxication.

Les critères d'exclusion comprenaient les dossiers incomplets ne permettant pas d'étudier la prise en charge hospitalière, les sorties contre avis médical ou les fugues, les dossiers pour lesquels une dose non toxique d'opioïde était en cause ou pour lesquels la durée d'action de l'opioïde impliqué était dépassée ainsi que les dossiers où il existait une incertitude sur l'implication d'un opioïde dans l'intoxication.

3.2 Recueil des données

Il a été effectué sur les dossiers médicaux à partir du logiciel DxCare. Nous avons sélectionné les dossiers en utilisant les codes de la CIM-10 relatifs aux intoxications par opioïdes (annexe 1).

Les données et caractéristiques suivantes ont été recueillies pour chaque patient :

- Biographiques : âge et sexe
- Antécédents : toxicomanie aux opioïdes, hépatiques (cirrhose, cancer hépato-cellulaire, hépatite virale), cardio-vasculaires (tout type de cardiopathie, AOMI et AVC) et pulmonaires (tout type d'insuffisance respiratoire et BPCO). Traitements de base (type d'opioïde et benzodiazépine)
- Intoxication : délai de prise, opioïde incriminé, durée d'action, dose supposée, voie d'administration, co-toxiques, le caractère volontaire ou accidentel de l'intoxication
- Prise en charge préhospitalière : traitement par Naloxone et dose totale, mise en place d'un PSE de Naloxone et débit, utilisation de Flumazénil, remplissage, oxygénation
- Mode de transport et orientation du patient (zone ou déchocage)
- Paramètres cliniques à l'admission (IAO et examen médical): paramètres vitaux, bradypnée (définie par une fréquence respiratoire <12 cycles/minute), état de choc, présence d'un myosis ou de signes d'inhalation, syndrome de sevrage précipité à l'admission
- Données paracliniques : résultats de la gazométrie (Insuffisance respiratoire de type I avec une PaO₂ <60 mmHg ou de type II avec une PaCO₂>45 mmHg), présence ou absence d'une insuffisance rénale aigue, d'une cytolyse, d'une rhabdomyolyse, présence ou absence d'une infection pulmonaire à l'imagerie,
- Prise en charge hospitalière : traitement par Naloxone avec doses boli et dose totale, voie d'administration, mise en place d'un PSE et dose horaire, efficacité de la réversion (gain sur la fréquence respiratoire et sur le score de Glasgow), recours au Flumazénil, remplissage, oxygénation, VNI ou IOT
- Devenir : service et durée d'hospitalisation, IOT en réanimation si non réalisée aux urgences, survenue d'une récurrence que nous avons défini comme une baisse secondaire du Glasgow et/ou de la fréquence respiratoire après l'admission aux urgences, survenue d'une dégradation secondaire définie par l'association de la variable récurrence et/ou un transfert en réanimation.
- Syndrome de sevrage précipité : présentation clinique et traitement entrepris.

3.3 Analyse statistique

Pour l'analyse descriptive, les variables qualitatives sont exprimées en moyenne avec leur intervalle de confiance à 95% (abrégé « IC95 »), et les variables quantitatives avec leurs effectifs et proportions dans l'échantillon.

En analyses inférentielles nous avons eu recours au test du Chi2 ou de Fisher selon les effectifs théoriques des tableaux croisés pour les variables qualitatives et l'estimation d'un rapport de côtes (Odds Ratio, abrégé « OR ») et exprimé avec son intervalle de confiance à 95%. Les variables quantitatives ont été obtenues grâce au test de Student pour les variables gaussiennes et au test de Mann Whitney Wilcoxon dans les autres cas.

L'analyse multivariée a été réalisée à l'aide d'un modèle complet de régression logistique.

Nos analyses ont été réalisées avec le logiciel ShinyStats et pvalue.io (56).

4 Résultats

4.1 Caractéristiques de la population

Du 1^{er} janvier 2011 au 31 novembre 2020, 654 patients ont été admis aux urgences du CHU de Strasbourg pour une suspicion d'intoxication aux opioïdes. 200 patients ont été exclus : 59 en raison d'un suivi impossible (dossier incomplet, fugue ou sortie contre avis), 65 pour une dose finalement non toxique, 28 pour une admission postérieure au délai d'action de l'opioïde, et 48 pour un diagnostic incertain. Au final, 454 patients ont été inclus pour analyse (figure 1).

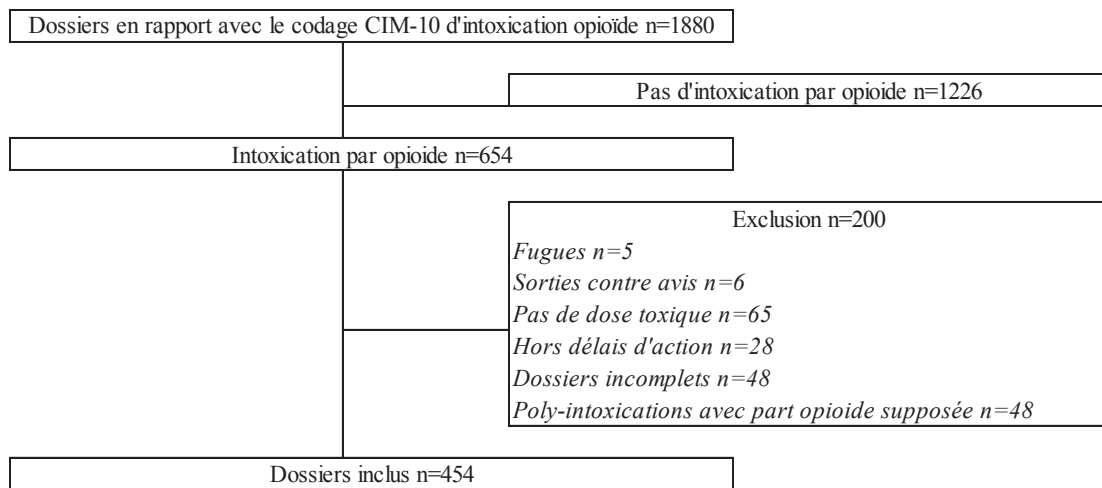


Figure 1
Diagramme des flux

4.1.1 Caractéristiques anamnestiques

L'âge moyen de la population était de 44.8 ans (écart type de 16.3 ans), de prédominance masculine à 71.3%.

Les caractéristiques anamnestiques de la population sont présentées dans le Tableau I.

67.7% des patients avaient un antécédent de toxicomanie aux opioïdes, 23% avaient déjà fait une overdose opioïde et 14.1% avaient un antécédent pulmonaire (BPCO ou insuffisance respiratoire). Un traitement par benzodiazépine était présent chez 42.8% de nos patients. Parmi les patients aux antécédents de toxicomanie aux opioïdes 59.6% étaient sous TSO.

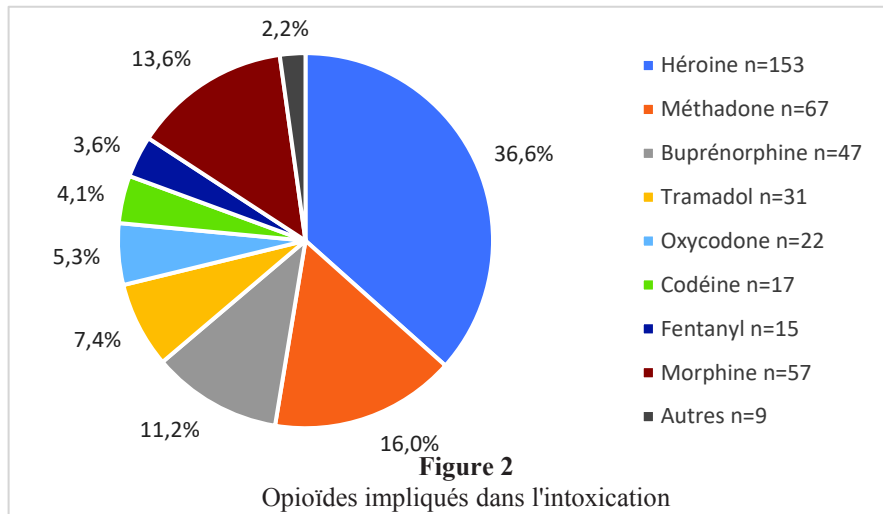
Le caractère volontaire de l'intoxication était majoritaire à 84%. L'opioïde impliqué était de courte durée d'action dans 53.4% des cas. Le délai de prise n'était renseigné que dans 20% des dossiers et était de 4.48h en moyenne (IC95 : 3.72 – 5.23). Les poly-intoxications étaient prédominantes et concernaient principalement l'alcool à 28.9% et une benzodiazépine à 26,1%. Une intoxication mixte mettant en jeu deux opioïdes était rencontrée dans 9.8% des dossiers.

12 patients sont arrivés aux urgences par leurs propres moyens. Une prise en charge préhospitalière par un SMUR était déclenchée pour 37.9% des patients. Le mode de transport nous était inconnu pour 27 patients mais n'était pas médicalisé. A leur admission 38.7% des patients étaient orientés au déchocage.

Tableau I
Caractéristiques anamnestiques de la population (n=454)

	Moyenne (IC95%)	Effectif	Proportion (%)
Antécédents :			
Cardiovasculaires		59	13
Pulmonaires		64	14,1
Hépatiques		123	27,2
Toxicomanie		307	67,7
Overdose opioïde		104	23
Traitements :			
Méthadone		85	18,7
Subutex		96	21,1
Suboxone		3	0,66
Morphine		51	11,2
Fentanyl		17	3,7
Oxycodone		25	5,5
Codéine		11	2,4
Tramadol		21	4,6
Benzodiazépine		194	42,8
Take-Home Naloxone		0	0
Délai depuis la prise (h)	4.48 (3.72 - 5.23)		
Délai connu / non connu		91 / 363	20 / 80
Opioïde courte / longue durée d'action		233 / 195	53,4 / 46,6
Intoxication volontaire / involontaire		378 / 72	84 / 16
Voie d'administration du toxique :			
Per os		193	63,3
Intranasale		58	19
Intraveineuse		35	11,5
Transdermique		15	4,9
Sous-cutanée		3	0,98
Intra-artérielle		1	0,3
Mono-intoxication / poly-intoxication		72 / 378	16 / 84
Co toxique :			
Autre opioïde		43	9,8
Benzodiazépine		115	26,1
Autre psychotrope		35	7,97
Cardiotrope		1	0,2
Paracétamol		19	4,3
AINS		9	2
Cannabis		32	7,3
Cocaïne		13	2,96
Autre substance psycho-active		3	0,68
Alcool		128	28,9
Orientation à l'admission : zone / déchocage		277 / 175	61,3 / 38,7
Transport :			
SMUR médicalisé		138	32,3
SMUR non médicalisé		34	7,9
Non médicalisé		241	56,4
Propres moyens		12	2,8
Police		2	0,5

Les opioïdes impliqués dans l'intoxication sont renseignés dans la Figure 2



L'héroïne était de loin l'opioïde le plus incriminé à 36.6%, suivi de la Méthadone à 16%, de la Morphine à 13.6% puis de la Buprénorphine à 11.2%. Pour cette dernière, le Subutex était le plus impliqué (n=47), devant le Temgesic (n=2) et le Suboxone (n=1). 9 patients ont présenté une intoxication par d'autres opioïdes : 1 par Dextropropoxyphène, 5 par Opium et 3 par Dextrométhorphanne (à dose massive : 3 flacons chez deux patients et 12 comprimés chez un autre). Les intoxications par TSO représentaient 25.1% des intoxications totales, la Méthadone était prépondérante à 58.8% contre 41.2% pour la Buprénorphine.

Les doses moyennes ingérées pour chaque type d'opioïde sont renseignées sur le tableau II. Les données disponibles ont permis son calcul pour 8 d'entre eux.

Tableau II
Dose moyenne ingérée pour les différents types d'opioïdes

Opioïde impliqué	Dose moyenne en mg (IC95%)
Héroïne	1417 (922 - 1912)
Méthadone	335 (208 - 462)
Subutex	46.5 (21.9 - 71)
Temgesic	4.6 (0 - 48)
Morphine	339 (47 - 630)
Fentanyl	0.024 (0 - 0.048)
Tramadol	1533 (1027 - 2038)
Codéine	458 (231 - 684)

4.1.2 Caractéristiques cliniques et paracliniques à l'admission

Le tableau III renseigne les caractéristiques cliniques et paracliniques des patients à l'admission aux urgences.

Tableau III
Caractéristiques cliniques et paracliniques de la population à l'admission aux urgences (n=454)

Caractéristiques	Moyenne (IC95%)	Effectif	Proportion (%)
Cliniques			
Paramètres vitaux :			
PAS / PAD	122 (120.6 - 124.3) / 74 (72.9 - 75.7)		
Fréquence cardiaque	87.2 (85.4 - 89)		
Fréquence respiratoire	12.5 (11.7 - 13.2)		
Bradypnée		143	32,8
Score de Glasgow	13.2 (12.9 - 13.4)		
Saturation en oxygène	94.7 (94.2 - 95.2)		
Débit d'oxygène (l/min)	1.6 (1.3 - 2)		
Signes d'inhalation		81	18,2
Myosis		297	72,8
Etat de choc		9	1,99
Syndrome de sevrage à l'arrivée		4	0,88
Paracliniques			
IR 1		64	23,6
IR 2		213	78,6
Insuffisance rénale aigüe		58	13,5
Rhabdomyolyse		60	55,6
Cytolyse		79	26,2
Imagerie pulmonaire		194	43,1
Pneumopathie à l'imagerie		32	17,2

PAS/PAD : pression artérielle systolique et diastolique, IR1/IR2 : Insuffisance respiratoire de type 1/2

Concernant les signes cliniques de gravité à l'admission, 32.8% des patients présentaient une bradypnée, 18.2% présentaient des signes d'inhalation et le score moyen du Glasgow était de 13.2 points (IC95 : 12.9 – 13.4).

Une gazométrie était réalisée chez 59.7% de l'effectif et parmi ces patients 78.6% présentaient une insuffisance respiratoire aigüe hypercapnique (IR2) et 23.6% une hypoxémique (IR1). 13.5% des patients étaient en insuffisance rénale aigüe (recherchée dans 94.7% des dossiers) et plus de la moitié (55.6%) des patients chez qui un dosage de CPK était demandé (23.8% des patients) avaient une rhabdomyolyse. Une pneumopathie d'inhalation était présente chez 17.2% des patients.

4.2 Prise en charge des intoxications par opioïde

4.2.1 Prise en charge globale

4.2.1.1 Prise en charge préhospitalière

La prise en charge préhospitalière par le SMUR est présentée dans le Tableau IV

Tableau IV
Prise en charge par le SMUR (n=172 soit 37,9% des patients)

Paramètres	Effectif	Proportion
Naloxone	123	71,5
<i>Dose bolus (mg)</i>	<i>0.27 (0.10 - 0.43)</i>	
<i>Dose totale (mg)</i>	<i>0.56 (0.34 - 0.77)</i>	
Voie d'administration :		
Intraveineuse	88	90,7
Intra-osseuse	3	3,1
Intranasale	5	5,1
Sous-cutanée	1	1
PSE	6	3,5
<i>Débit PSE (mg/h)</i>	<i>0.15 (0.02 - 0.28)</i>	
Flumazénil	11	6,4
Oxygénothérapie	97	56,1

Parmi les patients pris en charge par le SMUR, la majorité (71.5%) ont été réversés par Naloxone avec une dose moyenne totale de 0.56 mg (IC95 : 0.37 – 0.77). Cinq patients ont été réversés par Nalscue. Six PSE de Naloxone ont été débutés en préhospitalier (3.5% des SMUR) avec une dose moyenne de 0.15 mg/h (IC95 : 0.02 - 0.28), tous ont été poursuivis aux urgences. Une réversion par Flumazénil a été entreprise chez 6.4% des patients. Les patients ayant bénéficié d'une prise en charge préhospitalière par le SMUR ont été plus admis au déchochage que les autres (62.3% contre 24.5% ; OR à 5.09 (IC95 : 3.32 – 7.89) et p<0.001).

4.2.1.2 Prise en charge aux urgences

La prise en charge des patients aux urgences est renseignée dans le Tableau V, et la Figure 3 précise la répartition des réversions en fonction de la prise en charge extrahospitalière et hospitalière.

Une réversion par Naloxone a été conduite chez 47.1% des patients, avec une dose bolus moyenne de 0.19 mg (IC95 : 0.1 – 0.28) et une dose totale de 0.54 mg (IC95 : 0.39 – 0.7). La dose médiane totale de Naloxone était de 0.28 mg (Q1=0.12 mg ; Q3=0.4 mg).

65.8% des patients qui ont été reversés en préhospitalier ont nécessité une seconde réversion aux urgences. Un relais par PSE de Naloxone a été mis en place chez 42.5% des patients reversés, avec un débit moyen de 0.21 mg/h (IC95 : 0.15 – 0.28), correspondant à la moitié de la dose de titration que ces derniers ont reçu (0.4 mg en moyenne (IC95 : 0,21 - 0,58)). Ce relais était entrepris indépendamment de la durée d'action de l'opioïde (longue durée d'action : 52.9%, courte durée d'action : 47.1% ; p=0.32).

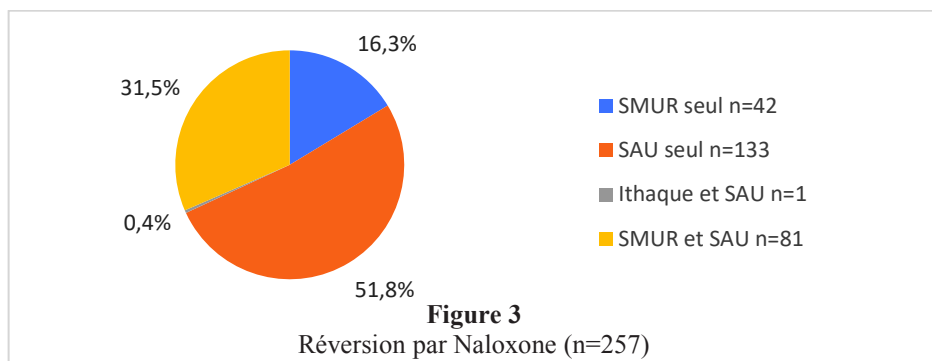
La réversion a permis un gain moyen de 5.5 cycles par minutes sur la fréquence respiratoire (IC95 : 4.1 - 7) et de 3.5 points sur le score de Glasgow (IC95 : 2.8 - 4.1).

Tableau V
Prise en charge aux urgences (n=454)

Paramètres	Moyenne (IC95%)	Effectif	Proportion (%)
Naloxone :		214	47,1
Dose bolus (mg)	0.19 (0.1 - 0.28)		
2ème dose (mg)	0.18 (0.06 - 0.29)		
Dose totale (mg)	0.54 (0.39 - 0.70)		
Naloxone après réversion SMUR		81	65,8
Mise en place d'un PSE		91	42,5
Débit du PSE (mg/h)	0.21 (0.15 - 0.28)		
Efficacité de la Naloxone :			
Gain sur la fréquence respiratoire	5.5 (4.1 - 7)		
Gain sur le score de Glasgow	3.5 (2.8 - 4.1)		
Flumazénil		33	7,3
Remplissage		29	6,4
Volume de remplissage (mL)	968.7 (611.7 - 1325.8)		
Oxygénothérapie		260	57,3
VNI		22	4,8
Intubation aux urgences		14	3,1

Plus de la moitié des patients ont reçu de l'oxygénothérapie (n=260 ; 57.3%), 22 ont bénéficié de VNI et 14 ont été directement intubés aux urgences.

Concernant les intoxications à la Buprénorphine, 36.2% ont été réversées avec une dose totale moyenne de 0.65 mg (IC95 : 0 - 1.44), pour un gain moyen de 3.5 points sur la fréquence respiratoire (IC95 : 0 - 12.27) et de 3.1 points sur le Glasgow (IC95 : 1.5 - 4.7). 41% de ces patients ont été mis sous PSE à une dose moyenne de 0.22 mg/h (IC95 : 0 - 0.48).



12.8% (n=22) des patients qui n'avaient pas été réversés en SMUR l'ont finalement été aux urgences.

4.2.1.3 Devenir des patients

Le tableau VI présente le devenir et l'orientation des patients en hospitalisation.

La proportion de dégradation secondaire a été importante dans notre étude : elle concerne environ la moitié des patients (47.7% de l'effectif), et un tiers des patients admis aux urgences ont été transférés secondairement en réanimation. 17.1% des patients transférés en réanimation n'ont pas été intubés. La moitié de l'effectif (50.2%) a été hospitalisé en UHCD pour une durée moyenne de 19.5h (IC95 : 17.75 – 21.2), un tiers en réanimation, et les autres ont été admis en secteur conventionnel. Seuls 11 patients ont regagné directement leur domicile.

Aucun patient n'est décédé aux urgences. Trois décès sont à signaler durant l'hospitalisation : un patient de 46 ans qui a succombé à une leucémie aigüe myéloïde de type 4 diagnostiquée durant son hospitalisation, un patient de 53 ans décédé d'un choc septique à point de départ pulmonaire dans un contexte d'adénocarcinome pulmonaire multi-métastatique, et un autre patient de 71 ans sur un choc septique à point de départ pulmonaire.

Tableau VI
Devenir et orientation des patients (n=454)

	Moyenne (IC95%)	Effectif	Proportion (%)
Dégradation secondaire		215	47,4
Récurrence		170	37,5
Transfert en réanimation		150	33
Pneumopathie d'inhalation		74	16,4
Orientation :			
Retour à domicile		11	2,4
UHCD		228	50,2
Service conventionnel		65	14,3
Durée totale hospitalisation (h)	83,3 (68,9 - 97,7)		
en UHCD	19,5 (17,75 - 21,2)		
en Réanimation	130,92 (96,93 - 164,91)		
en Secteur conventionnel	205,6 (162,43 - 248-71)		
Décès aux urgences		0	0
Décès en hospitalisation		3	0,66

En ce qui concerne les patients qui se sont dégradés secondairement, le tableau VII compare le devenir des patients qui ont été réversés par Naloxone à ceux qui ont été directement intubés.

Tableau VII
Groupe dégradation : Comparaison entre les patients directement intubés et les patients réversés (n=205)

Devenir	IOT d'emblée n=42		Réversion n=163		Odds Ratio (IC95%)	p
	Effectif ou moyenne (IC95%)	Proportion	Effectif ou moyenne (IC95%)	Proportion		
<i>Durée d'hospitalisation (h)</i>	88,9 (58,05 - 119,76)		101,17 (77,18 - 128,17)			0,04
Décès hospitalier	1	2,38	1	0,62	3,84 (0,05 - 305,49)	0,37
Pneumopathie d'inhalation	17	40,5	40	25	2,03 (0,93 - 4,39)	0,05
Parmis les patients réversés :						
Transfert en réanimation			99	60,7		
Intubation secondaire			79	48,5		

Lorsqu'elle était réalisée d'emblée, l'IOT n'était pas significativement associée à la présence d'une pneumopathie d'inhalation par rapport à une tentative de réversion (Odds Ratio à 2.03 (IC95 : 0.93 – 4.39) ; $p=0.05$). Près de six patients réversés sur dix (60.7%) ont été transférés en Réanimation et près de la moitié des patients réversés ont été secondairement intubés (48.5%).

10 patients ayant présenté une dégradation secondaire ont été exclu de l'analyse car ils n'ont été ni intubés ni réversés.

4.2.2 Evolution sur 10 ans

Nous avons comparé l'évolution des intoxications par opioïdes sur deux périodes : de 2011 à 2015 (période 1) et de 2016 à 2020 (période 2). L'effectif était de 223 patients sur la période 1 et de 231 patients sur la seconde.

Caractéristiques anamnestiques (Tableau VIII) :

Entre les deux périodes, la population a vieilli, passant de 42.58 ans en moyenne (IC95 : 40.64 – 44.53) à 46.98 ans (IC95 : 44.72 – 49.24) ($p=0.001$) et présentait plus d'antécédents hépatiques (33.9% contre 20.3% ; $p<0.001$).

Bien que nos résultats n'étaient pas significatifs, il semblerait que la population présentait plus d'antécédents cardiovasculaires (16.1% contre 9.9% ; $p=0.05$) et pulmonaires (16.9% contre 11.3% ; $p=0.08$), et qu'on retrouvait davantage de traitement par Oxycodone (6.9% contre 4.04% ; $p=0.18$), Fentanyl (4.8% contre 2.7% ; $p=0.25$) ou benzodiazépine (44.6% contre 40.8% ; $p=0.39$) en seconde partie d'étude.

Tableau VIII
Caractéristiques anamnestiques de la population sur les deux périodes (n=454)

Caractéristiques	2011 - 2015 (n=223)		2016 - 2020 (n=231)		Odds Ratio (IC95%)	p
	Effectif ou moyenne (IC95%)	Proportion	Effectif ou moyenne (IC95%)	Proportion		
Age	42.58 (40.64 - 44.53)		46.98 (44.72 - 49.24)			0,001
Sexe masculin	160	71,7	163	70,9	0.96 (0.62 - 1.47)	0,84
Antécédents :						
Cardiovasculaires	22	9,9	37	16,1	1.74 (0.96 - 3.22)	0,05
Pulmonaires	25	11,3	39	16,96	1.61 (0.91 - 2.89)	0,08
Hépatiques	45	20,3	78	33,9	2.02 (1.29 - 3.17)	0,001
Toxicomanie	152	68,2	155	67,1	0.95 (0.63 - 1.44)	0,81
Overdose d'opioïde	50	22,5	54	23,5	1.06 (0.66 - 1.68)	0,81
Traitement de base :						
Méthadone	41	18,4	44	19,1	1.04 (0.63 - 1.72)	0,86
Subutex	50	22,4	46	19,9	0.86 (0.53 - 1.39)	0,51
Suboxone	0	0	3	1,3	/	0,25
Morphine	27	12,1	24	10,4	0.84 (0.45 - 1.57)	0,56
Fentanyl	6	2,7	11	4,8	1.81 (0.60 - 6.06)	0,25
Oxycodone	9	4,04	16	6,9	1.77 (0.72 - 4.64)	0,18
Codéine	5	2,2	6	2,6	1.16 (0.29 - 4.89)	0,81
Tramadol	7	3,1	14	6,1	1.99 (0.73 - 5.94)	0,14
Benzodiazépine	91	40,8	103	44,6	1.18 (0.80 - 1.74)	0,39
Délai depuis la prise (h)	4.65 (3.47 - 5.83)		4.32 (3.32 - 5.32)			0,73
Opioïde courte / longue durée d'action	102 / 103	49,8 / 50,2	121 / 92	56,81 / 43,19	0.75 (0.5 - 1.13)	0,15
Intoxication volontaire	192	86,9	186	81,2	0.65 (0.38 - 1.12)	0,1
Mono-intoxication / poly-intoxication	76 / 142	34,9 / 65,1	96 / 125	43,4 / 56,6	0.70 (0.47 - 1.04)	0,07
Co toxique :						
Autre opioïde	28	12,96	15	6,8	0.49 (0.24 - 0.98)	0,03
Benzodiazépine	64	29,6	51	22,9	0.70 (0.45 - 1.10)	0,11
Autre psychotrope	21	9,7	14	6,3	0.62 (2.28 - 1.33)	0,18
Cardiotrope	1	0,46	0	0	0 (0 - 37.78)	0,49
Paracetamol	10	4,6	9	4,02	0.86 (0.30 - 2.42)	0,75
AINS	6	2,8	3	1,3	0.48 (0.08 - 2.27)	0,29
Cannabis	12	5,6	20	8,9	1.66 (0.75 - 3.82)	0,18
Cocaine	3	1,4	10	4,5	3.31 (0.84 - 18.97)	0,06
Autre substance psycho-active	2	0,93	1	0,45	0.48 (0.01 - 9.29)	0,54
Alcool	73	33,3	55	24,5	0.65 (2.42 - 1.01)	0,04
Orientation à l'admission :						
en zone	125	56,6	152	65,8	1.48 (0.99 - 2.2)	0,04
au déchocage	96	43,4	79	34,2	0.68 (0.45 - 1.01)	0,04
Transport :						
SMUR médicalisé	70	31,4	68	29,4	0.91 (0.6 - 1.39)	0,65
SMUR non médicalisé	11	4,9	23	9,96	2.13 (0.97 - 4.96)	0,04
Non médicalisé	125	59,5	118	54,4	0.81 (0.54 - 1.21)	0,28
Moyens propres	4	1,9	8	3,7	1.97 (0.52 - 9.07)	0,27

La figure 4 représente les opioïdes impliqués dans l'intoxication entre les deux périodes et le tableau IX les doses moyennes ingérées.

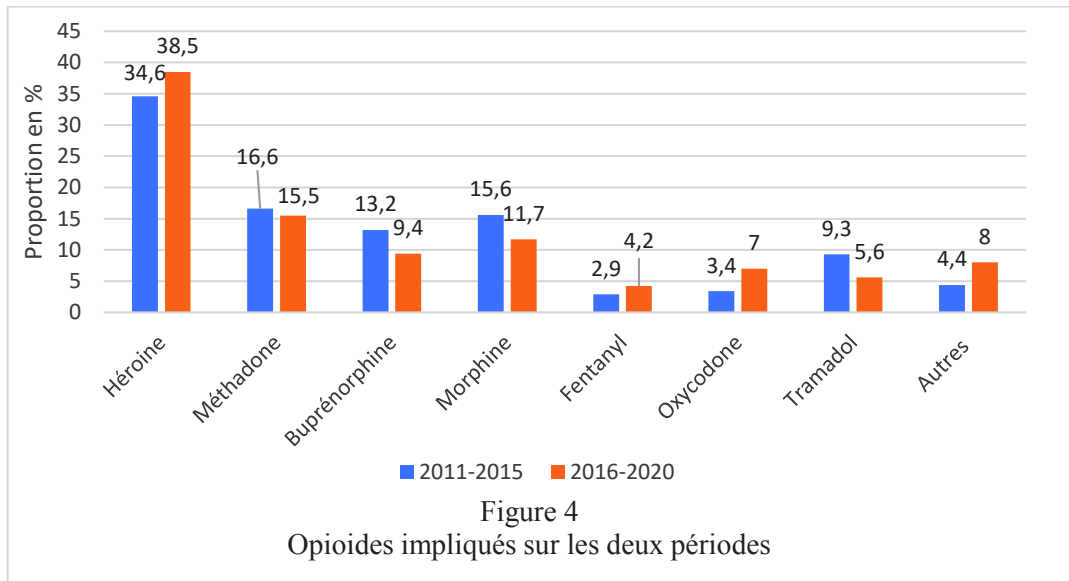


Tableau IX
Dose moyenne ingérée en mg pour les différents opioïdes sur les deux périodes

Opioïde	2011 - 2015	2016 - 2020	p
	Moyenne (IC95%)	Moyenne (IC95%)	
Héroïne	1250.8 (701 - 1800)	1638.9 (599 - 2679)	0,69
Méthadone	294.5 (53.32 - 535.68)	370 (237.13 - 502.87)	0,14
Subutex	33.6 (8.13 - 59.07)	57.2 (9.92 - 104.41)	0,31
Morphine	463 (24.26 - 901.99)	90 (0 - 216.63)	0,07
Fentanyl	0.28 (0 - 3.13)	0.22 (0 - 0.58)	0,81
Oxycodone	/	152 (107.75 - 196.25)	/
Tramadol	1609.5 (972.79 - 2246.21)	1400 (338.97 - 2461.03)	0,51
Codéine	580 (0 - 3883)	422.9 (150.5 - 695.2)	0,54

Il n'y avait pas de différences significatives entre les opioïdes impliqués et leurs doses sur les deux périodes ($p > 0.05$ pour chaque opioïde). Néanmoins les intoxications par Héroïne semblaient avoir augmenté (passant de 34.6% à 38.5% ; $p = 0.41$) avec une dose d'allure supérieure (de 1250 mg (IC95 : 701 – 1800) à 1639 mg (IC95 : 599 – 2679) ; $p = 0.69$), tout comme celles par Fentanyl (2.9 versus 4.2% ; $p = 0.48$). Les intoxications par Oxycodone auraient doublé (3.4% contre 7% ; $p = 0.1$) en période 2. Bien que les intoxications par Subutex semblaient montrer une tendance à la diminution en passant de 12.7% à 8.45% ($p = 0.16$), les doses ingérées paraissaient supérieures avec une dose moyenne de 57.17mg (IC95 : 9.92 – 104.41) par rapport à celle de 33.6 mg (IC95 : 8.13 – 59.07) en première période ($p = 0.31$).

La catégorie « autre » comprend les intoxications par Dextropropoxyphène (absente sur la seconde période), Dextrométhorphan, Opium et Codéine pour lesquelles aucune différence n'a été retrouvée.

En seconde période, les co-intoxications semblaient moins nombreuses et ne concernaient plus que 56.6% des dossiers contre 65.1% auparavant bien que ce résultat ne soit pas statistiquement significatif ($p=0.07$). La part d'intoxication impliquant deux opioïdes a en revanche diminué de façon significative (12.9% versus 6.8% ; $p=0.03$) tout comme la consommation d'alcool (33% versus 24.6% ; $p=0.04$). L'implication des benzodiazépines semblaient également avoir diminué passant de 29.6% à 22.8% ($p=0.11$). Concernant les co-intoxications par stupéfiants de type cannabis et cocaïne, si nos résultats n'ont pas permis de mettre en évidence de différence statistiquement significative, on relevait néanmoins une tendance à la majoration avec un part passant respectivement de 5.6 à 8.9% ($p=0.18$) et de 1.4% à 4.5% ($p=0.06$).

Clinique et paraclinique (Tableau X) :

La proportion de patient présentant une bradypnée semblait moindre en 2^{ème} partie d'étude (28.6% des patients contre 37% ; $p=0.06$). Les autres paramètres cliniques sont restés inchangés. La seconde période était marquée par un recours accru aux examens biologiques se traduisant par un diagnostic d'apparence plus important de rhabdomyolyse (61.2% des patients contre 46.3% ($p=0.13$) avec une recherche de +62%) mais moindre de perturbation du bilan hépatique (22.5% contre 31% ($p=0.1$) malgré une recherche de +30%). La répartition entre patients présentant une insuffisance respiratoire de type I ou II a été stable au cours du temps.

Tableau X
Caractéristiques cliniques et paracliniques à l'admission aux urgences sur les deux périodes (n=454)

Caractéristiques	2011 - 2015 (n=223)		2016 - 2020 (n=231)		Odds Ratio (IC95%)	p
	Effectif ou moyenne (IC95%)	Proportion	Effectif ou moyenne (IC95%)	Proportion		
Cliniques						
Paramètres vitaux :						
PAS	120.7 (118.03 - 123.36)		124.2 (121.7 - 126.66)			0,051
PAD	72.2 (70.37 - 74.06)		76.24 (74.14 - 78.34)			0,006
Fréquence cardiaque	87.94 (85.45 - 90.42)		86.53 (83.91 - 89.16)			0,24
Fréquence respiratoire	12.57 (11.61 - 13.54)		12.27 (11.22 - 13.32)			0,73
Bradypnée	80	37	63	28,6	0.68 (0.45 - 1.04)	0,06
Score de Glasgow	13.13 (12.77 - 13.49)		13.19 (12.86 - 13.51)			0,74
Saturation en oxygène	94 (93.13 - 94.85)		95.45 (94.95 - 95.96)			0,03
Débit d'oxygène (l/min)	1.53 (1.07 - 2)		1.74 (1.25 - 2.23)			0,52
Etat de choc	2	0,9	7	3,04	3.46 (0.65 - 34.50)	0,18
Paracliniques						
IR 1	28	21,5	36	25,5	1.25 (0.68 - 2.29)	0,44
IR 2	103	79,2	110	78	0.93 (0.50 - 1.73)	0,81
Insuffisance rénale aiguë	22	10,5	36	16,4	1.67 (0.92 - 3.10)	0,07
Rhabdomyolyse	19	46,3	41	61,2	1.82 (0.77 - 4.32)	0,13
Cytolyse	40	31	39	22,5	0.65 (0.37 - 1.12)	0,1
Imagerie pulmonaire	103	46,4	91	39,9	0.77 (0.52 - 1.13)	0,16
Pneumopathie	15	15,8	17	18,7	1.22 (0.53 - 2.84)	0,6

PAS/PAD : pression artérielle systolique et diastolique, IR1/IR2 : Insuffisance respiratoire de type 1/2

Prise en charge préhospitalière (Tableau XI) :

Autant de patient ont été pris en charge par un SMUR sur les deux périodes. La dose totale moyenne de Naloxone en titration semblait moindre en période 2 (0.5 mg (IC95 : 0.25 – 0.74) contre 0.61 mg (IC95 : 0.24 – 0.98) ; p=0.36) mais nos résultats n'étaient pas significatifs.

Tableau XI
Prise en charge préhospitalière sur les deux périodes (n=172)

Caractéristiques	2011 - 2015 (n=81)		2016 - 2020 (n=91)		Odds Ratio (IC95%)	p
	Effectif ou moyenne (IC95%)	Proportion	Effectif ou moyenne (IC95%)	Proportion		
Prise en charge SMUR	81	36,3	91	39,4	1.14 (0.77 - 1.70)	0,5
Naloxone :	62	76,5	62	68,1	0.95 (0.62 - 1.47)	0,82
Dose bolus (mg)	0.35 (0 - 0.78)		0.23 (0.06 - 0.39)			0,66
Dose totale (mg)	0.61 (0.24 - 0.98)		0.50 (0.25 - 0.74)			0,36
PSE	4	5	2	2,2	0.43 (0.04 - 3.09)	0,32
Débit PSE (mg/h)	0.17 (0 - 0.38)		/	/	/	/
Voie d'administration :						
Intraveineuse	46	95,8	42	85,7	0.26 (0.03 - 1.49)	0,16
Intra-osseuse	1	2,04	2	4,1	2.03 (0.1 - 122.88)	1
Intranasale	0	0	5	10,2	/	0,06
Sous-cutanée	1	2,04	0	0	0 (0 - 39)	1
Flumazenil	8	9,9	3	3,2	0.31 (0.05 - 1.33)	0,08
Remplissage	2	2,5	5	5,4	2.26 (0.36 - 24.37)	0,45
Oxygénothérapie	39	48,1	58	63	1.83 (0.93 - 3.53)	0,05

Prise en charge aux urgences, orientation et devenir des patients :

La prise en charge comparative entre les deux périodes aux urgences est renseignée dans le tableau XII et le devenir des patients dans le tableau XIII.

Tableau XII
Prise en charge aux urgences sur les deux périodes (n=454)

Prise en charge	2011 - 2015 (n=223)		2016 - 2020 (n=231)		Odds Ratio (IC95%)	p
	Effectif ou moyenne (IC95%)	Proportion	Effectif ou moyenne (IC95%)	Proportion		
Naloxone	113	50,7	101	43,7	0.76 (0.51 - 1.11)	0,14
<i>dose totale (mg)</i>	0.47 (0.28 - 0.65)		0.64 (0.37 - 0.91)			0,69
PSE	50	45,5	41	41	0.83 (0.46 - 1.49)	0,52
<i>Débit PSE (mg/h)</i>	0.21 (0.15 - 0.26)		0.22 (0.1 - 0.34)			0,87
Efficacité de la Naloxone :						
<i>Gain sur la fréquence respiratoire</i>	6.03 (3.84 - 8.22)		4.67 (3.14 - 6.19)			0,7
<i>Gain sur le score de Glasgow</i>	3.41 (2.57 - 4.25)		3.57 (2.58 - 4.55)			0,93
Flumazénil	23	10,3	10	4,3	0.39 (0.16 - 0.89)	0,01
Oxygénothérapie	131	58,7	129	55,8	0.89 (0.60 - 1.31)	0,53
VNI	8	3,6	14	6,1	1.73 (0.66 - 4.87)	0,22
Intubation aux urgences	5	2,2	9	3,9	1.77 (0.52 - 6.82)	0,31

Le recours au Flumazénil (p=0.01) a été moindre en période 2.

Il n'existait pas de différence significative de fréquence d'utilisation de la Naloxone entre les deux périodes. En période 2, son recours semblait reculer (50.7% versus 43.7% ; p=0.14) avec une efficacité moindre en termes de gain sur la fréquence respiratoire (4.67 cycles par minutes (IC95 : 3.14 – 6.19) contre 6.03 cycles par minutes (IC95 : 3.84 – 8.22) ; p=0.7) mais ces résultats n'étaient pas significatifs. La prise en charge ventilatoire des patients paraissait marquée par un recours accru à la ventilation non invasive (14 patients contre 8 en période 1 ; p=0.22) ainsi qu'un nombre plus important d'intubation aux urgences (9 contre 5 ; p=0.31), mais là encore nos résultats n'étaient pas significatifs.

Tableau XIII
Devenir et orientation des patients sur les deux périodes (n=454)

Devenir	2011 - 2015 (n=223)		2016 - 2020 (n=231)		Odds Ratio (IC95%)	p
	Effectif ou moyenne (IC95%)	Proportion	Effectif ou moyenne (IC95%)	Proportion		
Dégradation secondaire :	104	46,6	111	48,1	1.06 (0.72 - 1.56)	0,76
Récurrence	81	36,3	89	38,5	1.10 (0.74 - 1.64)	0,63
Transfert en réanimation	71	31,8	79	34,2	1.11 (0.74 - 1.68)	0,59
IOT en réanimation	55	82,1	66	83,5	1,11 (0,42 - 2,87)	0,82
Pneumopathie d'inhalation	36	16,3	38	16,4	1.01 (0.6 - 1.72)	0,96
Orientation :						
Retour à domicile	5	2,2	6	2,6	1.16 (0.29 - 4.89)	0,81
UHCD	123	55,2	105	45,4	0.68 (0.46 - 1)	0,04
Service conventionnel	24	10,8	41	17,7	1.79 (1.01 - 3.22)	0,03
Durée totale hospitalisation (h)	<i>72.4 (53.14 - 91.7)</i>		<i>93.9 (72.46 - 115.34)</i>			0,06
en UHCD	<i>20,5 (17,78 - 23,27)</i>		<i>18,2 (16,32 - 20,16)</i>			0,21
en Réanimation	<i>131,8 (79,92 - 183,6)</i>		<i>130,2 (84,39 - 175,93)</i>			0,7
en Secteur conventionnel	<i>173,8 (113,87 - 233,8)</i>		<i>224,1 (164,3 - 283,9)</i>			0,38

Nous n'avons pas constaté de différences significatives en termes de survenue d'une dégradation secondaire ou d'une récurrence, de recours à la réanimation ou d'intubation en réanimation pour les patients transférés entre les deux périodes. De 2016 à 2020, les patients était statistiquement plus admis en Service conventionnel (17.7% contre 10.8% ; p=0.03), pour des durées d'hospitalisation plus longues (de 29%) et moins en UHCD (45.4% versus 55.2% ; p=0.04).

4.3 Facteurs prédictifs de dégradation

Les facteurs prédictifs potentiels de dégradation sont exposés dans le tableau XIV en fonction des paramètres anamnestiques et dans le XV pour les autres. Ces tableaux comparent la population de patients ayant présenté une dégradation à ceux qui n'en ont pas présenté.

Les patients aux antécédents de toxicomanie ou d'overdose opioïde, présentaient plus souvent une dégradation que les autres, avec respectivement un Odds Ratio à 2.57 (IC95 : 1.67 – 3.98) et 2.72 (IC95 : 1.69 – 4.45) et une p-value <0.001. Les patients sous Subutex étaient plus à même de se dégrader avec un OR à 2.44 (IC95 : 1.5 – 4.03) et p<0.001. Le caractère volontaire de l'ingestion était associé à plus de dégradation avec un OR à 2 (IC95 : 1.15 – 3.56) et p=0.01.

En revanche, les intoxications par Tramadol avec un Odds Ratio à 0.39 (IC95 : 0.15 – 0.93) ; $p=0.02$, Codéine avec un Odds Ratio à 0.15 (IC95 : 0.02 – 0.66) ; $p<0.001$, et Fentanyl avec un Odds Ratio à 0.29 (IC95 : 0.05 – 1.08) ; $p=0.04$, étaient des facteurs protecteurs d'une dégradation.

Tableau XIV
Répartition de la population selon la présence ou l'absence d'une dégradation en fonction des données anamnestiques (n=454)

Données anamnestiques	Pas de dégradation n=239		Dégradation n=215		p	Représentation graphique de l'Odds Ratio	OR (IC95%)
	Effectif ou moyenne (IC95%)	Proportion	Effectif ou moyenne (IC95%)	Proportion			
Age (années)	44.68 (42.38 - 47)		44.97 (43.08 - 46.86)		0,249		
Sexe masculin	157	65,97	166	77,21	0,01		1.75 (1.13-2.72)
Antécédents :							
Cardiovasculaires	31	13,08	28	13,02	0,99		1 (0.55 - 1.79)
Pulmonaires	26	10,97	38	17	0,04		1.74 (0.99 - 3.11)
Hépatiques	52	21,9	71	33	0,01		1.75 (1.13 - 2.73)
Toxicomanie	139	58,2	168	78,1	<0,001		2.57 (1.67 - 3.98)
Overdose opioïde	35	14,8	69	32,1	<0,001		2.72 (1.69 - 4.45)
Traitement de base :							
Benzodiazépine	80	33,5	114	53,3	<0,001		2.26 (1.52 - 3.37)
Subutex	34	14,2	62	28,8	<0,001		2.44 (1.5 - 4.03)
Méthadone	43	18	42	19,5	0,67		1.1 (0.67 - 1.82)
Intoxication volontaire	189	79,7	189	88,7	0,01		2 (1.15 - 3.56)
Opioïde C/L	126 / 101	55,5 / 44,5	97 / 94	50,8 / 49,2	0,34		1.21 (0.81 - 1.81)
Opioïde impliqué :							
Héroïne	75	33	78	40,8	0,1		1.4 (0.92 - 2.13)
Méthadone	30	13,2	37	19,4	0,09		1.59 (0.9 - 2.77)
Subutex	19	8,4	25	13,1	0,12		1.65 (0.84 - 3.28)
Morphine	32	14,1	25	13,1	0,76		0.92 (0.5 - 1.67)
Fentanyl	12	5,3	3	1,6	0,04		0.29 (0.05 - 1.08)
Oxycodone	12	5,3	10	5,2	0,98		0.99 (0.37 - 2.57)
Tramadol	23	10,1	8	4,2	0,02		0.39 (0.15 - 0.93)
Codéine	15	6,6	2	1,05	<0,001		0.15 (0.02 - 0.66)
Opium	4	1,76	1	0,52	0,38		0.29 (0.01 - 3.01)
Mono / poly-intoxication	96 / 137	41,2 / 58,8	76 / 130	36,9 / 69,1	0,36		1.2 (0.8 - 1.8)
Co toxique :							
Autre opioïde	27	11,6	16	7,8	0,18		0.64 (0.31 - 1.28)
Benzodiazépine	54	23,3	61	29,5	0,14		1.38 (0.88 - 2.16)
Autre psychotrope	16	6,9	19	9,2	0,38		1.36 (0.64 - 2.92)
Cardiotrope	1	0,43	0	0	1		0 (0 - 43.68)
Paracétamol	18	7,7	1	0,5	<0,001		0.06 (0 - 0.38)
AINS	7	3	2	0,97	0,13		0.31 (0.03 - 1.68)
Cannabis	11	4,72	21	10,1	0,03		2.26 (1.01 - 5.34)
Cocaine	9	3,86	4	1,93	0,23		0.49 (0.11 - 1.79)
Alcool	60	25,64	68	32,54	0,11		1.4 (0.91 - 2.16)

Les signes cliniques de gravité à l'admission comme une bradypnée ou des signes d'inhalation, la présence d'une hypoxémie ou d'une hypercapnie ou d'une cytolyse étaient chacun individuellement prédictifs d'une dégradation avec une p-value inférieure à 0.001. Les patients pris en charge par un SMUR, ou ayant bénéficié d'une réversion en préhospitalier ou aux urgences étaient avec un OR respectivement de 2.09 (IC95 : 1.4 – 3.14), 2.5 (IC95 : 1.6 – 3.94) et 6.02 (IC95 : 3.95 – 9.26) et une p-value <0.001, plus à même de présenter une dégradation secondaire.

L'utilisation de Flumazénil aux urgences était associée à un risque supérieur de dégradation avec un OR à 5.56 (IC95 : 2.19 – 16.81) et $p < 0.001$.

Tableau XV
Répartition de la population selon la présence ou l'absence d'une dégradation en fonction des facteurs d'exposition (n=454)

Facteurs d'exposition	Pas de dégradation n=239		Dégradation n=215		p	Représentation graphique de l'Odds Ratio	OR (IC95%)
	Effectif ou moyenne (IC95%)	Proportion	Effectif ou moyenne (IC95%)	Proportion			
Transport							
SMUR médicalisé	53	22,2	85	39,5	<0,001		2.29 (1.49 - 3.54)
SMUR non médicalisé	18	7,5	16	7,4	0,97		0.99 (0.46 - 2.11)
Non médicalisé	147	65,9	96	47,1	<0,001		0.46 (0.31 - 0.69)
Moyens propres	5	2,2	7	3,4	0,46		1.55 (0.42 - 6.29)
Orientation à l'admission							
en zone	183	76,6	94	44,1	<0,001		0.24 (0.16 - 0.37)
en déchocage	56	23,4	119	55,9	<0,001		4.12 (2.71 - 6.32)
Données cliniques							
Score de Glasgow	13.83 (13.6 - 14.06)		12.40 (11.98 - 12.82)		<0,001		
Fréquence respiratoire	12.84 (11.89-13.79)		12.16 (11.11-13.21)		0,06		
Bradypnée	46	19,5	97	48,5	<0,001		3.88 (2.49 - 6.1)
Saturation en oxygène	95.59 (95.1 - 96.1)		93.7 (92.8 - 94.6)		<0,001		
Débit d'oxygène (l/min)	1.14 (0.75 - 1.54)		2.29 (1.72-2.87)		<0,001		
Signes d'inhalation	27	11,3	54	26,1	<0,001		2.75 (1.62 - 4.77)
Données paracliniques							
IR 1	13	13,7	51	28,98	<0,001		2.57 (1.28 - 5.48)
IR 2	65	68,4	148	84,1	<0,001		2.43 (1.29 - 4.6)
Insuffisance rénale aiguë	25	11,1	33	16,2	0,12		1.55 (0.86 - 2.83)
Rhabdomyolyse	18	43,9	42	62,7	0,06		2.13 (0.9 - 5.11)
Cytolyse	30	18,7	49	34,5	<0,001		2.28 (1.31 - 4.02)
Pneumopathie d'inhalation	15	6,3	59	27,7	<0,001		5.7 (3.06 - 11.23)
Prise en charge							
Prehospitalière :							
Naloxone	71	29,7	101	46,98	<0,001		2.09 (1.4 - 3.14)
Dose totale (mg)	0.42 (0.09 - 0.76)		0.64 (0.34 - 0.93)		0,049		
PSE	3	4,23	3	2,94	0,69		0.69 (0.09-5.29)
Aux urgences :							
Naloxone	65	27,2	149	69,3	<0,001		6.02 (3.95 - 9.26)
Dose totale (mg)	0.57 (0.26 - 0.87)		0.53 (0.35 - 0.72)		0,64		
PSE	23	37,1	68	45,9	0,24		1.44 (0.75-2.79)
Dose moyenne (mg/h)	0.28 (0.08-0.48)		0.19 (0.15-0.22)		0,92		
Oxygène	83	34,7	177	82,3	<0,001		8.71 (5.52 - 13.97)
VNI	10	4,2	12	5,6	0,49		1.35 (0.52 - 3.58)
Flumazénil	6	2,5	27	12,6	<0,001		5.56 (2.19 - 16.81)

D'autre part, nous avons relevé que la moitié des patients (50.6%) qui présentaient des signes d'inhalation à l'admission aux urgences ont été transférés en réanimation avec un Odds Ratio à 2.66 (IC95 : 1.58 - 4.5) et $p < 0.001$.

Le tableau XVI présente les résultats de l'analyse multivariée. Une réversion par Naloxone aux urgences influait de manière indépendante le risque de survenue d'une dégradation avec un Odds Ratio à 4.7 (IC95 : 2.85 – 7.66) tout comme la présence d'une pneumopathie d'inhalation (Odds Ratio à 4.22 (IC95 : 2.01-8.89).

Tableau XVI
Analyse multivariée des facteurs influençant de manière indépendante la dégradation

Facteur d'exposition	Odds Ratio (IC95%)	p
Traitement par benzodiazépine	1.77 (1.09 - 2.89)	0.02
Bradypnée à l'admission	2,29 (1.39 - 3.78)	<0.01
Naloxone aux urgences	4.67 (2.85 - 7.66)	<0.001
Pneumopathie d'inhalation	4,22 (2,01 - 8.89)	<0.001

4.4 Syndrome de sevrage précipité par Naloxone

Un syndrome de sevrage précipité était présent chez 22 patients de notre étude (8.56% des patients reversés), dont 4 à l'admission aux urgences après réversion préhospitalière. Les patients intoxiqués par Héroïne représentaient la moitié (n=11) de l'effectif. L'opioïde à l'origine de l'intoxication nous était inconnu dans 4 dossiers de sevrage induit.

Les facteurs prédictifs de sevrage précipité et le risque de pneumopathie d'inhalation sont présentés dans le tableau XVII.

Tableau XVII
 Syndrome de sevrage précipité par la Naloxone (réversion : n=257)

Caractéristiques	Absent (n=235)		Présent (n=22)		p	Représentation graphique de l'Odds Ratio	OR (95%)
	Effectif	Proportion ou moyenne (IC95%)	Effectif	Proportion ou moyenne (IC95%)			
Opioïde							
Héroïne	84	39,8	11	61,1	0,08		2,37 (0,8 - 7,51)
Buprénorphine	16	7,6	2	11	0,64		1,52 (0,16 - 7,46)
Méthadone	39	18,5	3	16,7	1		0,88 (0,16 - 3,34)
Morphine	38	18	0	0	0,05		0 (0 - 1,1)
Fentanyl	7	3,3	1	5,6	0,49		1,71 (0,04 - 14,65)
Oxycodone	14	6,6	1	5,6	1		0,83 (0,02 - 6,13)
Durée d'action courte / longue	111 / 100	52,6 / 47,4	12 / 6	66,7 / 33,3	0,25		0,56 (0,16 - 1,67)
Réversion par Naloxone							
SMUR	114	48,5	10	45,5	0,78		0,88 (0,33 - 2,33)
<i>Dose totale (mg)</i>	<i>0,53 (0,31 - 0,76)</i>		<i>0,82 (0 - 1,93)</i>		0,75		
Urgences	196	83,4	18	81,8	0,77		0,9 (0,27 - 3,84)
<i>Dose totale (mg)</i>	<i>0,55 (0,39 - 0,71)</i>		<i>0,51 (0 - 1,26)</i>		0,01		
<i>Dose totale (mg)</i>	<i>0,63 (0,48 - 0,78)</i>		<i>0,76 (0,06 - 1,46)</i>		0,31		
Pneumopathie d'inhalation	51	21,9	2	9,1	0,27		0,36 (0,04 - 1,55)

Une dose moyenne totale supérieure de Naloxone semblait être associée à un syndrome de sevrage bien que nos résultats n'étaient pas significatifs (0.76 mg en moyenne pour les sevrages induits (IC95 : 0.06 – 1.46) contre 0.63 mg (IC95 : 0.48 – 0.78) ; p=0.31). Nous n'avons pas pu dégager de facteurs prédictifs significatifs de syndrome de sevrage sur les opioïdes impliqués et la prise en charge.

En termes de devenir, 3 de ces patients ont été transférés en Réanimation. Deux de ces patients ont été intubés et avaient pris de l'Héroïne. L'un a été intubé aux urgences à visée sédatrice devant un état d'agitation extrême et une hétéro agressivité envers le personnel soignant rendant impossible les soins ainsi qu'en raison d'une remorphinisation secondaire. Le second a été intubé en réanimation pour inhalation (constatée au déchocage). Le dernier patient qui avait pris de la Méthadone a été traité par Naloxone au PSE après une récurrence de sa dépression respiratoire.

Cliniquement 77% des patients étaient agités, 22% d'entre eux étaient agressifs dont deux ont fait une crise clastique aux urgences, deux ont fugué et ont été retrouvés, et seulement deux ont présenté des vomissements dont un avec inhalation ayant nécessité une intubation.

Il n'y avait pas d'association significative entre un syndrome de sevrage précipité et une pneumopathie d'inhalation, l'Odds Ratio était à 0.36 (IC95 : 0.04 - 1.55) (p=0.27).

La prise en charge est restée symptomatique et a principalement consisté en une hydratation intraveineuse simple (63.6%), 2 patients ont été traités avec un anti émétique et aucun patient ne reçut d'agoniste adrénergique alpha-2. Un traitement à visée anxiolytique et sédatif par Valium a été entrepris chez 7 patients, un traitement par Neuroleptique de type Loxapax a été administré chez 4 patients et par Tiapridal chez 2 patients. 4 patients ont été contentionnés aux urgences.

5 Discussion

5.1. Caractéristiques initiales de la population

L'âge moyen de notre population et sa prédominance masculine était en accord avec les études sur le sujet (44,50). Les intoxications concernaient en majorité des patients aux antécédents de toxicomanie aux opioïdes (67.7%) et incriminaient principalement l'héroïne ce que nous pouvons expliquer par la résurgence de sa consommation qui est observée depuis 2012 (4,44). Nous avons mis en évidence une part prépondérante de poly-intoxications impliquant au premier plan une benzodiazépine et l'alcool comme dans les études de Pfister *et al.* (57), Grigorakos *et al.* (32), et celle réalisée sur les intoxications par opioïdes prises en charge par le SMUR de Strasbourg (58).

Parmi les patients aux antécédents de toxicomanie, le taux de couverture par TSO apparaissait faible. Il n'était que de 59.6% contre 85% selon l'OFDT (44) . Cela peut être dû à une sous déclaration de ces traitements, et à leur non-poursuite au long court (43). De nouvelles formes de toxicomanie basée sur un détournement des opioïdes à prescription médicamenteuse comme le Tramadol et un rajeunissement des patients consultant pour dépendance aux opioïdes pourraient également en être la cause (4).

Dans notre étude, aucun patient n'a déclaré disposer de Naloxone à domicile ou n'y a eu recours. Nous rapprochons cela des résultats de l'enquête OPPIDUM de 2019 qui pointaient une méconnaissance de ce dispositif par les patients et une disponibilité limitée en officine de ville (52). Il est à noter que le Ministère de la Santé et des Solidarités préconise pour sa part une diffusion large de la Naloxone aux publics à risque et recommande sa mise à disposition dans les services d'urgence (59). Cette politique sanitaire de réduction des risques est corroborée par les études relevant qu'un antécédent d'overdose constitue un facteur de risque de récurrence et de décès à court terme élevé (60–62) .

5.2. Objectif principal : prise en charge et devenir des patients, évolution sur 10 ans

L'objectif principal de notre travail était l'étude de la prise en charge et du devenir des patients admis pour une intoxication par opioïde aux urgences, et l'évolution de ces paramètres sur 10 ans.

5.2.1. Prise en charge et devenir des patients

Les patients pris en charge par un SMUR en préhospitalier ont été majoritairement réversés (71.5%) et plus orientés au déchocage à l'admission que les autres (62.3% contre 24.5% ; $p < 0.001$), marquant l'efficacité de la régulation préhospitalière dans l'identification et dans la prise en charge des patients présentant des signes de gravité.

Aux urgences, une réversion était entreprise chez 47.1% des patients avec une efficacité moyenne en termes de gain sur la fréquence respiratoire de 5.5 cycles par minutes (IC95 : 4.1 – 7) et de 3.5 points sur le score de Glasgow (IC95 : 2.8 - 4.1). Cette efficacité était moindre que celle mise en évidence dans l'étude menée sur les intoxications aux opioïdes prises en charge par le SMUR au CHU de Strasbourg où le gain était de 6.8 cycles par minutes (IC95 : 5 – 8.6) sur la fréquence respiratoire et de 7 points sur le score de Glasgow (IC95 : 5.7 – 5.3) (58). Au vu de la pharmacocinétique des opioïdes, il apparaîtrait logique que la réversion soit plus efficace en début d'intoxication lorsque les récepteurs sont saturés par les ligands que lorsque leurs effets pharmacologiques commencent à s'amenuiser. Cet effet pourrait être prédominant dans les intoxications par agonistes de courte durée d'action de type Héroïne dont la part était importante dans notre étude et dans celle réalisée en préhospitalier à Strasbourg. La différence constatée dans l'efficacité de la réversion pourrait également tenir de

données manquantes sur les paramètres cliniques pré et post titration de Naloxone dans les dossiers informatiques des urgences par rapport aux fiches de prise en charge SMUR.

Une majorité de patient pris en charge en préhospitalier a nécessité une seconde réversion aux urgences (65.8% des patients reversés par le SMUR) et 12.8% qui ne l'ont pas été ont dû l'être durant la suite de leur prise en charge. Cela corrobore la difficulté pour l'urgentiste à anticiper l'évolution de ces intoxications.

Dans les intoxications à la Buprénorphine, lorsqu'elle était conduite (36.2% de ces patients) la réversion était efficace en permettant un gain moyen de 3.5 points (IC95 : -5.17 - 12.27) sur la fréquence respiratoire et de 3.1 points (IC95 : 1.5 - 4.7) sur le score de Glasgow. Ce résultat peut apparaître surprenant au vu du débat existant sur l'efficacité de la réversion antidotique aux doses usuelles dans ces intoxications (6,38). Ainsi, dans une review de 2018, Razasa Lynn *et al.* rapportaient qu'une levée de la dépression respiratoire induite par la Buprénorphine était possible pour des doses comprises entre 2 et 4mg avec un réponse clinique retardée (40 à 60 minutes), et qu'au-delà de cette dose il y avait une inversion de la courbe dose-effet sur la réversion (11). Nos doses employées étaient moindres (0.65 mg (IC95 : 0 – 1.44)) et l'efficacité de la réversion pourrait en partie tenir du recours concomitant au Flumazénil dont Mégarbane *et al.* relevaient que son utilisation lors des co-ingestions Buprénorphine-Benzodiazépine améliorait le score de Glasgow dans ce sous-groupe (38). Ce résultat pourrait également tenir d'une hétérogénéité de la prise en charge de ces intoxications, avec une sélection préalable des patients intoxiqués par Buprénorphine éligibles ou non à une réversion au profit d'une intubation directe en fonction des urgentistes, de leur expérience personnelle et de paramètres cliniques individuels. Nous n'avons pas pu explorer ces facteurs et les mettre en évidence dans ce sous-groupe.

Nous avons montré que les urgentistes avaient un recours large au relais au PSE de Naloxone (42.5% des reversés) lorsqu'ils étaient confrontés à un risque de remorphinisation secondaire. Le relai n'était pas statistiquement associé à la durée d'action de l'opioïde incriminé ($p=0.32$), pointant la difficulté d'anticiper l'évolution de ces intoxications. Watson *et al.* suggéraient pour leur part une l'association plus fréquente d'une récurrence lorsque l'opioïde était de longue durée d'action. Les auteurs précisait qu'elle pouvait également survenir pour des agonistes à courte durée d'action comme le Tramadol et l'Héroïne en cas d'ingestion massive (63). Il est intéressant de constater que les urgentistes utilisaient déjà une dose relais équivalente à la moitié de la dose totale de Naloxone en titration, et ce avant la parution des dernières recommandations de 2020 en la matière (24). Ce résultat conforte l'emploi de telles doses au PSE.

La gestion des voies aérienne était marquée par un recours prédominant à l'oxygénothérapie (57.3% des patients) au dépend de la mise en place d'une VNI (4.8%) malgré la proportion importante d'hypercapnie dans notre étude. La présence de contre-indications à ce type de ventilation comme les troubles de la conscience et le risque d'inhalation pourrait en être la cause (64).

L'évolution des intoxications par opioïdes était sévère dans notre étude, avec la fréquente survenue d'une dégradation secondaire que nous avons défini comme l'association de la variable récurrence et/ou un transfert en réanimation. Une récurrence intéressait 37.5% de notre effectif. Ce résultat était comparable aux travaux de Watson *et al.* (31%) (63) et à l'étude menée en préhospitalier à Strasbourg (31.4%) qui retrouvait un taux similaire de dégradation secondaire au notre (58).

Le pronostic des intoxications par opioïde était péjoratif puisqu'un tiers des patients admis aux urgences pour ce motif étaient finalement admis en réanimation. En l'absence, à notre connaissance de travaux similaires au nôtre en France, la mise en perspective de ce résultat est délicate. Nous ne pouvons extrapoler qu'à partir d'études sur les passages aux urgences liés à la consommation de

drogue. Ainsi, dans une étude de 2020 de l'EMCDDA qui s'appuyait sur un réseau sentinelle de 31 services d'urgence en Europe (dont un à Paris), on retrouvait un taux d'admission de 6% en réanimation. Dans cette étude, la substance psycho-active la plus consommée était l'héroïne, devant la cocaïne et le cannabis (65). Dans un travail de thèse mené en 2015 au service d'accueil des urgences du CHU de Tours, les intoxications par opioïde constituaient le 2eme contingent d'intoxications médicamenteuses admises en réanimation avec 11.8% de transfert dans ce sous-groupe (66). Nos résultats, en accord avec ceux d'Orsini *et al.* (67) suggéraient un risque plus important de transfert en réanimation et de ventilation mécanique dans les intoxications par opioïde par rapport à celles par drogue en général et par médicament non opioïdes.

Les 16.4% de pneumopathie d'inhalation dans notre effectif nous apparaissaient faible par rapport à d'autres études. Cette proportion était même moindre que celles portant sur les intoxications médicamenteuses toute causes confondues alors qu'il a été montré que les intoxications par opioïdes constituaient un facteur de risque indépendant de pneumopathie d'inhalation (68). Ainsi Liisanantti *et al.* relevaient un taux de 28.3% de pneumopathie d'inhalation dans les intoxications médicamenteuses sévères (69). Pour Christ *et al.* elle intéressait 17% des intoxications toute cause et 38% des overdoses opioïdes (68). Il en était de même dans l'étude américaine de Stevens *et al.* menée sur 6 ans dans 44 états sur plus de 4 millions de patients admis en réanimation pour overdose opioïde qui diagnostiquait une pneumopathie d'inhalation dans un quart de sa population (25%) (70). Une distribution différente des pneumopathies d'inhalation entre les cohortes de patient transférés ou non en réanimation que nous n'avons pas comparé pourrait en être la cause. L'organisation différente des filières de soin et du triage entre les pays où ont été réalisés ces études et la nôtre est à prendre en compte dans cette analyse.

Les résultats de notre travail ne nous ont pas permis, en pratique clinique, d'orienter la prise en charge entre une intubation d'emblée ou une tentative de réversion pour les patients présentant une dégradation secondaire. Ils rejoignent les données des dernières recommandations conjointes de la SFMU et de la SLRF (24). Ce choix semblait reposer sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques.

Bien que nous n'ayons pas montré de différence significative en termes de survenue d'une pneumopathie d'inhalation entre les deux groupes ($p=0.05$), il nous semblait que cette dernière était plus fréquente dans le groupe intubation d'emblée (40.5%) que dans le groupe réversion (25%). Cette tendance pourrait tenir compte de facteurs confondants. Elle pourrait témoigner du choix de l'urgentiste d'opter pour une intubation devant la présence d'une pneumopathie d'inhalation qui est une contre-indication à une réversion (35). Mais également tenir d'un retard à l'intubation dont le lien avec la survenue d'une pneumopathie d'inhalation est décrit dans la littérature (69,71,72). En raison du caractère rétrospectif de notre étude, nous n'avons pas été en mesure de faire la part des choses et d'explorer ces facteurs tout prenant en compte de la variabilité inter-individuelle des pratiques. Un travail prospectif ultérieur intégrant ces paramètres et par exemple des délais entre l'arrivée, la survenue d'une dégradation, l'intubation ou la réversion pourrait permettre d'apporter une réponse.

In fine, dans le sous-groupe dégradation le pronostic des patients était sévère puisque près de la moitié (48.5%) des réversions se sont soldées par intubation secondaire et qu'environ 6 patients réversés sur 10 (60.7%) ont été transférés en réanimation dans le groupe dégradation. L'avantage d'une intubation d'emblée pourrait résider dans des durées d'hospitalisation plus courte en réanimation qu'en cas de tentative de réversion dans ce sous-groupe (88.9h (IC95 : 58.05 – 119.76) contre 101.17h (IC95 : 77.18 – 128.17) ; $p=0.04$) et d'une absence de différence en termes de décès ($p=0.37$). Nous n'avons pu expliquer ces résultats dans la mesure où les associations pneumopathie d'inhalation – majoration de la durée de séjour en réanimation et majoration du risque de décès ont été décrites (68,69).

Néanmoins, le pronostic péjoratif de ces intoxications était à mettre en perspective avec l'absence de décès aux urgences sur les 10 ans de notre étude. Les trois décès que nous avons comptabilisés sont survenus en service conventionnel (n=2) et en réanimation (n=1), et leurs étiologies ne semblaient pas être directement imputables à l'intoxication opioïde en elle-même. Cette absence de mortalité contrastait avec d'autres travaux sur les intoxications aux opioïdes (57,70). Elle pourrait résulter d'un possible manque de données. Quatre comptes rendus de réanimation ne nous étaient pas connus. Il est probable que nous n'ayons pas eu connaissance de décès survenus chez les patients secondairement transférés hors CHU ou hospitalisés en psychiatrie et pour lesquels le suivi n'était pas possible. D'autre part, nous n'avons pas pris en compte les patients pris en charge par un SMUR et directement admis en réanimation. Cette population aurait sûrement pu être à plus grand risque de décès que les patients admis aux urgences après régulation préalable que le tout-venant.

Dans notre étude les retours à domicile après passage aux urgences étaient peu fréquents. Nous l'expliquons par une comptabilisation administrative des passages en « hospitalisation UHCD » pour surveillance prolongée par exemple, alors que les patients étaient destinés à regagner leur domicile après leur prise en charge. Les patients admis en nuit profonde étaient peu à même de regagner leur domicile. Ils étaient pour la plupart sortant le lendemain après surveillance sur la nuit. Certains n'ont pu bénéficier d'un avis psychiatrique aux urgences ou d'un transfert que le lendemain matin en raison de contraintes organisationnelles allongeant ainsi la durée d'hospitalisation.

La durée d'observation nécessaire après réversion et les critères de retour à domicile sans risque pour les patients intoxiqués ont fait l'objet de travaux. Pour les intoxications à l'héroïne, il apparaîtrait que celui-ci soit envisageable après 2 à 4h d'observation selon Smith *et al.* en l'absence de troubles de la conscience, de lésion pulmonaire et en cas de mono-intoxication (73). Dans une étude plus récente de 2019 d'Heaton *et al.* un délai de 3h semblait suffisant, avec un taux d'intervention bas de 5% à 2h de surveillance (oxygénation ou seconde dose de Naloxone) (74).

L'équipe canadienne de Clemency *et al.* a quant à elle établi une règle clinique nommée « HOUR. » (Hospital Observation Upon Reversal) avec une valeur prédictive négative de 95% et une sensibilité de 84% établissant qu'une décharge était possible après une heure de surveillance clinique pour les overdoses opioïde en cas de présence simultanée des 6 critères cliniques suivants : mobilisation normale, saturation en oxygène >95%, fréquence respiratoire comprise entre 10 et 20 cycles par minutes, normothermie (35-37.5°C), fréquence cardiaque entre 50 et 100 battements par minutes et un score de Glasgow supérieur à 15 (75). Ces éléments pourraient aisément être mis en œuvre par l'urgentiste.

5.2.2. Evolution de la prise en charge et du devenir des patients sur 10 ans

Le vieillissement de la population entre les deux périodes d'étude était concordant avec celui relevé par l'OFDT (43,44). Il était également mis en évidence par l'EMCCDA et Santé Publique France pour lesquelles coexistait deux catégories de patients usagers d'opioïde aux problématiques distinctes. D'un côté une population consommatrice d'opioïde illicite, relativement jeune et de l'autre une population âgée. Cette dernière serait victime des effets secondaires des opioïdes qui lui sont prescrits et sa part augmente parallèlement aux prescriptions (54,65).

La présence significative de plus de comorbidités hépatiques ($p < 0.001$) et apparemment plus importante de comorbidités pulmonaires ($p = 0.08$) et cardio-vasculaires ($p = 0.05$) accompagnait le vieillissement de la population de notre étude. L'évolution naturelle des hépatopathies liées à l'alcool ou virales, notamment dans le sous-groupe toxicomanie où elles sont fréquentes (44% d'hépatite C chez les usagers de drogue en 2011 (43)) pourrait en être la cause.

Nous n'avons pas constaté d'évolution significative en 10 ans concernant les opioïdes incriminés dans les intoxications. Néanmoins une tendance semblait se dessiner et appelle à une surveillance avec l'apparente majoration des intoxications par Oxycodone (3.4 à 7% ; $p>0.5$) entre 2011-2015 et 2016-2020. Nous rapprochons ce résultat des travaux de Chenaf *et al.* et l'ANSM sur l'évolution de la consommation des antalgiques opioïdes par la population française et des hospitalisations en rapport. (41,53). Il semblait en être de même concernant la consommation de substances psycho-actives de type cannabis (5.6 à 8.9% ; $p=0.18$) et cocaïne (1.4 à 4.5% ; $p=0.6$) dont l'étude OPPIDUM de 2019 relevait l'augmentation de la consommation de cette dernière dans la population de patient toxicomane. Cependant nos résultats n'étaient pas significatifs (52).

La seconde période de notre travail a été marquée par la mise sur le marché du Nalscuc qui a été utilisé à 5 reprises en préhospitalier à compter de 2018 et comptait pour 10.2% des réversions préhospitalières. Ses avantages en termes de rapidité d'utilisation et de recours en cas de difficulté d'accès veineux sont indéniables.

Nous n'avons pas mis en évidence une augmentation de la gravité des intoxications par opioïde sur 10 ans contrairement aux résultats des études de Santé Publique France et de Chenaf *et al.* (53,54) qui le suggéraient. Ceci était le cas tant sur les données cliniques et paracliniques à l'admission que sur la prise en charge et le devenir des patients, infirmant notre hypothèse initiale.

Sur le plan clinique, aucune différence significative pertinente sur les paramètres vitaux et sur la présence de signes de gravité à l'admission aux urgences n'a été constatée. Au contraire, il nous semblait que la proportion de patient en bradypnée à l'admission était moindre en seconde partie d'étude (28.6% versus 37% ; $p=0.06$) mais ce résultat n'était pas significatif. Un autre élément allant à l'encontre de cette hypothèse tient dans le fait que nos patients ont été plus orientés en zone ($p=0.04$) et moins en déchocage ($p=0.04$) en seconde partie d'étude. Des contraintes organisationnelles ou un

changement de pratique que nous n'avons pas été en mesure d'explorer pourrait également l'expliquer.

Concernant les données paracliniques nous n'avons pas relevé de changements significatifs qui auraient pu aller dans le sens d'une gravité plus importante des patients. Entre les 2 périodes, les résultats gazométriques n'ont pas changé avec une proportion identique de patient présentant une insuffisance respiratoire aiguë hypercapnique (79.2% et 78% ; $p=0.8$) et hypoxémique (21.5% et 25.5% ; $p=0.44$). Nous semblions observer des changements dans les résultats biologiques avec plus de patient en insuffisance rénale aiguë (16.4% contre 10.5% ; $p=0.07$) et plus de rhabdomyolyse (61.2% contre 46.3% ; $p=0.13$) mais l'absence de significativité de nos résultats nous empêche de conclure de manière formelle. La part apparemment plus fréquente de rhabdomyolyse en seconde partie pourrait tenir de la demande accrue d'analyse des CPK, reflétant un changement de pratique et être liée à la recrudescence des intoxications à l'héroïne dont elle est une complication (31–33).

La seule différence significative dans la prise en charge sur 10 ans concernait le recours moindre au Flumazénil aux urgences en seconde période (10.3% contre 4.3% des patients ; $p<0.001$). Il reflétait un changement des pratiques, en accord avec la limitation de ses indications dans les intoxications authentiques par Benzodiazépine en vue d'éviter l'IOT (24). En seconde période, il nous semblait que les titrations aux urgences étaient moins courantes (43.7% contre 50.7% ; $p=0.14$). L'efficacité des titrations semblaient réduite en termes de gain sur la fréquence respiratoire malgré des doses moyennes apparemment plus importantes (0.64mg (IC95 : 0.37 – 0.91) contre 0.47mg (IC95 : 0.28 – 0.65) ; $p=0.69$). Mais l'absence de significativité de ces résultats ainsi que l'absence de différence dans les autres paramètres anamnestiques ne nous ont pas permis de formuler une hypothèse pouvant l'expliquer. Nos résultats différaient de ceux de Caré *et al.* et dans leur étude menée sur 10 ans au Centre Anti-poison de Paris qui suggéraient une augmentation de la sévérité des intoxications par opioïde devant l'augmentation du recours au traitement antidotique (76).

Enfin, l'absence de différence en termes de devenir des patients tant pour les dégradations secondaires (46.6% contre 48.1% en période 2 ; $p=0.76$) et le taux de transfert en réanimation (31.8% et 34.2% ; $p=0.59$) allait à l'encontre de l'hypothèse d'une majoration de la gravité des intoxications.

En revanche, en accord avec Chenaf *et al.* (53) et Santé Publique France (54) nous avons mis en évidence une augmentation du recours aux hospitalisations en secteur conventionnel (de 24 à 41% ; $p=0.03$) marquée par des durées d'hospitalisation d'allure plus longues (de +77%), au dépend de celles en UHCD ($p=0.04$). Ces résultats reflétaient le vieillissement de la population et l'apparente majoration de la part des comorbidités. Ils semblaient illustrer l'impact sur le système hospitalier des admissions liées aux effets secondaires des traitements morphiniques, associées aux décompensations de pathologies chroniques dans une population plus âgée.

5.3. Objectifs secondaires

5.3.1. Facteurs prédictifs de dégradation secondaire

L'étude des facteurs prédictifs potentiels de dégradation des intoxications par opioïde était un de nos objectifs secondaires.

Un faible score de Glasgow était un facteur prédictif potentiel de dégradation ($p<0.001$). Nous nuancerons la portée de ce résultat car son utilisation dans les scores prédictif polyvalents des intoxications est soumise à débat. La corrélation entre le score initial à l'admission et la mortalité par intoxication a été démontrée (77), mais celle entre le score de Glasgow et la survenue d'une pneumopathie d'inhalation ne l'a pas été. Cette dernière pouvant survenir pour des scores supérieurs

à 8/15 et en l'absence de troubles de la conscience (71,72). Par ailleurs, dans sa composante motrice ce score tient compte des lésions de décortication et de décérébration et ne semble pas être adapté dans le cas d'une intoxication par un toxique fonctionnel. Il semblerait que les composantes verbale et visuelle de ce score soient plus discriminantes dans les intoxications pour établir leur sévérité (78) mais nous n'avons pas été en mesure de les recueillir.

Il n'était pas surprenant que la présence d'une hypoxémie était associée à une dégradation dans la mesure où cette dernière est le reflet de la physiopathologie de la dépression respiratoire et participe à la majoration de l'hypercapnie par hypoventilation alvéolaire. Il en était de même pour les signes cliniques du surdosage d'opioïde que sont la bradypnée et un score de Glasgow bas ($p < 0.001$) davantage rencontrés dans le groupe dégradation.

L'urgentiste doit être particulièrement vigilant à la présence de signes cliniques d'inhalation à l'admission. Ces derniers sont aisément reconnaissables. Ils étaient prédictifs de dégradation (avec un Odds Ratio à 2.75 (IC95 : 1.62 – 4.77) ; $p < 0.001$) et d'un transfert en réanimation puisque la moitié des patients qui présentaient des signes d'inhalation à l'admission (50.6%) étaient transférés en réanimation (Odds Ratio à 2.66 (IC95 : 1.58 – 4.5) ; $p < 0.001$).

La présence d'une pneumopathie d'inhalation, d'un état de choc et d'une rhabdomyolyse étaient pour Oladunjoye *et al.* dans leur étude menée aux Etats-Unis sur plus de 2 millions de patients, prédictifs d'une ventilation mécanique dans les overdoses opioïdes (79). Nos résultats semblaient concordants en ce qui concerne la pneumopathie d'inhalation, en analyse univariée et en multivariée. La présence de cette dernière influait de manière indépendante la survenue d'une dégradation avec un Odds Ratio à 4.22 (IC95 : 2.01 – 8.89) et donc un transfert en réanimation. L'étude de Pfister *et al.*, menée en réanimation, établissait un lien significatif entre co-ingestion et ventilation mécanique. Lien que nous n'avons pu mettre en évidence pour la dégradation en extrapolant ventilation mécanique avec transfert en réanimation (82.9% des patients transférés étaient intubés) (57). Cela nous a paru surprenant dans la mesure où les intoxications par TSO et les co-intoxications par benzodiazépine

étaient fréquentes (respectivement 25.1 et 26.1%), et qu'il a été montré que ces deux majoraient le recours à la ventilation mécanique, le risque de décès et la durée de séjour hospitalière (31,38,57). Il est possible que notre étude manquait de puissance et de données sur les co-toxiques ingérés.

Nous n'avons pas été en mesure d'associer significativement un opioïde particulier à un risque de dégradation. Les intoxications par Héroïne (OR à 1.4 (IC95 : 0.93-2.13) ; $p=0.1$) et celles par traitements substitutifs (Méthadone (OR à 1.59 (IC95 : 0.9 - 2.7) ; $p=0.09$) et Subutex (OR à 1.64 (IC95 : 0.84 - 3.28) ; $p=0.12$)) semblaient plus associées à une dégradation que les autres mais sans significativité. Pour autant, les données de la littérature établissent la gravité des intoxications par TSO et la mortalité associée (45,47,80).

En revanche, nous avons isolé comme étant protectrices de la survenue d'une dégradation les intoxications par Tramadol ($p<0.001$), Codéine ($p=0.02$) ou Fentanyl ($p=0.04$). La puissance analgésique moindre et le fait qu'il s'agissait d'agoniste Mu partiel pourrait en être l'explication pour les deux premiers opioïdes. L'action concomitante sur la voie sérotoninergique du Tramadol pourrait jouer un rôle. Pour les intoxications par Fentanyl, nous n'avons à faire qu'à des surdosages involontaires (en dehors d'un patient) de patch transdermique, souvent lors de l'introduction de ces traitements. Ce dernier résultat marquait la nette différence et le contraste par rapport à la situation nord-américaine où la consommation de Fentanyl est actuellement responsable de la 3eme vague de décès par opioïde (39) .

Le clinicien ne dispose pas de scores physiologiques polyvalents adaptés ou validés pour établir un pronostic individuel et prendre une décision clinique dans les intoxications aiguës (77). Pour autant, basé sur nos résultats et au vu de la physiopathologie particulière des intoxications par opioïdes, il pourrait être intéressant d'établir un score composite prédictif de dégradation et d'en faire une étude de validité.

5.3.2. Syndrome de sevrage précipité par la Naloxone

Notre dernier objectif secondaire était l'étude des facteurs prédictifs de sevrage précipité par la Naloxone ainsi que sa prise en charge.

Sa prévalence parmi les patients reversés était faible (8.56%), comparable au travail réalisé par le SMUR de Strasbourg (58). Dans l'étude de Purssell *et al.* portant sur 357 patients reversés, 26% des patients présentaient un syndrome de sevrage précipité, avec une proportion 4 fois plus importante dans le groupe pour lequel une dose supérieure à 0.15 mg a été utilisée (81). La dispersion des valeurs des doses de titration employées et une différence dans la répartition des opioïdes impliqués dans les intoxications entre nos deux travaux pourraient en partie expliquer notre taux de sevrage induit plus faible malgré des doses apparemment plus importantes.

Nous n'avons pas été en mesure d'établir de facteurs prédictifs de sevrage précipité. Ce dernier semblait être associé à un recours à une dose supérieure de Naloxone (0.76 mg en moyenne (IC 95 : 0.06 – 1.46) contre 0.63 mg (IC 95 : 0.48 – 0.78) ; $p=0.31$) mais ce résultat n'était pas significatif. Un sevrage induit semblait prépondérant pour l'héroïne et les opioïdes de courte durée d'action, appelant à une vigilance particulière dans la réversion de ces derniers. Seuls 4 patients pris en charge par un SMUR ont été admis en sevrage et 18 ont été induits aux urgences, ce que nous expliquons par le protocole de titration du SMUR de Strasbourg préconisant l'emploi d'une dose de 0.04 mg en bolus et l'emploi de faibles doses aux urgences conformément aux données de la littérature (6,10,11,35,36).

L'absence de lien statistique entre un sevrage précipité et une pneumopathie d'inhalation (OR à 0.36 (IC95 : 0.04 – 1.55) ; $p=0.27$), complication délétère de ce syndrome est un argument en faveur de l'utilisation de doses adéquates de Naloxone dans notre étude par les urgentistes.

Aucun de nos patients n'a été traité par agoniste alpha-2 dont les travaux sur le sujet relèvent pourtant l'intérêt dans la prise en charge des symptômes physiques liés à la décharge catécholaminergique induite par la réversion (18) et dans la prise en charge du syndrome de sevrage par abstinence (82). Son recours permet d'améliorer la prise en charge symptomatique et le confort chez ces patients. Lofexidine et Clonidine, même à des doses supra-thérapeutiques, ont montrées un bon profil de tolérance dans l'atténuation des symptômes physiques bien qu'aucune efficacité n'était démontrée dans l'atténuation des signes et symptômes subjectifs. La Clonidine peut être titrée par voie orale ou intraveineuse à la dose de 0.1 mg toutes les 30 minutes avec une bonne tolérance, sous réserve que la PAS soit supérieure à 100 mmHg et que la fréquence cardiaque soit supérieure à 60 battements par minutes (18).

Dans leur review, Kunzler *et al.* rapportaient l'intérêt potentiel d'une prise en charge du sevrage induit par titration empirique d'opioïde agoniste de type Méthadone ou Fentanyl. Cette approche restait à valider (16). Chhabra *et al.*, dans un case report, suggéraient une titration par Buprénorphine/Naloxone en sublingual (ratio de 4/1 mg) dans la gestion du syndrome de sevrage précipité (83). Son avantage pourrait résider dans sa faisabilité aux urgences mais restait à préciser. Son intérêt serait double en initiant par la même occasion une prise en charge pharmacologique de la dépendance.

Nous avons été limités dans notre étude du syndrome induit par un manque de données cliniques sur la symptomatologie dont initialement nous aurions souhaité évaluer l'intensité via des échelles validées comme le COWS (Clinical Opioid Withdrawal Score). Cette échelle est utilisée en pratique clinique en Amérique du Nord. Elle explore les signes physiques et psychiques du sevrage, et permet de mesurer l'efficacité du traitement entrepris (84,85).

Par ailleurs lors de l'inclusion de nos dossiers nous avons exclu 55 patients qui s'étaient spontanément présentés aux urgences pour syndrome de sevrage sur abstinence. Il pourrait être intéressant d'évaluer sa prise en charge et le devenir de ces patients dans un travail ultérieur.

5.4. Forces et limites

A notre connaissance il s'agissait de la première étude de ce type menée aux urgences dans notre pays. Les intoxications par opioïde ne sont pas couramment l'objet d'études en France comparé à l'abondance des travaux anglosaxons sur le sujet. Le caractère exhaustif du recueil, des paramètres cliniques et paracliniques ainsi que de la prise en charge nous a permis d'explorer de façon la plus complète possible les intoxications opioïdes dans un service d'urgence polyvalent. Grâce à une durée d'étude longue de 10 ans, nous avons disposé d'un effectif important et avons pu mettre en avant des tendances dans l'évolution des intoxications et des changements de pratique.

Notre étude comportait cependant des limitations qui nous amènent à modérer sa portée. Elle était monocentrique, ce qui a pu occasionner des biais, notamment en raison des variations régionales sur la consommation d'héroïne et d'opioïde. Son caractère rétrospectif a pu être responsable d'un manque d'un certain nombre de données. C'était le cas dans le recueil des paramètres anamnestiques, lors de la prise en charge où de nombreux paramètres vitaux après réversion par Naloxone nous ont manqué. Nous ne disposions pas de 4 comptes rendus de réanimation. Enfin nous n'avions pas assez de données cliniques dans le sous-groupe de syndrome de sevrage précipité.

6 Conclusion

Le pronostic des patients intoxiqués par opioïde admis aux urgences est sévère avec un transfert en réanimation pour un tiers d'entre eux. En cas de dégradation secondaire, la réversion par Naloxone conduite par l'urgentiste permet de sursoir dans la moitié des cas à une intubation. Dans ce cas, la réversion ne présente pas de différence en termes de survenue d'une pneumopathie d'inhalation par rapport à une intubation d'emblée.

En 10 ans, de nouveaux profils d'intoxication sont apparus avec une population plus âgée qui semble présenter plus de comorbidité et une tendance apparente à la résurgence de la consommation d'héroïne et à l'implication d'opioïde de palier III.

Ces changements ne se traduisent pas par une augmentation de la gravité de ces intoxications ou un devenir plus péjoratif en termes de dégradation. Néanmoins ils sont responsables d'un allongement des durées d'hospitalisation et d'un recours plus large à l'orientation en secteur conventionnel.

La survenue d'une dégradation secondaire est difficilement prévisible.

Ses facteurs prédictifs sont nombreux mais d'interprétation clinique délicate. Les intoxications par TSO et par Héroïne semblent être prédictive de dégradation. La présence de signes d'inhalation à l'admission et de critères gazométriques péjoratifs doit alerter l'urgentiste et faire envisager une intubation et un transfert en réanimation précoce.

Le syndrome de sevrage précipité par la Naloxone est peu fréquent avec l'utilisation de faibles doses et n'est dans ce cas pas associé à un risque de pneumopathie d'inhalation.

Une étude prospective offrant un recueil de données plus complet permettrait de confirmer ces résultats.

Vu

Strasbourg, le 25 - - - 2021

Le président du Jury de Thèse

Professeur Pascal BILBAULT



VU et approuvé
Strasbourg le 27 MAI 2021
Administrateur provisoire de la Faculté de
Médecine, Maïeutique et Sciences de la Santé
Professeur Jean SIBILLA



ANNEXE**Annexe I. Codage CIM-10 relatif aux intoxications par opioïdes**

- F11** Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'opiacés
- F19** Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de drogues multiples et troubles liés à l'utilisation d'autres substances psycho-actives
- T40** Intoxication par narcotiques et psychodysléptiques
- X42** Intoxication accidentelle par des narcotiques et psychodysléptiques et exposition à ces produits, non classés ailleurs
- X62** Auto-intoxication par des narcotiques et psychodysléptiques et exposition à ces produits, non classés ailleurs
- Y12** Intoxication par des narcotiques et psychodysléptiques et exposition à ces produits, non classés ailleurs, intention non déterminée
- T507** Intoxication par analeptiques et antagonistes des opiacés
- Y501** Effets indésirables d'un antagoniste des opioïdes au cours de son usage thérapeutique
- Y450** Effets indésirables des opioïdes et analgésiques apparentés au cours de leur usage thérapeutique

BIBLIOGRAPHIE

1. Harkouk H, Pares F, Daoudi K, Fletcher D. Pharmacologie des opioïdes. *Anesth-Réanimation*. 2018;15(1).
2. Baud F-J. Étude du mécanisme des overdoses aux opioïdes : apport de l'expérimental à la clinique. *Ann Pharm Fr*. sept 2009;67(5):353-9.
3. Sporer KA. Acute Heroin Overdose. *Ann Intern Med*. 6 avr 1999;130(7):584.
4. OFDT. Drug Workbook 2019 (Usages de substances illicites). Rapport national 2019 à l'EMCDDA par le point focal français du réseau reitox [Internet] disponible sur <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/France2019-03-UsagesFR.pdf> (consulté le 18/03/2021)
5. Schuckit MA. Treatment of Opioid-Use Disorders. Longo DL, éditeur. *N Engl J Med*. 28 juill 2016;375(4):357-68.
6. Kim HK, Nelson LS. Reducing the harm of opioid overdose with the safe use of naloxone: a pharmacologic review. *Expert Opin Drug Saf*. 3 juill 2015;14(7):1137-46.
7. Green TC, Doe-Simkins M. Opioid overdose and naloxone: The antidote to an epidemic? *Drug Alcohol Depend*. 1 juin 2016;163:265-71.
8. Hantson P, Bédry R. Les antidotes. *Réanimation*. oct 2006;15(5):383-9.
9. Haouache H, Lapostolle F. Antidotes. *EMC - Urgences*. avr 2015;10(2).
10. Sivilotti MLA. Flumazenil, naloxone and the 'coma cocktail': Flumazenil, naloxone and the 'coma cocktail'. *Br J Clin Pharmacol*. mars 2016;81(3):428-36.
11. Rzasz Lynn R, Galinkin J. Naloxone dosage for opioid reversal: current evidence and clinical implications. *Ther Adv Drug Saf*. janv 2018;9(1):63-88.
12. Wahlström A, Winblad B, Bixo M, Rane A. Human brain metabolism of morphine and naloxone: *Pain*. nov 1988;35(2):121-7.
13. Wang RIH, Wiesen RL, Lamid S, Roh BL. Rating the presence and severity of opiate dependence. *Clin Pharmacol Ther*. oct 1974;16(4):653-8.
14. Weisshaar S, Brandt L, Litschauer B, Sheik-Rezaei S, Moser L, Nirnberger G, et al. Dose-dependent naloxone-induced morphine withdrawal symptoms in opioid-dependent males—a double-blinded, randomized study. *Br J Clin Pharmacol*. août 2020;86(8):1610-9.
15. Schulteis G, Heyser CJ, Koob GF. Opiate withdrawal signs precipitated by naloxone following a single exposure to morphine: potentiation with a second morphine exposure. *Psychopharmacology (Berl)*. 13 janv 1997;129(1):56-65.
16. Kunzler NM, Wightman RS, Nelson LS. Opioid Withdrawal Precipitated by Long-Acting Antagonists. *J Emerg Med*. févr 2020;58(2):245-53.

17. Farkas A, Lynch MJ, Westover R, Giles J, Siripong N, Nalatwad A, et al. Pulmonary Complications of Opioid Overdose Treated With Naloxone. *Ann Emerg Med.* janv 2020;75(1):39-48.
18. Walsh SL, Strain EC, Bigelow GE. Evaluation of the effects of lofexidine and clonidine on naloxone-precipitated withdrawal in opioid-dependent humans: Lofexidine and clonidine for opioid withdrawal. *Addiction.* avr 2003;98(4):427-39.
19. Farrell M. Opiate withdrawal. *Addiction.* nov 1994;89(11):1471-5.
20. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Preventing fatal overdoses : a systematic review of the effectiveness of take-home naloxone. EMCDDA Papers [rapport] ; 2015.
21. McDonald R, Strang J. Are take-home naloxone programmes effective? Systematic review utilizing application of the Bradford Hill criteria. *Addiction.* juill 2016;111(7):1177-87.
22. Médicaments.gouv.fr. Base de données publique des médicaments. Prenoxad. [Internet]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62968616&typedoc=R> (consulté le 18/03/2021)
23. Médicaments.gouv.fr. Base de données publique des médicaments. Nasclue. [Internet]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60855566&typedoc=R> (consulté le 18/03/2021)
24. Mégarbane B, Oberlin M, Alvarez J-C, Balen F, Beaune S, Bédry R, et al. Prise en charge des intoxications médicamenteuses et par drogues récréatives. RFE Communes SRLF-SFMU. 2020;
25. Mégarbane B, Donetti L, Blanc T, Chéron G, Jacobs F. Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation. *Réanimation.* oct 2006;15(5):332-42.
26. Stanley TH. The Fentanyl Story. *J Pain.* déc 2014;15(12):1215-26.
27. Mégarbane B. Overdose aux opioïdes : présentation clinique et place de la naloxone. *Bull Académie Natl Médecine.* avr 2016;200(4-5):843-56.
28. Pattinson KTS. Opioids and the control of respiration. *Br J Anaesth.* 1 mai 2008;100(6):747-58.
29. Schuman-Olivier Z, Hoepfner BB, Weiss RD, Borodovsky J, Shaffer HJ, Albanese MJ. Benzodiazepine use during buprenorphine treatment for opioid dependence: Clinical and safety outcomes. *Drug Alcohol Depend.* oct 2013;132(3):580-6.
30. Jones JD, Mogali S, Comer SD. Polydrug abuse: A review of opioid and benzodiazepine combination use. *Drug Alcohol Depend.* sept 2012;125(1-2):8-18.
31. Parthvi R, Agrawal A, Khanijo S, Tsegaye A, Talwar A. Acute Opiate Overdose: An Update on Management Strategies in Emergency Department and Critical Care Unit. *Am J Ther.* 2019;26(3):e380-7.
32. Grigorakos, MD, PhD L, Sakagianni, MD K, Tsigou, MD E, Apostolakos, MD G, Nikolopoulos, MD G, Veldekis, MD D. Case study. Outcome of acute heroin overdose requiring intensive care unit admission. *J Opioid Manag.* 1 mai 2010;6(3):227-31.

33. Richards JR. Rhabdomyolysis and drugs of abuse. *J Emerg Med.* juill 2000;19(1):51-6.
34. Martell BA, Arnstern JH, Krantz MJ, Gourevitch MN. Impact of Methadone Treatment on Cardiac Repolarization and Conduction in Opioid Users. *Am J Cardiol.* 2005;95(7):915-18
35. Lapostolle F, Flesch F. Particularités des nouvelles drogues. *Réanimation.* oct 2006;15(5):412-7.
36. Osterwalder JJ. Naloxone—For Intoxications with Intravenous Heroin and Heroin Mixtures—Harmless or Hazardous? A Prospective Clinical Study. *Clin Toxicol.* 1996;34(4):409-16.
37. Rigaud J-P, Lheureux P, Sauder P. Prise en charge symptomatique : neurologique, respiratoire, hémodynamique et hépatique des intoxications graves par médicaments et substances illicites. *Réanimation.* oct 2006;15(5):390-8.
38. Mégarbane B, Buisine A, Jacobs F, Résière D, Chevillard L, Vicaut E, et al. Prospective comparative assessment of buprenorphine overdose with heroin and methadone: Clinical characteristics and response to antidotal treatment. *J Subst Abuse Treat.* juin 2010;38(4):403-7.
39. Wilson N, Kariisa M, Seth P, Iv HS, Davis NL. Drug and Opioid-Involved Overdose Deaths – United States, 2017–2018. 2020;69(11):8.
40. Vodovar D, Langrand J, Tournier N, Mégarbane B. La crise des overdoses américaines : une menace pour la France ? *Rev Médecine Interne.* juin 2019;40(6):389-94.
41. ANSM. Etat des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques. [Rapport] ; 2019 févr.
42. Barreau M, Chenaf C, Kabore JL, Bertin C, Delorme J, Riquelme-Arbre M, et al. Pharmacopépidémiologie de l'usage des antalgiques opioïdes en France. *Lett Pharmacol.* 2017;31(4):110-2.
43. Brisacier A-C. Tableau de bord « Traitements de substitution aux opioïdes ». Mise à jour 2019. OFDT; [Rapport] 2019 mars. Disponible sur <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/TabTSO190308.pdf> (consulté le 18/03/2021)
44. Brisacier A-C, Palle C, Mallaret M. Décès directement liés aux drogues. *OFDT - Lett Tend.* juill 2019;(133).
45. Questel F. Épidémiologie des décès par surdose chez les usagers de drogues. *Courr Addict.* sept 2010;12(3):8-11.
46. Lepère B, Gourarier L, Sanchez M, Adda C, Peyret E, Nordmann F, et al. Reduction in the number of lethal heroin overdoses in France since 1994. Focus on substitution treatments. *Ann Med Interne (Paris).* avr 2001;152(Supp3):5-12.
47. Adnet F, Atout S, Galinski M, Lapostolle F. Évolution des intoxications médicamenteuses volontaires en France. *Réanimation.* déc 2005;14(8):721-6.
48. Bell JR, Butler B, Lawrance A, Batey R, Salmelainen P. Comparing overdose mortality associated with methadone and buprenorphine treatment. *Drug Alcohol Depend.* 2009;104(1-2):73-7.
49. Auriacombe M, Franques P, Tignol J. Deaths Attributable to Methadone vs Buprenorphine in France.pdf. *J Am Med Assoc.* 3 janv 2003;285(1):45.

50. Ben Khelil M, Tracqui A, Jamey B, Ludes B. Intoxications mortelles aux opiacés/opioïdes expertisées dans le laboratoire de toxicologie médico-légale de l'IML de Strasbourg durant la période 2000–2009. *Rev Médecine Légale*. 2012;3(1):19-26.
51. OFDT. Harms and harm reduction workbook 2019 France. [Rapport]; 2019.
52. Association française des centre d'addictovigilance. OPPIDUM 2019 - Résultats d'enquête ; 2019 [Internet] Disponible sur http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/plaquette_oppidum_2019_vf.pdf (consulté le 18/03/2021)
53. Chenaf C, Kaboré J-L, Delorme J, Pereira B, Mulliez A, Zenut M, et al. Prescription opioid analgesic use in France: Trends and impact on morbidity-mortality. *Eur J Pain*. janv 2019;23(1):124-34.
54. Gallien Y, Martin A, Caserio-Schönemann C, Le Strat Y, Thiam MM. Epidemiological study of opioid use disorder in French emergency departments, 2010–2018 from OSCOUR database. *BMJ Open*. 1 oct 2020;10(10):e037425.
55. Brisacier A-C. Recours aux urgences pour usage de substances illicites. *Alcoologie Addictologie*. 2019;41(1):14-21
56. Medistica. pvalue.io, une interface graphique au logiciel de statistique R pour les publications scientifiques médicales. [internet] ; 2019. Disponible sur : <https://www.pvalue.io> (consulté le 18/03/2021)
57. Pfister GJ, Burkes RM, Guinn B, Steele J, Kelley RR, Wiemken TL, et al. Opioid overdose leading to intensive care unit admission: Epidemiology and outcomes. *J Crit Care*. oct 2016;35:29-32.
58. Chabrier S. Evaluation de la prise en charge des intoxications par opioïdes par le SMUR de Strasbourg et du devenir des patients. Faculté de Médecine de Strasbourg; 2018.
59. Ministère de la Santé et des Solidarités. Prévenir et agir face aux surdoses d'opioïdes. Feuille de route 2019-2022 [Internet] ; 2019. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/strategie_prevention_des_surdoses_opioides-juillet_2019.pdf (consulté le 18/03/2021)
60. Weiner SG, Baker O, Bernson D, Schuur JD. One-Year Mortality of Patients After Emergency Department Treatment for Nonfatal Opioid Overdose. *Ann Emerg Med*. janv 2020;75(1):13-7.
61. Leece P, Chen C, Manson H, Orkin AM, Schwartz B, Juurlink DN, et al. One-Year Mortality After Emergency Department Visit for Nonfatal Opioid Poisoning: A Population-Based Analysis. *Ann Emerg Med*. janv 2020;75(1):20-8.
62. Krawczyk N, Eisenberg M, Schneider KE, Richards TM, Lyons BC, Jackson K, et al. Predictors of Overdose Death Among High-Risk Emergency Department Patients With Substance-Related Encounters: A Data Linkage Cohort Study. *Ann Emerg Med*. janv 2020;75(1):1-12.
63. Watson WA, Steele MT, Muelleman RL, Rush MD. Opioid Toxicity Recurrence After an Initial Response to Naloxone. *Clin Toxicol*. janv 1998;36(1-2):11-7.

64. SFAR, SPLF et SRLF. 3ème Conférence de consensus commune sur la Ventilation Non Invasive au cours de l'insuffisance respiratoire aiguë. [Internet] ; 2006. Disponible sur: https://www.sfm.org/upload/consensus/Txt_court_A5.pdf (consulté le 18/03/2021)
65. EMCDDA. Drug-related hospital emergency presentations in Europe: update from the Euro DEN Plus expert network : technical report. [Rapport] ; 2020. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2810/092447> (consulté le 18/03/2021)
66. Mil R. Etude épidémiologique des intoxications médicamenteuses volontaires aux urgences. [Thèse] Faculté de Médecine de Tours;2015
67. Orsini J, Din N, Elahi E, Gomez A, Rajayer S, Malik R, et al. Clinical and epidemiological characteristics of patients with acute drug intoxication admitted to ICU. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2 oct 2017;7(4):202-7.
68. Christ A, Arranto CA, Klima T, Eriksson U, Mueller C, Schindler C, et al. Incidence, risk factors, and outcome of aspiration pneumonitis in ICU overdose patients. *Intensive Care Med*. 32:1423-7.
69. Liisanantti J, Kaukoranta P, Martikainen M, Ala-Kokko T. Aspiration pneumonia following severe self-poisoning. *Resuscitation*. 2003;56:49-53.
70. Stevens JP, Wall MJ, Novack L, Marshall J, Hsu DJ, Howell MD. The Critical Care Crisis of Opioid Overdoses in the United States. *Ann Am Thorac Soc*. déc 2017;14(12):1803-9.
71. Montassier E, Le Conte P. Aspiration Pneumonia and Severe Self-poisoning: About the Necessity of Early Airway Management. *J Emerg Med*. 1 juill 2012;43(1):122-3.
72. Adnet F, Baud F. Relation between Glasgow Coma Scale and aspiration pneumonia.pdf. *The Lancet*. 13 juill 1996;348(9020):123-4.
73. Smith DA, Leake L, Loflin JR, Yealy DM. Is admission after intravenous heroin overdose necessary.pdf. *Ann Emerg Med*. nov 1992;21(11):34-8.
74. Heaton JD, Bhandari B, Faryar KA, Huecker MR. Retrospective Review of Need for Delayed Naloxone or Oxygen in Emergency Department Patients Receiving Naloxone for Heroin Reversal. *J Emerg Med*. juin 2019;56(6):642-51.
75. Clemency BM, Eggleston W, Shaw EW, Cheung M, Pokoj NS, Manka MA, et al. Hospital Observation Upon Reversal (HOUR) With Naloxone: A Prospective Clinical Prediction Rule Validation Study. *Acad Emerg Med*. janv 2019;26(1):7-15.
76. Caré W, Langrand J, Vodovar D, Deveaux M, Alvarez J, Mégarbane B, et al. Trends in severe opioid-related poisonings and fatalities reported to the Paris poison control center – a 10-year retrospective observational study. *Fundam Clin Pharmacol*. août 2020;34(4):495-503.
77. Mégarbane B, Alazia M, Baud F. Intoxication grave de l'adulte : épidémiologie, définition, critères d'admission en réanimation. *Réanimation*. oct 2006;15(5):354-63.
78. Eizadi Mood N, Sabzghabae AM, Yadegarfar Gh, Yaraghi A, Ramazani Chaleshtori M. Glasgow Coma Scale and Its Components on Admission: Are They Valuable Prognostic Tools in Acute Mixed Drug Poisoning? *Crit Care Res Pract* [Internet]. 2011 [cité 7 déc 2020];2011. Disponible sur: <http://www.hindawi.com/journals/ccrp/2011/952956/>

79. Oladunjoye AO, Oladunjoye OO, Olubiyi O, Yee MR, Espiridion ED. Predictors and Outcomes of Invasive Mechanical Ventilation in Opioid Overdose Hospitalization in the United States. *Cureus*. 16 août 2020;12(8):e9788.
80. Lee SC, Klein-Schwartz W, Doyon S, Welsh C. Comparison of toxicity associated with nonmedical use of benzodiazepines with buprenorphine or methadone. *Drug Alcohol Depend*. mai 2014;138:118-23.
81. Pursell R, Godwin J, Moe J, Buxton J, Crabtree A, Kestler A, et al. Comparison of rates of opioid withdrawal symptoms and reversal of opioid toxicity in patients treated with two naloxone dosing regimens: a retrospective cohort study. *Clin Toxicol*. 2020;59(1):38-46.
82. Gowing L, Ali R, White JM. Opioid antagonists with minimal sedation for opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;5(5)
83. Chhabra N, Aks SE. Treatment of acute naloxone-precipitated opioid withdrawal with buprenorphine. *Am J Emerg Med*. mars 2020;38(3):691.e3-691.e4.
84. Wesson DR, Ling W. The Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS). *J Psychoactive Drugs*. 2003;35(2):253-9.
85. Tompkins DA, Bigelow GE, Harrison JA, Johnson RE, Fudala PJ, Strain EC. Concurrent validation of the Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS) and single-item indices against the Clinical Institute Narcotic Assessment (CINA) opioid withdrawal instrument. *Drug Alcohol Depend*. nov 2009;105(1-2):154-9.

