



# UNIVERSITÉ DE LILLE

UFR3S-MÉDECINE

Année : 2026

## THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Évaluation du flumazénil dans le coma toxique en préhospitalier :  
impact sur le recours à l'intubation orotrachéale, efficacité et  
sécurité. Étude rétrospective au SMUR de Lille, de 2023 à 2025.**

Présentée et soutenue publiquement le 24 avril 2026 à 18h00  
Au Pôle Formation

**Par Louis MILBLED**

---

### JURY

**Président :**

**Monsieur le Professeur Éric WIEL**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Docteur Ramy AZZOUZ**

**Monsieur le Docteur Jérôme CUNY**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur Benjamin BARRON**

---

# **AVERTISSEMENT**

L'UNIVERSITE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES : CELLES-CI SONT PROPRES A LEURS AUTEURS.

# Sigles

<b>ARS</b>	Agence Régionale de Santé
<b>ATIH</b>	Agence Technique de l'Information Hospitalière
<b>AUC</b>	<i>Area Under The Curve</i>
<b>BZD</b>	Benzodiazépine
<b>CCAM</b>	Classification Commune des Actes Médicaux
<b>CHU</b>	Centre Hospitalier Universitaire
<b>CPM</b>	Cycles Par Minute
<b>DMS</b>	Durée Moyenne de Séjour
<b>DP</b>	Diagnostic Principal
<b>ECG</b>	Électrocardiogramme
<b>ECR</b>	Essai Contrôlé Randomisé
<b>EIQ</b>	Écart Interquartile
<b>EMCDDA</b>	<i>European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction</i>
<b>FR</b>	Fréquence Respiratoire
<b>FRAA</b>	Formation Réticulée Activatrice Ascendante
<b>GCS</b>	Score de Glasgow (Glasgow Coma Scale)
<b>ICD10</b>	<i>International Classification of Diseases, 10<sup>th</sup> revision</i> (voir CIM10)
<b>IGS2</b>	Indice de Gravité Simplifié, deuxième version
<b>IMV</b>	Intoxication Médicamenteuse Volontaire
<b>IOT</b>	Intubation Orotrachéale
<b>ISR</b>	Intubation en Séquence Rapide
<b>NICO</b>	<i>Non-invasive management of comatose poisoned patients</i>
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>OR</b>	<i>Odds Ratio</i>
<b>PAVM</b>	Pneumopathie Acquisée sous Ventilation Mécanique

<b>PMSI</b>	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
<b>RFE</b>	Recommandations Formalisées d'Expert
<b>ROC</b>	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
<b>SAMU</b>	Service d'Aide Médicale Urgente
<b>SAP</b>	Seringue Auto-Pousseuse
<b>SDRA</b>	Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë
<b>SFMU</b>	Société Française de Médecine d'Urgence
<b>SMUR</b>	Service Mobile d'Urgence et de Réanimation
<b>SNC</b>	Système Nerveux Central
<b>SpO2</b>	Saturation Pulsée en Oxygène
<b>SRLF</b>	Société de Réanimation de Langue Française
<b>TS</b>	Tentative de Suicide
<b>UADM</b>	Unité d'Accueil et de Déchocage Médical
<b>UM</b>	Unité Médicale
<b>VM</b>	Ventilation Mécanique
<b>VNI</b>	Ventilation Non Invasive
<b>WHO</b>	<i>World Health Organization</i> (voir OMS)

# Sommaire

<b>Sigles</b> .....	1
<b>Sommaire</b> .....	3
<b>Introduction</b> .....	6
1. Épidémiologie des conduites suicidaires.....	6
1.1. L'incidence globale et la trajectoire de soins .....	6
1.2. Disparités démographiques et géographiques : surreprésentation féminine et vulnérabilité des Hauts-de-France.....	7
1.3. Modes opératoires : dissociation entre tentatives et suicides aboutis ..	8
1.4. Le profil toxicologique : prédominance des psychotropes et poly- intoxications .....	9
2. Physiopathologie et présentation clinique du coma toxique .....	11
2.1. Définition et physiopathologie générale du coma.....	11
2.2. Les benzodiazépines : le toxidrome sédatif, le "coma calme" et la plasticité réceptorielle.....	12
2.3. Complications systémiques et morbi-mortalité directe des comas .....	14
3. La prise en charge préhospitalière : la fin d'un dogme ? .....	16
3.1. L'approche traditionnelle.....	16
3.2. La balance Bénéfice-Risque de l'intubation .....	16
3.3. Le changement de paradigme : l'étude NICO 2023 .....	18
4. La place du flumazénil dans la prise en charge préhospitalière du coma toxique.....	19
4.1. Le mécanisme d'action : l'antagonisme compétitif .....	19
4.2. Du mécanisme à l'indication : le flumazénil en pratique clinique .....	20
5. Le flumazénil en préhospitalier : entre cadre théorique et limites pratiques ...	20
5.1. Les recommandations et modalités d'administration (SFMU/SRLF) ..	20
5.2. Les freins et craintes sur le terrain : le poids des effets secondaires..	21
5.3. Le défi du patient poly-intoxiqué .....	22
6. Problématique et justification de notre étude .....	22
<b>Matériel et méthodes</b> .....	25
1. Objectifs de cette étude .....	25
1.1. Objectif principal.....	25
1.2. Objectifs secondaires .....	25

2.	Type d'étude.....	26
3.	Cadre de l'étude .....	26
4.	Population de l'étude .....	27
4.1.	Critères d'inclusion .....	27
4.2.	Critères d'exclusion .....	27
4.3.	Populations d'analyse.....	27
5.	Recueil des données .....	28
6.	Analyse statistique.....	30
7.	Éthique et réglementation.....	31
	<b>Résultats .....</b>	<b>32</b>
1.	Analyse descriptive.....	32
1.1.	Caractéristiques de la population.....	33
1.2.	Circonstances et caractéristiques de l'exposition toxique .....	33
1.3.	Paramètres cliniques et délais logistiques .....	35
2.	Analyse du critère de jugement principal : taux de non-recours à l'intubation orotrachéale préhospitalière.....	36
2.1.	Population d'analyse .....	36
2.2.	Analyse principale – Intention de traiter .....	37
2.3.	Analyse de sensibilité – Sous-groupe avec critères d'IOT (n = 86) ....	37
3.	Efficacité clinique sous flumazénil.....	38
3.1.	Évolution clinique sous flumazénil .....	38
3.2.	Effet du relais par seringue auto-pousseuse (SAP) .....	40
3.3.	Devenir des patients non intubés en préhospitalier.....	41
4.	Facteurs prédictifs d'échec et relation dose-réponse .....	42
4.1.	Influence du délai entre intoxication et prise en charge.....	42
4.2.	Influence du profil toxicologique.....	43
4.3.	Relation dose-réponse.....	46
4.4.	Facteurs associés à l'intubation préhospitalière .....	47
5.	Complications hospitalières et durée de séjour .....	51
5.1.	Pneumopathie d'inhalation.....	51
5.2.	Rhabdomyolyse.....	52
5.3.	Durée de séjour .....	52
6.	Tolérance et sécurité du flumazénil .....	56
6.1.	Événements indésirables.....	56

6.2.	Patients épileptiques .....	57
6.3.	Sécurité cardiaque.....	57
7.	Synthèse des résultats .....	58
	<b>Discussion</b> .....	61
1.	Rappel synthétique des principaux résultats.....	61
2.	Mise en perspective avec la littérature.....	61
2.1.	L'étude NICO et la remise en question de l'intubation systématique ..	61
2.2.	Efficacité clinique : évolution neurologique, SAP et devenir.....	63
2.3.	Facteurs prédictifs d'échec et relation dose-réponse .....	67
2.4.	Analyse critique des taux d'efficacité : hétérogénéité des critères de jugement et impact de la stratégie de sélection .....	69
2.5.	Complications hospitalières et durée de séjour.....	72
2.6.	Tolérance et sécurité : remise en question des contre-indications classiques .....	74
3.	Forces de l'étude .....	77
4.	Limites de l'étude.....	79
5.	Perspectives .....	80
	Conclusion .....	83
	<b>Liste des tableaux</b> .....	85
	<b>Liste des figures</b> .....	86
	<b>ANNEXES</b> .....	93

# Introduction

## 1. Épidémiologie des conduites suicidaires

### 1.1. L'incidence globale et la trajectoire de soins

Les services d'urgence et les structures préhospitalières SAMU-SMUR (Service d'Aide Médicale Urgente – Service Mobile d'Urgence et de Réanimation) sont en première ligne dans la prise en charge des patients ayant fait une tentative de suicide (TS). En France, le fardeau épidémiologique demeure considérable avec près de 195 000 TS par an, soit une tentative en moyenne toutes les 3 minutes [1]. Il s'agit aujourd'hui de la troisième cause de mortalité prématurée (fréquence comparable aux accidents de la circulation), derrière les maladies cardiovasculaires et les pathologies tumorales [1].

Le mode opératoire le plus fréquent est de loin l'intoxication médicamenteuse volontaire (IMV), qui représente environ 80 % des tentatives de suicide prises en charge [2,3]. Bien que la létalité directe des IMV prises isolément soit relativement faible – estimée à 5,4 décès pour 1000 hospitalisations – la morbidité associée et la charge dans les services de soins critiques qu'elles génèrent sont majeures [4]. À cette charge s'ajoute un risque de récurrence important, puisque l'on estime qu'environ 10 % des patients hospitalisés pour TS sont réadmis pour le même motif dans l'année civile qui suit [2].

Selon le dernier bulletin de Santé Publique France dressant le bilan de l'année 2024, on dénombre 77 041 passages aux urgences pour geste auto-infligé (hors PACA et Corse) [5]. La prise en charge de ces actes est particulièrement lourde puisque 63,3 % de ces passages requièrent une hospitalisation. Au total, le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) a recensé 97 302 hospitalisations

pour ce motif en 2024 (soit une hausse de +7 % en un an). En parallèle de cet impact sur le système de soins, le suicide reste une cause majeure de mortalité prématurée avec 8 848 décès recensés de manière consolidée sur l'année 2023 [6].

## **1.2. Disparités démographiques et géographiques : surreprésentation féminine et vulnérabilité des Hauts-de-France**

Les données nationales de 2024 confirment une nette surreprésentation féminine dans les conduites suicidaires non létales, puisque près de deux tiers des hospitalisations pour geste auto-infligé (65,3 %) et des passages aux urgences (66,7 %) concernent des femmes. Le taux standardisé d'hospitalisation s'établit ainsi à 180 pour 100 000 femmes, contre 102 pour 100 000 hommes [5,6]. Cette dynamique est particulièrement marquée chez les jeunes femmes, avec des taux d'hospitalisation de 674 pour 100 000 femmes chez les 11-17 ans (atteignant un pic de 878 pour 100 000 femmes chez les 15-17 ans) et de 424 pour 100 000 femmes chez les 18-24 ans [6]. À l'inverse, la mortalité par suicide frappe majoritairement les hommes (75,1 % des décès), illustrant le "paradoxe du suicide" : les femmes réalisent davantage de tentatives, préférentiellement par intoxication médicamenteuse volontaire (81 % de leurs modalités d'hospitalisation), tandis que les hommes recourent à des moyens plus létaux [6].

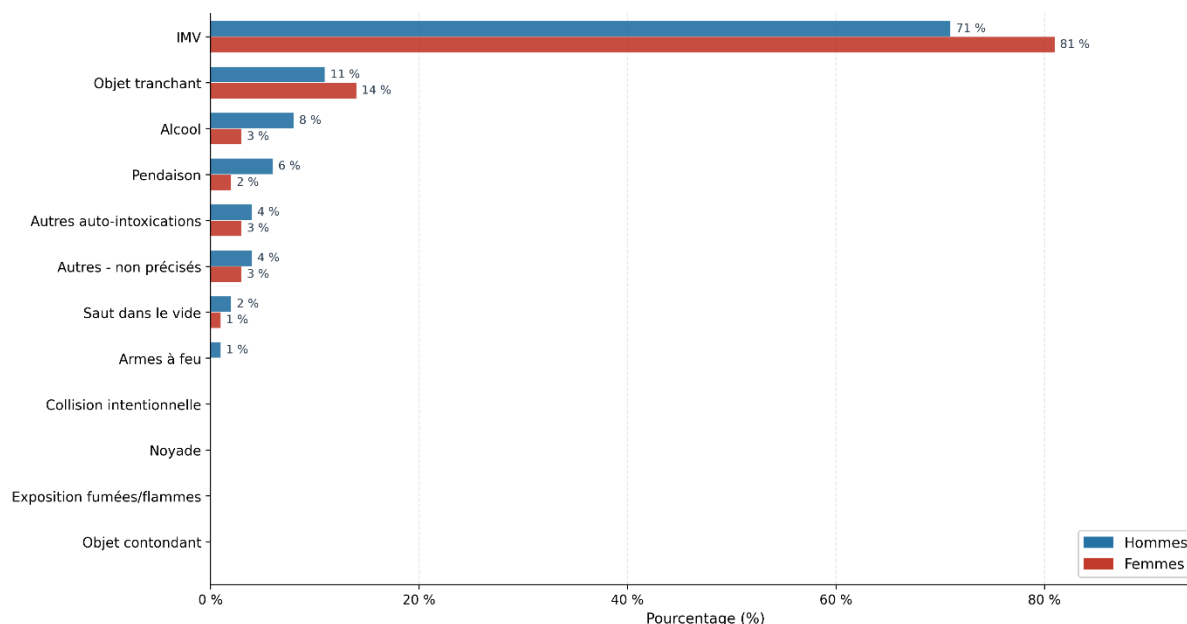
Sur le plan géographique, la région Hauts-de-France présente une vulnérabilité territoriale majeure, se plaçant en tête des indicateurs de l'Hexagone [6]. En 2024, le taux standardisé d'hospitalisation pour geste auto-infligé y atteint 251 pour 100 000 habitants, soit un niveau largement supérieur à la moyenne nationale de 142 pour 100 000 [5,6]. Cette fragilité régionale se traduit également par une prévalence plus élevée de la souffrance psychique déclarée : les Hauts-de-France affichent les taux

les plus hauts pour les pensées suicidaires au cours des 12 derniers mois (6,5 %) ainsi que pour les tentatives de suicide au cours de la vie entière (6,7 %) [5,6].

Cette surreprésentation régionale se traduit par une intense activité pour les centres 15 locaux : le réseau OSCOUR y a recensé 10 075 passages aux urgences pour geste auto-infligé sur la seule année 2024 [5].

### 1.3. Modes opératoires : dissociation entre tentatives et suicides aboutis

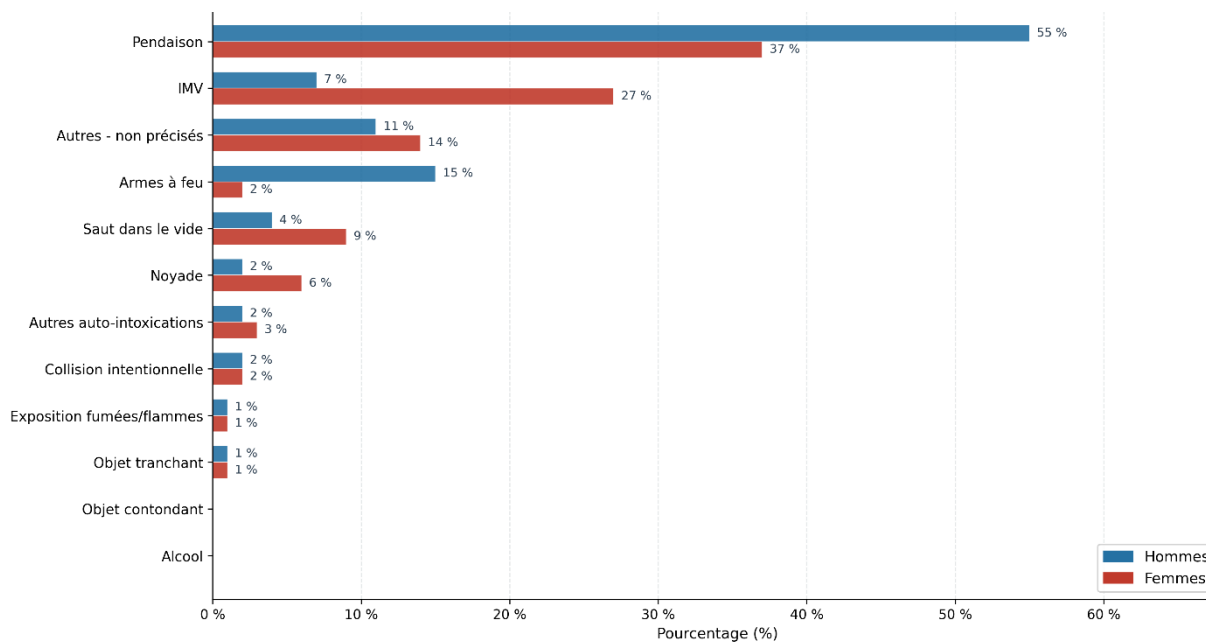
L'IMV représente le mode opératoire majoritaire des tentatives de suicide. En 2024, elle constituait le motif d'admission dans 77 % de l'ensemble des séjours hospitaliers pour geste auto-infligé en France [6]. Elle supplante largement l'utilisation d'objets tranchants (phlébotomie, 13 %), l'intoxication par alcool (5 %) et la pendaison (3 %).



**Figure 1.** Répartition (%) des modalités de geste auto-infligé au sein des hospitalisations par sexe, France entière (2024), d'après Santé publique France. Surveillance annuelle des conduites suicidaires, bilan 2024 [5]

Note : Autre auto-intoxications : auto-intoxications au gaz, aux produits chimiques ou aux solvants

À l'inverse, l'analyse des certificats de décès indique que les modes opératoires sont dominés par les moyens mécaniques, la pendaison et l'usage d'armes à feu étant en tête, suivis par les IMV.



**Figure 2.** Répartition (%) des personnes décédées par suicide par sexe selon les modalités utilisées, France entière (2023), d'après Santé publique France. *Surveillance annuelle des conduites suicidaires, bilan 2024* [5].

Note : Autre auto-intoxications : auto-intoxications au gaz, aux produits chimiques ou aux solvants

L'IMV présente donc un paradoxe clinique : sa létalité directe reste proportionnellement plus faible que les autres moyens, mais sa fréquence absolue et le coma induit entraînent une sollicitation importante des services hospitaliers. Ce profil de gravité diffère d'ailleurs fortement selon le sexe : l'IMV est responsable de 27 % des décès par suicide chez les femmes, contre seulement 7 % chez les hommes [5].

#### 1.4. Le profil toxicologique : prédominance des psychotropes et poly-intoxications

Le profil pharmacologique des patients pris en charge pour IMV est complexe, mais dominé par les psychotropes en France. La plus large étude observationnelle nationale

récente, menée par Habbout-Ferrand sur une cohorte de 717 690 hospitalisations pour IMV (2013-2023), a permis de cartographier avec précision les substances incriminées [7]. Le **Tableau 1** synthétise cette répartition par ordre croissant de fréquence.

**Tableau 1.** Répartition des familles pharmacologiques impliquées dans les hospitalisations pour IMV en France (D'après la cohorte nationale 2013-2023) [8]

Famille pharmacologique	Fréquence
Benzodiazépines	44,41 %
Dérivés du 4-aminophénol (Paracétamol)	8,89 %
Psycholeptiques & neuroleptiques	5,56 %
Antidépresseurs	4,92 %
Antiépileptiques, sédatifs & hypnotiques	4,35 %
Dérivés de la phénothiazine	3,18 %
AINS (Anti-inflammatoires non stéroïdiens)	1,95 %
Autres opioïdes	0,94 %
Analgésiques non-opioïdes & antipyrétiques	0,92 %
Bêtabloquants	0,49 %
Analgésiques non-opioïdes (autres)	0,34 %
Autres narcotiques synthétiques	0,29 %
Méthadone	0,25 %
Cannabis	0,19 %
Cocaïne	0,19 %
Parasympatholytiques & spasmolytiques	0,09 %

L'analyse de ces données met en avant la prépondérance des sédatifs et psychotropes, impliqués dans 62 % des cas, au sein desquels les benzodiazépines (BZD) dominant largement le tableau clinique (44,4 % de l'ensemble des IMV). La deuxième classe la plus représentée est celle des analgésiques (12,1 %). Au sein de cette catégorie, le paracétamol, de par son accessibilité, est la molécule spécifique la plus fréquemment ingérée (8,9 %). Bien que minoritaires en volume (1,0 %), les intoxications par agents du système nerveux autonome, comme les bêtabloquants, altèrent lourdement le pronostic initial en raison de leur létalité intrinsèque.

Par ailleurs, les intoxications pures cèdent souvent la place à des tableaux intriqués. Les poly-intoxications complexes, associant plusieurs familles pharmacologiques (dont l'association Analgésique + Sédatif est la plus représentée), sont formellement

documentées dans 8,3 % des séjours [7]. A ce mélange s'ajoute très fréquemment une co-intoxication éthylique aiguë, officiellement codée dans 3,7 % des cas globaux et atteignant à 6,0 % lors de ces poly-intoxications complexes [7]. Ces co-ingestions complexifient l'évaluation clinique initiale : l'alcool et les différents psychotropes potentialisent mutuellement leurs effets dépressifs sur le système nerveux central, aggravant de manière synergique la profondeur du coma et la sévérité de la dépression respiratoire [8]. Face à un patient découvert inconscient, le médecin du SMUR est ainsi confronté à une urgence diagnostique, justifiant une approche thérapeutique rapide et ciblée.

## **2. Physiopathologie et présentation clinique du coma toxique**

L'évaluation préhospitalière d'un patient comateux repose sur l'identification de toxidromes, ensembles de symptômes cliniques orientant vers une classe pharmacologique spécifique (**Annexe 1**). La physiopathologie de ces comas, bien que distincte selon la molécule impliquée, converge vers une dépression du système nerveux central (SNC) menaçant à court terme le pronostic vital [9].

### **2.1. Définition et physiopathologie générale du coma**

Le coma se définit cliniquement comme une altération sévère et prolongée de la conscience [10]. Il se caractérise par une absence d'ouverture des yeux (même lors d'une stimulation douloureuse), une absence de réponse verbale compréhensible et une réponse motrice absente ou inappropriée.

Sur le plan neurophysiologique, l'état de conscience dépend de l'intégrité de deux structures fondamentales : le cortex cérébral, qui assure le contenu de la conscience,

et la Formation Réticulée Activatrice Ascendante (FRAA), un réseau neuronal situé dans le tronc cérébral qui assure l'éveil [11,12]. Le coma survient lorsqu'il y a une lésion anatomique focale du tronc cérébral ou, comme c'est le cas dans les intoxications, une souffrance métabolique ou pharmacologique diffuse touchant les deux hémisphères cérébraux et/ou la FRAA [12].

En médecine préhospitalière, la profondeur de ce coma est universellement quantifiée par le score de Glasgow (*Glasgow Coma Scale* - GCS). Cet outil clinique, bien qu'initialement validé pour la traumatologie crânienne, reste l'échelle de référence de l'évaluation toxicologique en SMUR [13]. Dans le cadre spécifique du coma toxique, cette dépression neurologique est dite "fonctionnelle" et souvent réversible : elle est directement liée à l'action inhibitrice des psychotropes sur les neurotransmetteurs du système nerveux central, sans lésion structurelle initiale de l'encéphale [14].

## **2.2. Les benzodiazépines : le toxidrome sédatif, le "coma calme" et la plasticité réceptorielle**

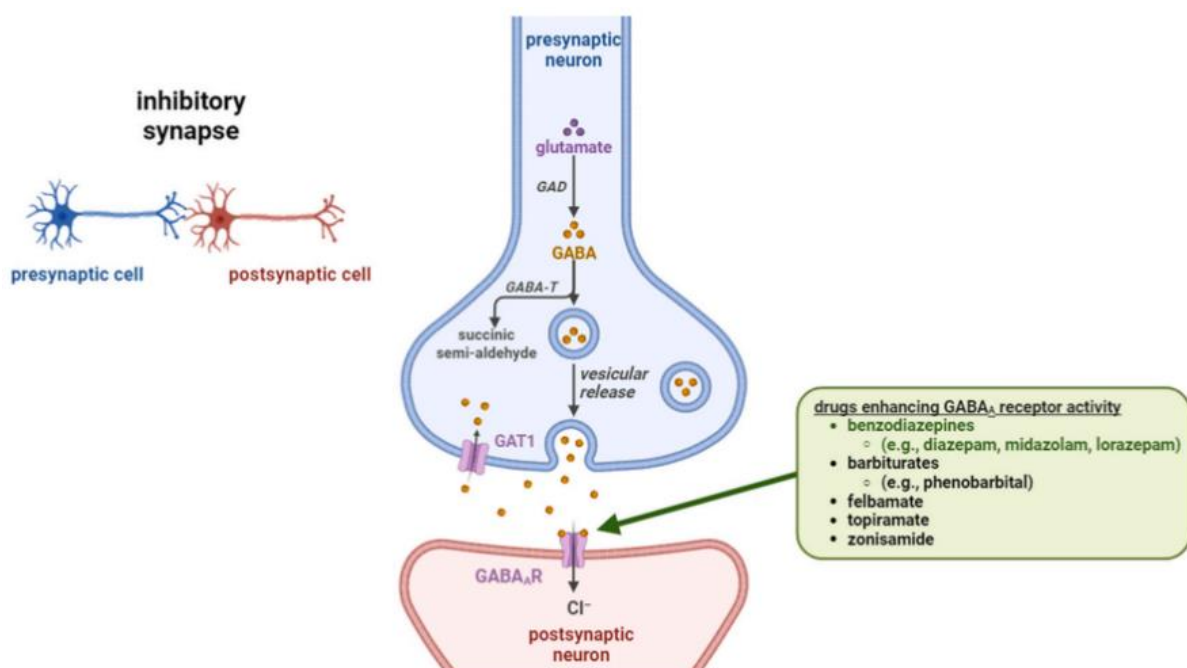
Première classe de toxiques impliqués dans les intoxications médicamenteuses volontaires, les benzodiazépines et molécules apparentées font du coma à dominante benzodiazépinique un motif fréquent de prise en charge préhospitalière [5]. Dans ce contexte, il est essentiel de rappeler leur mécanisme d'action. Les benzodiazépines et les molécules apparentées telles que le zopiclone et le zolpidem (*Z-drugs*) agissent en tant que modulateurs allostériques positifs du complexe macromoléculaire du récepteur GABA-A (acide gamma-aminobutyrique), le principal neurotransmetteur inhibiteur du cerveau humain [15,16]. Contrairement aux agonistes directs, elles ne forcent pas l'ouverture du canal de manière autonome, mais augmentent l'affinité du récepteur pour le GABA endogène, ce qui accroît la fréquence d'ouverture du canal

ionique associé. L'afflux massif d'ions chlorure entraîne alors une hyperpolarisation de la membrane post-synaptique, rendant le neurone plus réfractaire à l'excitation [16]. Cette inhibition neuronale globale se traduit cliniquement par le toxidrome sédatif classique : une altération de la conscience allant de la simple somnolence au coma profond, associée à une hypotonie musculaire axiale et périphérique, ainsi qu'une hyporéflexie ostéotendineuse [17,18]. L'intoxication pure aux benzodiazépines respecte généralement la commande ventilatoire et l'hémodynamique, définissant le "coma calme" [17,19]. Toutefois, la gravité est majorée en cas de co-ingestion avec d'autres dépresseurs du SNC, notamment l'alcool, qui potentialise l'ouverture du canal chlore et peut précipiter une détresse respiratoire aiguë [20,21].

La **Figure 3** (adaptée des récents travaux de Gorecki *et al.* [22]) détaille l'organisation fonctionnelle d'une synapse inhibitrice GABAergique. Le neurone présynaptique synthétise le GABA à partir du glutamate par l'action du glutamate décarboxylase (GAD), puis libère ce neurotransmetteur dans la fente synaptique par exocytose vésiculaire (*vesicular release*). Le GABA non recapté par le transporteur GAT1 se fixe sur le récepteur GABA-A postsynaptique, entraînant l'ouverture d'un canal ionique perméable aux ions chlorure ( $\text{Cl}^-$ ) et une hyperpolarisation de la membrane neuronale. Les benzodiazépines, les barbituriques et d'autres agents dépresseurs du SNC exercent leurs effets en potentialisant de façon allostérique cette ouverture du canal, amplifiant ainsi l'inhibition neuronale.

Sur le plan neuropharmacologique, un concept fondamental à intégrer dans le cadre des intoxications massives est la plasticité de ces récepteurs [23]. Comme souligné dans la littérature récente sur les toxidromes neurologiques sévères, une hyperstimulation importante et prolongée par des agonistes GABAergiques déclenche

un phénomène adaptatif de régulation négative (*downregulation*) et d'internalisation des récepteurs GABA-A [23]. Ce mécanisme de défense du système nerveux central face à une imprégnation toxique massive modifie la densité des récepteurs disponibles à la surface neuronale. Cette dynamique réceptorielle permet d'expliquer l'évolution temporelle de certains comas toxiques profonds, ainsi que les phénomènes d'échappement ou de variation de réponse aux antidotes comme le flumazénil à la phase tardive de l'intoxication [21].



**Figure 3.** Représentation schématique d'une synapse GABAergique : cycle du neurotransmetteur et modulation allostérique du récepteur GABA-A par les agents pharmacologiques dépresseurs du SNC (D'après Gorecki et al., 2024 [16]).

### 2.3. Complications systémiques et morbi-mortalité directe des comas

La gravité du coma toxique réside moins dans la toxicité cellulaire directe des psychotropes que dans les défaillances systémiques secondaires à la dépression neurologique profonde. L'urgence préhospitalière vise précisément à enrayer la cascade de ces complications, qui sont responsables de la quasi-totalité de la morbi-mortalité en réanimation. La mortalité globale des intoxications aux psychotropes reste

faible (< 1 %), mais peut être considérablement alourdie par la survenue de ces complications secondaires, dont l'incidence est directement corrélée à la profondeur et à la durée du coma [24].

Parmi celles-ci, l'inhalation bronchique (syndrome de Mendelson) occupe une place centrale : la perte de conscience s'accompagne d'une abolition des réflexes de protection des voies aériennes (déglutition, toux) et d'une hypotonie du sphincter inférieur de l'œsophage [25]. Le patient est exposé à une inhalation du contenu gastrique acide, provoquant une pneumopathie chimique rapidement évolutive vers un Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (SDRA) ou une surinfection bactérienne [26]. L'incidence des pneumopathies d'inhalation au cours des comas toxiques varie de 1,6 à 17 % selon les séries, atteignant jusqu'à 30 % chez les patients intubés en réanimation. Un score de Glasgow inférieur à 15, la présence de vomissements et le délai d'admission sont les principaux facteurs associés à leur survenue [25].

La rhabdomyolyse de posture est fréquente chez les patients découverts après un long délai (notamment à domicile), le coma prolongé sur un plan dur entraîne une compression musculaire responsable d'une ischémie tissulaire. La nécrose musculaire libère massivement de la myoglobine dans la circulation systémique, pouvant précipiter une insuffisance rénale aiguë nécessitant parfois le recours à l'épuration extrarénale [27].

La défaillance hémodynamique peut survenir en cas de poly-intoxication associant des agents à effet stabilisant de membrane (antidépresseurs tricycliques, antiarythmiques de classe I), une vasoplégie, des troubles du rythme ou de conduction peuvent s'ajouter à la dépression neurologique, majorant le risque d'arrêt cardiaque préhospitalier. La mortalité en réanimation des intoxications aux cardiotropes peut dépasser 10 % [24].

Enfin, l'évolution ultime de la dépression respiratoire non suppléée est l'encéphalopathie anoxique : l'hypoxémie prolongée et l'hypercapnie entraînent des lésions cérébrales irréversibles assombrissant le pronostic fonctionnel, quand bien même l'arrêt cardiaque aurait été évité [24].

### **3. La prise en charge préhospitalière : la fin d'un dogme ?**

#### **3.1. L'approche traditionnelle**

Face à un coma profond d'origine toxique, la priorité absolue du médecin préhospitalier a historiquement été la sécurisation immédiate des voies aériennes. Pendant plusieurs décennies, la pratique clinique s'est appuyée sur un dogme largement diffusé dans l'enseignement de l'urgence et de la réanimation : l'intubation orotrachéale (IOT) préventive pour tout patient présentant un score de Glasgow inférieur à 8 [16,28].

L'objectif principal de cette approche "sécuritaire" était de prévenir le risque d'inhalation bronchique, la perte des réflexes laryngés de protection étant intimement corrélée à la profondeur du coma [25,29]. Dans ce contexte, l'Intubation en Séquence Rapide (ISR) est devenue l'intervention de référence [30]. Cette stratégie transformait d'emblée un patient comateux, parfois ventilant spontanément de manière efficace, en un patient profondément sédaté et ventilé mécaniquement, avant même son transfert vers l'hôpital.

#### **3.2. La balance Bénéfice-Risque de l'intubation**

Chez le patient comateux intoxiqué, l'intubation orotrachéale vise avant tout à protéger les voies aériennes, prévenir l'inhalation de vomissements et sécuriser l'oxygénation et la ventilation, au prix d'un contrôle strict de la situation (surveillance continue des paramètres vitaux, accès veineux, ventilation mécanique). Néanmoins, plusieurs

travaux récents, dont l'essai NICO (*Non-Invasive Management of Comatose Poisoned Patients*), suggèrent que ces bénéfices sont parfois surestimés dans le contexte particulier des comas toxiques, où l'évolution spontanée est souvent rapidement favorable dès que le toxique est éliminé [31].

La sécurisation instrumentale des voies aériennes ne constitue pas un acte dénué de risques, tout particulièrement en médecine préhospitalière où l'environnement est souvent hostile. La réalisation d'une ISR sur le terrain expose à des complications immédiates sévères : difficulté d'intubation, hypoxémie sévère per-procédure, collapsus de reventilation et instabilité hémodynamique induite par les agents d'induction anesthésique. En contexte préhospitalier, l'intubation trachéale est associée à un taux de complications nettement supérieur à celui observé au bloc opératoire. Les grandes séries SMUR rapportent 9 à plus de 50 % de complications per-intubation (désaturation, collapsus, intubation œsophagienne, inhalation, intubation sélective), avec environ 14 % de patients présentant au moins un événement indésirable dans une cohorte de plus de 1200 intubations préhospitalières [32,33]. Dans une série spécifique de comas toxiques, des pneumopathies d'inhalation ont également été décrites après l'intubation en urgence. Dans l'étude NICO, les événements indésirables liés à l'intubation (hypoxémie, hypotension, intubation œsophagienne, vomissements, difficulté majeure d'intubation, etc.) survenaient chez 14,7 % des patients pris en charge selon une stratégie d'intubation standard [31].

À moyen terme, le recours à la ventilation mécanique invasive alourdit considérablement la morbidité [34]. Le maintien d'une sédation profonde (nécessaire à la tolérance de la sonde) masque l'examen clinique, retarde l'évaluation neurologique et complique le diagnostic toxicologique [35]. La ventilation mécanique invasive, et en particulier la présence prolongée d'une sonde endotrachéale, constitue

le principal facteur de risque de pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (PAVM), infection nosocomiale la plus fréquente en réanimation [36]. Dans l'article NICO, une pneumopathie infectieuse précoce ( $\leq 48$  h) est observée chez près de 15 % des patients dans le groupe « pratique habituelle » contre environ 7 % dans le groupe où l'intubation est différée ou évitée, soit une réduction relative d'environ 50 % du risque de pneumopathie infectieuse associée à la stratégie restrictive [31].

Enfin, sur le plan médico-économique et organisationnel, un patient intubé requiert une admission en service de réanimation. Cela allonge la durée de séjour hospitalier et mobilise une ressource critique (le lit de soins intensifs) pour une pathologie dont l'évolution naturelle est pourtant souvent rapidement favorable une fois le toxique éliminé [37]. Dans l'article NICO, la stratégie de limitation de l'intubation est associée à une diminution des admissions en réanimation (40 % vs 66 %) et à une réduction de la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital, illustrant le poids organisationnel et économique du recours systématique à l'intubation dans ce contexte [31].

### **3.3. Le changement de paradigme : l'étude NICO 2023**

La remise en question de l'automatisme "Glasgow < 8 = Intubation" connaît un regain d'intérêt suite à la publication de l'article NICO en 2023 dans la revue *Journal of the American Medical Association* (JAMA) [31]. Cette étude multicentrique randomisée française a comparé une approche conservatrice stricte à l'intubation systématique chez des patients présentant un coma toxique profond. Les résultats de cet essai clinique montrent que l'approche conservatrice (reposant sur une surveillance rapprochée protocolisée, le maintien de la perméabilité des voies aériennes) n'augmente pas la mortalité face à une approche invasive.

Elle permet également une réduction significative de la durée de séjour en réanimation ainsi qu'une diminution notable des événements indésirables, au premier rang desquels figurent les PAVM [36]. Cet essai suggère qu'en l'absence de détresse respiratoire aiguë avérée, d'état de choc hémodynamique ou de convulsions, s'abstenir d'intuber un coma toxique est non seulement sûr, mais médicalement bénéfique. C'est dans ce cadre de désescalade invasive que l'utilisation préhospitalière des antidotes spécifiques prend tout son sens représente l'alternative physiopathologique logique à la suppléance ventilatoire invasive.

## **4. La place du flumazénil dans la prise en charge préhospitalière du coma toxique**

Les benzodiazépines constituant de loin la première classe pharmacologique impliquée dans les intoxications médicamenteuses volontaires en France, (44,4 % des IMV hospitalisées), et le coma toxique à dominante benzodiazépinique est la situation la plus fréquemment rencontrée par le médecin du SMUR face à un patient intoxiqué inconscient [5,38]. Leur antidote spécifique, le flumazénil, constitue un levier thérapeutique à enjeu majeur en SMUR.

### **4.1. Le mécanisme d'action : l'antagonisme compétitif**

Dépourvu d'activité agoniste intrinsèque, le flumazénil présente une affinité supérieure pour les récepteurs GABA-A par rapport aux benzodiazépines. Il déplace ainsi ces molécules de leurs sites de liaison cérébraux, levant instantanément la dépression ventilatoire et les troubles de la conscience, sans provoquer de dépression respiratoire propre, même à forte dose [39].

## **4.2. Du mécanisme à l'indication : le flumazénil en pratique clinique**

Synthétisé dans les années 1980 et commercialisé en Europe en 1987 par Hoffmann-La Roche, le flumazénil bloque spécifiquement les effets sédatifs et myorelaxants des benzodiazépines et de leurs apparentés (*Z-drugs*). Sa demi-vie courte (environ 50 minutes) expose au risque de re-sédation secondaire, ce qui impose un protocole d'administration rigoureux [40].

Les recommandations formalisées d'experts (RFE sur la prise en charge des intoxications aiguës, 2020) [39] soulignent que son utilisation a avant tout une valeur diagnostique, permettant de limiter le recours à des examens invasifs ou à des thérapeutiques non nécessaires. Sur le plan thérapeutique, l'indication formelle est posée chez un patient présentant un coma supposé lié à un surdosage en benzodiazépines lorsque son état clinique nécessiterait une intubation et une ventilation mécanique, spécifiquement afin d'en éviter le recours [41]. Son utilisation judicieuse permet en outre de réduire significativement le recours aux examens complémentaires coûteux (tomodensitométrie cérébrale, ponction lombaire) en confirmant l'origine toxique d'un coma inexpliqué [42].

## **5. Le flumazénil en préhospitalier : entre cadre théorique et limites pratiques**

### **5.1. Les recommandations et modalités d'administration (SFMU/SRLF)**

Pour pallier les risques iatrogènes, les recommandations formalisées d'expert actuelles de la Société Française de Médecine d'Urgence (SFMU) et de la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF) sur la prise en charge des intoxications aiguës, préconisent une administration très encadrée [39]. L'objectif n'est plus le retour à une conscience normale (Glasgow 15), mais la restauration d'une ventilation

spontanée efficace (fréquence respiratoire > 12 cycles/min) permettant de protéger les voies aériennes, tout en maintenant une légère sédation confortable.

La règle pour atteindre cet équilibre est la titration intraveineuse stricte, suivie d'un relais par une perfusion intraveineuse continue pour pallier la courte demi-vie de l'antidote.

Pour le flumazénil, la titration est la clé de voûte de la sécurité. Les RFE préconisent une titration stricte de 0,1 mg toutes les 30 secondes sans généralement dépasser une dose cumulée de 1 à 2 mg, jusqu'à l'obtention du réveil escompté [41,43]. Afin de prévenir le risque de re-sédation, ce réveil doit être relayé par une perfusion intraveineuse continue à la seringue auto-pousseuse, avec une posologie horaire égale à la dose totale ayant permis la titration [39].

L'utilisation du flumazénil impose un cadre sécuritaire rigoureux [43]. Il est formellement contre-indiqué en cas de co-intoxication avec un produit pro-convulsivant ou chez le patient présentant un antécédent connu d'épilepsie. De plus, la réalisation préalable d'un électrocardiogramme (ECG) strictement normal (QRS < 100 ms) est exigée afin d'éliminer toute co-intoxication par des stabilisants de membrane [42].

## **5.2. Les freins et craintes sur le terrain : le poids des effets secondaires**

Malgré ces recommandations, l'utilisation du flumazénil reste souvent freinée en préhospitalier par la crainte d'induire un état de mal épileptique. Historiquement, des cas d'états de mal épileptique ont été décrits lors d'injections rapides, souvent liés à un sevrage brutal chez des patients épileptiques sous benzodiazépine au long cours, ou à la levée de l'effet neuroprotecteur des benzodiazépines en présence de toxiques pro-convulsivants [44].

Pourtant, les experts rappellent que les effets secondaires majeurs (survenue d'un trouble du rythme ventriculaire ou d'une crise convulsive tonico-clonique) sont rares. Ils sont principalement rencontrés lors de co-intoxications avérées (notamment avec des antidépresseurs tricycliques) ou chez des patients présentant une consommation chronique et très élevée de benzodiazépines [45]. Le strict respect des contre-indications et de la méthode de titration permet ainsi de minimiser substantiellement la morbidité iatrogène.

### **5.3. Le défi du patient poly-intoxiqué**

C'est précisément dans le contexte de poly-intoxication (fréquente dans les IMV) que réside la principale controverse. La présence de co-ingestants potentiellement convulsivants (antidépresseurs tricycliques, cocaïne, tramadol, etc.) restreint considérablement la place du flumazénil en médecine préhospitalière, obligeant l'urgentiste à une évaluation bénéfice-risque complexe et individualisée [40].

## **6. Problématique et justification de notre étude**

La littérature et les recommandations s'accordent à suggérer que, chez des patients dont la dépression neurologique est liée à une exposition **aux** benzodiazépines, la réversion pharmacologique par flumazénil permet de restaurer une ventilation spontanée efficace et peut ainsi éviter une intubation ou faciliter le sevrage de la ventilation mécanique lorsque celle-ci était envisagée ou déjà instaurée [39]. Mais ce postulat théorique se vérifie-t-il dans les conditions réelles de l'urgence préhospitalière ? L'administration d'antidotes par le SMUR sur les lieux de détresse permet-elle réellement d'infléchir la trajectoire de soins du patient comateux, sans l'exposer à une morbidité iatrogène inacceptable ?

L'essai contrôlé randomisé multicentrique NICO constitue à ce jour la référence méthodologique la plus solide en faveur de la désescalade invasive dans le coma toxique [31]. Cependant, un examen attentif de son design révèle que les antidotes ne faisaient pas partie de la stratégie conservatrice évaluée. En pratique, NICO a comparé deux attitudes passives (surveiller versus intuber) sans évaluer l'approche active que constitue l'administration d'un antidote spécifique. Or, surveiller un patient comateux avec un GCS à 5 pendant 4 heures n'est pas sans risque : dans NICO, 16,4 % des patients du groupe conservateur ont finalement été intubés et le taux de pneumopathie infectieuse atteignait tout de même 6,9 % [31].

Ainsi, alors que l'étude NICO tend à montrer l'intérêt d'une stratégie de désescalade sans recours systématique à l'intubation, elle laisse entière la question de la place d'une stratégie active de réversion pharmacologique par antidote chez les patients comateux à dominante benzodiazépinique, explicitement exclus de son champ d'étude. Dans ce contexte, le flumazénil, apparaît comme le candidat naturel pour documenter, en conditions réelles préhospitalières, l'impact d'une telle stratégie sur le recours à l'intubation.

La démonstration d'un bénéfice médico économique se heurte toutefois à une spécificité organisationnelle propre au CHU de Lille : historiquement et structurellement, la majorité des intoxications graves prises en charge par le SMUR de Lille est orientée vers l'Unité d'Accueil et de Déchoquage Médical (UADM), adossée au service de Réanimation Médicale et de Toxicologie. Dans NICO, le critère de jugement principal reposait en grande partie sur l'évitement de l'admission en réanimation ; dans notre centre, cette distinction n'est pas opérante puisque les patients intoxiqués graves sont admis à l'UADM quel que soit le choix initial (intubation ou non). Le bénéfice attendu du flumazénil ne peut donc pas se mesurer par un simple

éviter l'admission en réanimation, mais avant tout par l'évitement de la ventilation mécanique invasive, la prévention de ses complications associées et le raccourcissement significatif de la durée de séjour sur un lit de soins critiques.

En définitive, la prise en charge préhospitalière du coma toxique se situe aujourd'hui à l'interface entre la volonté de limiter les recours invasifs et la nécessité de prévenir des complications potentiellement graves liées à la profondeur et à la durée du coma. Dans ce champ en recomposition, une des questions est celle de la place réelle des stratégies de réversion pharmacologique au sein des trajectoires de soins des patients comateux, et de leur capacité à modifier concrètement le pronostic et l'utilisation des ressources en situation de pratique courante. C'est précisément dans cette perspective que s'inscrit notre travail, en prenant comme terrain d'observation les pratiques du SMUR du CHU de Lille et le devenir des patients comateux ayant reçu du flumazénil en phase préhospitalière.

# Matériel et méthodes

## 1. Objectifs de cette étude

En analysant rétrospectivement la cohorte des patients intoxiqués ayant reçu du flumazénil en phase préhospitalière par le SMUR de Lille et admis au CHU de Lille, notre travail vise à évaluer l'efficacité de cette stratégie antidotique pour prévenir l'intubation orotrachéale, à en caractériser le profil de sécurité, et à identifier les facteurs cliniques et toxicologiques associés à son échec.

### 1.1. Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'efficacité d'emploi du flumazénil administré en phase préhospitalière par le SMUR dans la prise en charge du coma toxique à dominante benzodiazépinique, en utilisant comme critère de jugement principal le taux de non-recours à l'intubation orotrachéale.

### 1.2. Objectifs secondaires

Pour affiner notre analyse du rapport bénéfice-risque de cette stratégie antidotique, nous nous sommes fixés les objectifs secondaires suivants :

1. Évaluer l'efficacité clinique du flumazénil par l'analyse de l'évolution immédiate du score de Glasgow (GCS) et de la fréquence respiratoire (FR) avant et après administration, de l'effet du relais par perfusion continue à la seringue auto-pousseuse (SAP) sur la prévention de la re-sédation, et du devenir des patients non intubés en préhospitalier (taux d'intubation secondaire hospitalière).
2. Identifier les facteurs cliniques, toxicologiques et thérapeutiques associés au risque d'intubation préhospitalière, incluant l'analyse de la relation dose-réponse, au moyen d'analyses comparatives et d'une modélisation en

régression logistique multivariée.

3. Évaluer l'impact du flumazénil sur les complications hospitalières (pneumopathie d'inhalation, rhabdomyolyse) et la durée de séjour.
4. Analyser le profil de tolérance et de sécurité du flumazénil, en recensant l'incidence des effets indésirables (convulsions, arythmies, agitation) et en évaluant la sécurité d'emploi dans les sous-groupes à risque (co-ingestion de pro-convulsivants, patients épileptiques connus, absence d'ECG préalable).

## **2. Type d'étude**

Il s'agit d'une étude observationnelle, descriptive et analytique, rétrospective et monocentrique, menée au sein du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille sur la période du 1er janvier 2023 au 30 septembre 2025.

## **3. Cadre de l'étude**

L'étude englobe le continuum de soins de l'urgence vitale au sein du SAMU 59.

- Phase préhospitalière : les interventions ont été réalisées par les équipes du SMUR du CHU de Lille, rattachées au SAMU 59. Les équipes ont assuré la prise en charge initiale sur les lieux de l'intoxication, incluant l'évaluation clinique, l'administration du flumazénil et la décision d'intubation oro-trachéale. La décision d'administration du flumazénil reposait sur un diagnostic présomptif de coma toxique à dominante benzodiazépinique, établi sur la base du tableau clinique et des éléments de contexte disponibles sur les lieux.
- Phase hospitalière : l'ensemble des patients intoxiqués de la cohorte ont été admis pour la suite de leur prise en charge au sein de l'Unité d'Accueil et de Déchoquage Médical (UADM), adossée au service de Réanimation Médicale et de Toxicologie du CHU de Lille, qu'ils aient été intubés ou non en préhospitalier.

## **4. Population de l'étude**

### **4.1. Critères d'inclusion**

Ont été inclus tous les patients répondant aux critères suivants :

- Patients âgés de 18 ans et plus.
- Pris en charge par une équipe du SMUR pour un trouble de la conscience ou une dépression respiratoire, dans un contexte d'intoxication médicamenteuse, quelle qu'en soit la circonstance (volontaire, accidentelle ou récréative).
- Ayant reçu au moins une dose de flumazénil en phase préhospitalière.
- Transférés et admis au sein de l'UADM du CHU de Lille.

### **4.2. Critères d'exclusion**

Ont été exclus de l'analyse :

- Les patients mineurs (< 18 ans).
- Les troubles de la conscience d'origine non toxique évidente (traumatisme crânien sévère, accident vasculaire cérébral, méningite, hypoglycémie isolée) ou dont l'étiologie toxique a été infirmée a posteriori par les données biologiques ou cliniques hospitalières.
- Les patients ayant fait l'objet d'une opposition à l'utilisation de leurs données médicales à des fins de recherche.
- Les dossiers médicaux présentant des données manquantes sur les variables critiques (GCS initial, recours à l'intubation, antidote administré) rendant l'analyse du critère de jugement principal impossible.

### **4.3. Populations d'analyse**

Afin de garantir la rigueur de notre analyse et d'éviter les biais de confusion, deux populations d'étude distinctes ont été définies :

- **Population de sécurité** : Elle comprend l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de flumazénil en préhospitalier, qu'il y ait eu ou non une co-administration d'un autre antidote, afin d'évaluer la tolérance globale et l'incidence des effets indésirables sur le plus grand effectif possible.
- **Population d'efficacité** : Elle a été restreinte aux patients ayant reçu exclusivement du flumazénil. Les patients ayant bénéficié d'une co-administration d'un autre antidote ont été exclus de cette analyse afin d'éliminer tout biais de confusion concernant l'imputabilité du réveil et de la restauration de la commande ventilatoire.

## 5. Recueil des données

Le recueil des données préhospitalières a été réalisé à partir des logiciels APPLI-SAMU (gestion des dossiers de régulation médicale du SAMU 59) et BISOM (logiciel de constitution du bilan médical dématérialisé utilisé par le SMUR de Lille). L'identification des patients a reposé sur l'extraction exhaustive des dossiers médicaux sur la période de recueil, puis sur une analyse manuelle afin d'isoler les patients répondant aux critères d'inclusion, à savoir une prise en charge pour trouble de la conscience dans un contexte d'intoxication aiguë avec administration de flumazénil en phase préhospitalière et admission secondaire à l'UADM du CHU de Lille. Le recueil des données hospitalières a été réalisé à partir du dossier patient informatisé de réanimation (IntelliSpace Critical Care and Anesthesia — ICCA) et du système d'information hospitalier du CHU de Lille (logiciel SILLAGE). L'ensemble des données a été informatisé et anonymisé.

Les variables recueillies comprenaient :

- **Données épidémiologiques et contextuelles** : Âge, sexe, heure d'appel, distance routière entre le lieu d'intervention et le CHU, circonstance de l'intoxication (volontaire, accidentelle, récréative, indéterminée). Délai entre l'intoxication et la prise en charge (reconstitué par anamnèse du patient ou de l'entourage, complété après réveil si nécessaire).
- **Données cliniques préhospitalières (Avant antidote)** : Score de Glasgow initial (GCS minimum), fréquence respiratoire (FR, cpm), saturation en oxygène (SpO2), hémodynamique (PA, FC), examen pupillaire (myosis/mydriase), glycémie capillaire (g/L).
- **Données toxicologiques** : toxique suspecté, toxiques confirmés biologiquement par dosage plasmatique ou urinaire réalisé au cours de l'hospitalisation (catégorisés en opioïdes, benzodiazépines et apparentés, autres psychotropes, la co-ingestion d'alcool était également recueillie). En l'absence de confirmation biologique disponible, le toxique suspecté sur la base de l'anamnèse et du contexte clinique a été retenu. Le profil toxicologique a été établi à partir des données biologiques et cliniques hospitalières (bilan toxicologique sanguin et urinaire, données d'anamnèse consolidées à l'admission), et non sur la seule suspicion clinique préhospitalière.
- **Prise en charge thérapeutique** : dose totale initiale de flumazénil administrée, co-administration de NALOXONE, voie d'administration (IV, IN), relais éventuel à la seringue auto-pousseuse (SAP).
- **Données cliniques post-antidote** : score de Glasgow maximum obtenu, fréquence respiratoire pré et post-traitement, réveil effectif, présence d'effets secondaires, recours à l'intubation orotrachéale préhospitalière, relais SAP

- **Devenir hospitalier** : intubation secondaire, pneumopathie d'inhalation, rhabdomyolyse (taux de CPK), durée de séjour hospitalier, durée de ventilation mécanique (pour les intubés), décès.

## 6. Analyse statistique

Les données ont été saisies dans un tableau de données standardisé (Microsoft Excel), puis le traitement statistique des données a été effectué via le logiciel open-source Jamovi (Version 2.3), s'appuyant sur l'écosystème statistique R (R Core Team, 2022). Les variables quantitatives (par exemple âge, score de Glasgow, fréquence respiratoire) sont décrites en moyenne  $\pm$  écart-type ou en médiane et écart interquartile selon leur distribution, évaluée par le test de Shapiro-Wilk, tandis que les variables qualitatives (par exemple type de toxique, présence d'effets indésirables, recours à l'intubation) sont présentées en effectifs et pourcentages.

Pour les comparaisons univariées entre groupes indépendants, les variables qualitatives ont été comparées par test du Chi<sup>2</sup> ou test exact de Fisher, et les variables quantitatives par test de Student ou, en cas de distribution non gaussienne, par test de Mann-Whitney. Les évolutions intra-individuelles avant/après administration du flumazénil (GCS, fréquence respiratoire) ont été analysées par le test de Wilcoxon pour données appariées.

Les facteurs associés au recours à l'intubation ont ensuite été étudiés par régression logistique multivariée. Les variables cliniquement pertinentes et/ou associées à un  $p < 0,20$  en analyse univariée ont été introduites dans le modèle par entrée forcée afin d'estimer des odds ratios ajustés et l'aire sous la courbe ROC. Deux modèles ont été construits et comparés sur la base de leur performance discriminante (AUC) et du critère EPV (nombre d'événements par variable) : le modèle 1 à deux variables (EPV = 12,5) et le modèle 2 incluant une variable supplémentaire (EPV = 8,5). Les résultats

des deux modèles sont présentés afin d'apprécier la robustesse des estimations. Pour l'ensemble des analyses, un seuil de significativité bilatéral de  $p < 0,05$  a été retenu.

L'analyse principale a été conduite sur l'ensemble de la population d'efficacité ( $n = 106$ ).

Une analyse de sensibilité a été réalisée sur le sous-groupe des 86 patients présentant au moins un critère formel d'indication à l'intubation oro-trachéale à l'arrivée du SMUR ( $GCS < 8$  ou  $FR < 12$  cycles par minutes (cpm)), afin de vérifier la robustesse des résultats dans la population pour laquelle le flumazénil constituait l'alternative directe à l'intubation. L'inclusion de patients sans critère d'IOT dans l'analyse principale aurait en effet pu surestimer artificiellement le taux de non-recours à l'intubation, ces patients n'ayant par définition pas vocation à être intubés.

## **7. Éthique et réglementation**

Cette étude s'inscrit dans le cadre de la recherche non interventionnelle sur données acquises lors des soins. Elle a été menée dans le strict respect du secret médical et du Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD).

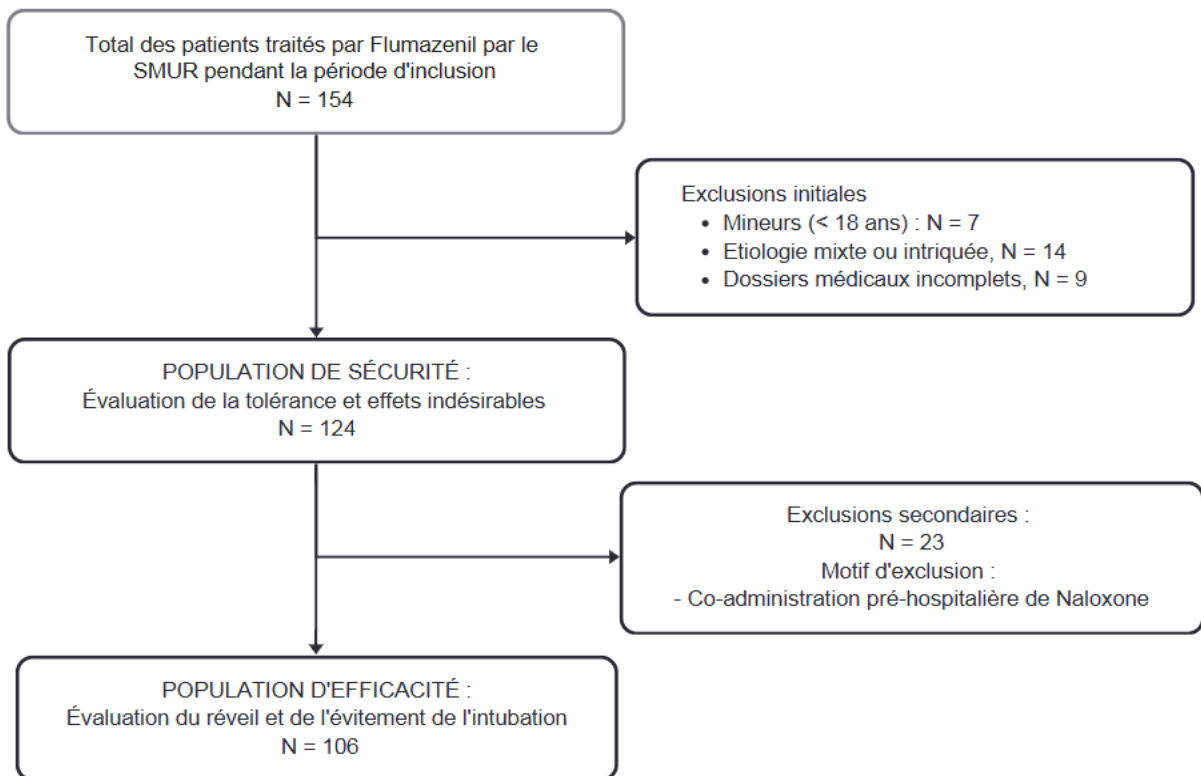
L'étude a été conduite selon le cadre réglementaire français applicable aux recherches n'impliquant pas la personne humaine (MR004 - Méthodologie de Référence 004 de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés).

Une déclaration a été faite auprès du Délégué à la Protection des Données (DPO) du CHU de Lille.

# Résultats

## 1. Analyse descriptive

Du 01 janvier 2023 au 30 septembre 2025, 154 dossiers répondaient aux critères d'extraction initiale au sein de la cohorte globale du SMUR. Après application des critères d'inclusion et d'exclusion, 124 patients ont été retenus pour l'analyse finale. Parmi eux, 106 patients ayant reçu du flumazénil seul (sans co-administration de NALOXONE) constituent la population d'efficacité (**Figure 4**).



**Figure 4.** Constitution des populations d'analyse à partir de la cohorte globale du SMUR

## 1.1. Caractéristiques de la population

L'analyse a porté sur un effectif total de 124 patients, à prédominance féminine (56,5 %). L'âge médian était de 49 ans, avec une distribution marquée par un pic chez les 50-59 ans (29,8 %). La population présentait une forte prévalence de comorbidités psychiatriques : 84,7 % étaient porteurs d'antécédents psychiatriques et 64,5 % avaient déjà réalisé au moins une tentative d'autolyse. Les caractéristiques complètes sont détaillées dans le **Tableau 2**.

**Tableau 2.** *Caractéristiques démographiques des patients de la cohorte*

Caractéristiques	Population (N=124), n (%)
<b>Sexe</b>	
Femmes	70 (56,5 %)
Hommes	54 (43,5 %)
<b>Âge</b>	
Médiane [EIQ], années	49 [30-56]
18 - 29 ans	23 (18,5 %)
30 - 39 ans	11 (8,9 %)
40 - 49 ans	26 (21,0 %)
50 - 59 ans	37 (29,8 %)
60 - 69 ans	11 (8,9 %)
≥ 70 ans	16 (12,9 %)
<b>Antécédents médicaux</b>	
Au moins un antécédent connu	111 (89,5 %)
Antécédents psychiatriques	105 (84,7 %)
Tentative d'autolyse antérieure	80 (64,5 %)
Trouble de l'usage de substances	35 (28,2 %)
Épilepsie connue	7 (5,6 %)

Note. EIQ : Écart Interquartile ; IMV : Intoxication Médicamenteuse Volontaire ; PO : Per Os (voie orale) ; IV : Intraveineux.

## 1.2. Circonstances et caractéristiques de l'exposition toxique

Les modalités de l'exposition toxique, incluant l'intentionnalité, les délais de latence et la nature des substances ingérées, sont détaillées dans le **Tableau 3**.

La quasi-totalité des prises en charge (91,9 %) faisait suite à un geste d'autolyse, par voie orale dans 99,2 % des cas. Le profil toxicologique était dominé par les benzodiazépines et apparentés (91,1 %), avec une poly-intoxication majoritaire (74,2

%) et une association à trois molécules comme configuration la plus fréquente (34,7 %). Des intoxications complexes impliquant cinq substances ou plus étaient retrouvées chez 8,1 % des patients. Le délai de latence entre l'ingestion et l'appel aux secours était documenté pour 59,7 % des patients, avec une médiane de 111 minutes [EIQ 66–402].

**Tableau 3.** Circonstances et caractéristiques de l'exposition toxique

Paramètres de l'exposition	Valeurs (n (%)) ou Moyenne +/- ET)
<b>Circonstances de l'intoxication</b>	
Geste d'autolyse (IMV)	114 (91,9 %)
Usage récréatif	7 (5,6 %)
Erreur thérapeutique / Accidentel	3 (2,4 %)
<b>Mode d'administration</b>	
Voie orale (PO)	123 (99,2 %)
Voie intraveineuse (IV)	1 (0,8 %)
<b>Délai de latence (Ingestion -&gt; Appel)</b>	
Moyenne +/- ET (min)	261,5 +/- 266,6
Médiane [EIQ] (min)	111 [66 - 402]
< 2 heures	36 (29,0 %)
2 – 6 heures	17 (13,7 %)
6 – 12 heures	16 (12,9 %)
> 12 heures	5 (4,0 %)
Données manquantes (n)	50 (40,3 %)
<b>Nombre de substances par patient</b>	
1 substance (Mono-intoxication)	32 (25,8 %)
2 substances	34 (27,4 %)
3 substances	43 (34,7 %)
4 substances	5 (4,0 %)
5 substances	8 (6,5 %)
Plus de 5 substances	2 (1,6 %)
Nombre moyen de molécules	2,4 +/- 1,2
<b>Principales classes toxiques</b>	
1. Benzodiazépines et apparentés (Z-drugs)	113 (91,1 %)
2. Alcool (Éthanol)	49 (39,5 %)
3. Antidépresseurs	27 (21,8 %)
4. Neuroleptiques / Antipsychotiques	20 (16,1 %)
5. Paracétamol / Antalgiques	18 (14,5 %)
6. Opioïdes	12 (9,7 %)

Note : ET : Écart-type ; EIQ : Écart Interquartile. PO : Per Os (voie orale) ; IV : Intraveineux. Les pourcentages sont calculés sur l'effectif total de la cohorte (N=124). Les classes de toxiques ne sont pas mutuellement exclusives

Les classes toxiques sont établies à partir des données confirmées biologiquement ou par anamnèse consolidée à l'admission hospitalière, et non sur la seule suspicion clinique préhospitalière.

La fiabilité de l'évaluation toxicologique préhospitalière a été vérifiée par comparaison entre les toxiques suspectés en préhospitalier et les toxiques confirmés biologiquement ou par anamnèse a posteriori. Le taux de concordance complète — défini comme la confirmation biologique de l'ensemble des toxiques suspectés — était de 76,6 % (95/124). En incluant les concordances partielles, ce taux atteignait 91,1 % (113/124). Les discordances complètes, incluant les cas sans orientation toxicologique préhospitalière documentée (n = 8), représentaient 8,9 % des cas (16/124). Ces discordances n'ont pas entraîné d'exclusion secondaire, la décision thérapeutique préhospitalière reposant sur le diagnostic présomptif ; elles sont cependant prises en compte dans l'interprétation des résultats. Parmi les 25 patients présentant une co-ingestion pro-convulsivante, 24 (93 %) avaient cette co-ingestion identifiée en préhospitalier avant l'administration du flumazénil.

### **1.3. Paramètres cliniques et délais logistiques**

L'état clinique initial des patients ainsi que l'efficacité de la chaîne de secours préhospitalière sont résumés dans le **Tableau 4**.

Sur le plan neurologique, le score de Glasgow médian était de 6 [EIQ 3 - 7] et témoignait d'un coma profond, avec un examen pupillaire documenté dans 83,1 % des dossiers, majoritairement en position intermédiaire. Les fonctions hémodynamique et respiratoire étaient globalement préservées à l'arrivée. Deux patients présentaient une hypoglycémie inférieure à 0,70 g/l et ont bénéficié d'un resucrage avant toute administration d'antidote.

**Tableau 4. Paramètres cliniques et délais opérationnels préhospitaliers (n = 124)**

Paramètres	Valeurs
Délais d'intervention (min) *	
Appel → Primo-intervenant	12 [8 - 17]
Appel → Arrivée du SMUR	29 [16 - 44]
Appel → Arrivée à l'hôpital	89 [64 - 109]
Évaluation neurologique	
Score de Glasgow (GCS) *	6 [3 - 7]
Pupilles (n (%))	
Intermédiaires	43 (34,7 %)
Myosis	37 (29,8 %)
Mydriase	23 (18,5 %)
Données manquantes	21 (16,9 %)
Évaluation hémodynamique **	
PA Systolique (mmHg)	119,8 ± 22,4
PA Diastolique (mmHg)	73,4 ± 15,7
Fréquence cardiaque (bpm)	93,2 ± 22,3
Évaluation respiratoire *	
Saturation (SpO <sub>2</sub> , %)	97 [92 - 99]
Fréquence respiratoire (cpm)	15 [12 - 16]
Évaluation métabolique *	
Glycémie capillaire (g/L)	1,27 [1,01 - 1,36]
Dont glycémie < 0,70 g/L (n (%))	2 (1,6 %)

\* : Médiane [EIQ] ; \*\* : Moyenne ± ET.

Note : ET : Écart-type ; GCS : Glasgow Coma Scale ; PAS/PAD : Pression Artérielle Systolique/Diastolique ; FC : Fréquence Cardiaque ; SpO<sub>2</sub> : Saturation pulsée en oxygène ; FR : Fréquence Respiratoire.

## 2. Analyse du critère de jugement principal : taux de non-recours à l'intubation orotrachéale préhospitalière

### 2.1. Population d'analyse

L'analyse du critère de jugement principal (CJP) portait sur les 106 patients de la population d'efficacité, c'est-à-dire les patients ayant reçu du flumazénil seul, sans co-administration d'un autre antidote tel que le naloxone.

Parmi ces 106 patients, 86 (81,1 %) présentaient au moins un critère d'indication théorique à l'intubation orotrachéale (IOT), défini par un score de Glasgow (GCS) inférieur à 8 et/ou une fréquence respiratoire (FR) inférieure à 12 cycles par minute avant l'administration du flumazénil. Les 20 patients restants (18,9 %) ne répondaient

pas à ces critères de gravité initiale.

Parmi les patients répondant aux critères d'IOT, 62 patients (72,1 %) présentaient un GCS < 8 isolé, 2 (2,3 %) une FR < 12 isolée, et 22 (25,6 %) les deux critères associés. Le critère neurologique (GCS < 8) était ainsi présent chez 84 des 86 patients concernés (97,7 %).

L'analyse principale a été conduite en intention de traiter, soit sur l'ensemble des 106 patients de la population d'efficacité, sans exclusion supplémentaire. Une analyse de sensibilité a été réalisée sur le sous-groupe des 86 patients présentant des critères d'IOT (détaillée dans la section Matériel et Méthodes).

Aucune donnée n'était manquante pour le critère de jugement principal.

## **2.2. Analyse principale – Intention de traiter**

Sur les 106 patients, 81 n'ont pas été intubés par le SMUR (76,4 % ; IC 95 % [67,5–83,5]), tandis que 25 ont été intubés sur le terrain (23,6 %) (**Tableau 5**).

## **2.3. Analyse de sensibilité – Sous-groupe avec critères d'IOT (n = 86)**

Parmi les 86 patients présentant des critères théoriques d'intubation (GCS < 8 ou FR < 12), 61 n'ont pas été intubés par le SMUR (70,9 % ; IC 95 % [60,6 – 79,5]), contre 25 intubés (29,1 %) (**Tableau 5**).

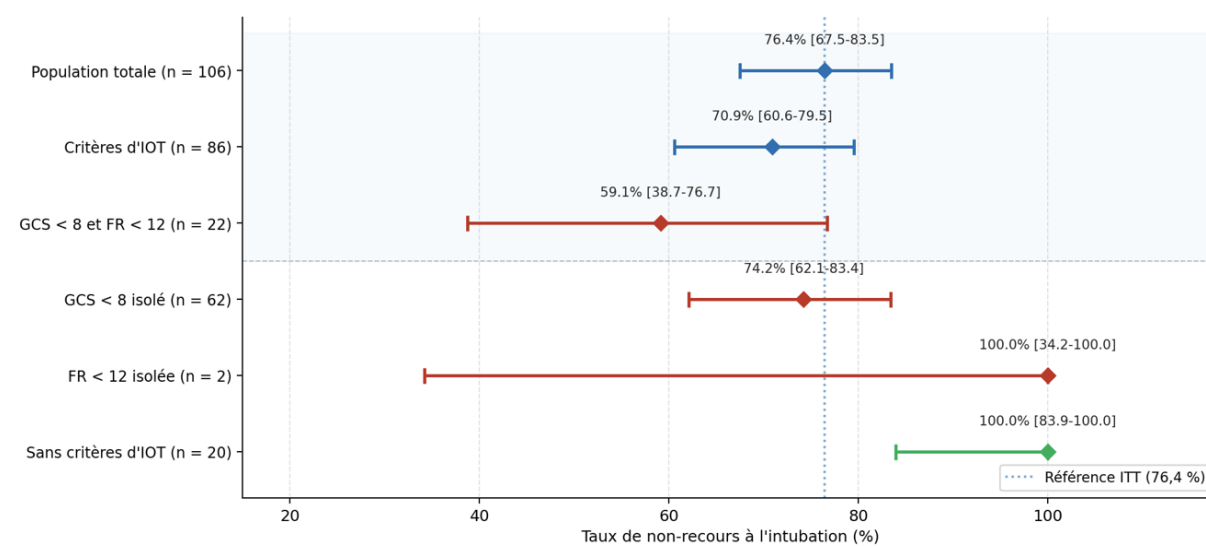
Parmi les 20 patients ne présentant pas de critères d'IOT (GCS ≥ 8 et FR ≥ 12), aucun n'a été intubé par le SMUR (0/20, 0 %).

**Tableau 5.** Non-recours à l'intubation préhospitalière.

Population	n	Non intubés, n (%)	IC 95 %	Intubés, n (%)
Analyse ITT (population d'efficacité)	106	81 (76,4)	[67,5–83,5]	25 (23,6)
Analyse de sensibilité (critères d'IOT : GCS < 8 et/ou FR < 12)	86	61 (70,9)	[60,6–79,5]	25 (29,1)
Dont GCS < 8 isolé	62	46 (74,2)	[62,1–83,4]	16 (25,8)
Dont FR < 12 isolée	2	2 (100)	[34,2–100]	0 (0,0)
Dont GCS < 8 et FR < 12	22	13 (59,1)	[38,7–76,7]	9 (40,9)
Sans critères d'IOT (GCS ≥ 8 et FR ≥ 12)	20	20 (100)	[83,9–100]	0 (0)

IC 95 % calculé par la méthode de Wilson. Aucune donnée manquante pour le CJP.

IOT : intubation orotrachéale ; GCS : Glasgow Coma Scale ; FR : fréquence respiratoire (cycles/min).



**Figure 5.** Taux de non-recours à l'intubation préhospitalière après administration de flumazénil, par sous-groupe, avec intervalles de confiance à 95 % (méthode de Wilson).

Note. La ligne pointillée représente le taux de référence ITT (n = 106 ; 76,4 %). Le sous-groupe FR < 12 isolée (n = 2) ne permet pas de conclusion interprétable en raison de l'effectif limité.

GCS : Glasgow Coma Scale ; FR : fréquence respiratoire ; IOT : intubation orotrachéale ; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %.

### 3. Efficacité clinique sous flumazénil

#### 3.1. Évolution clinique sous flumazénil

Le score de Glasgow médian passait de 6 [3–7] avant l'administration du flumazénil à 12 [9–14] après traitement, soit une amélioration médiane de +6 points [+3 – +7] (p < 0,001, test de Wilcoxon apparié).

La fréquence respiratoire augmentait de 14 [12–15] à 17 cycles/min [15–20], avec un Δ médian de +4 [0 – +6] (p < 0,001).

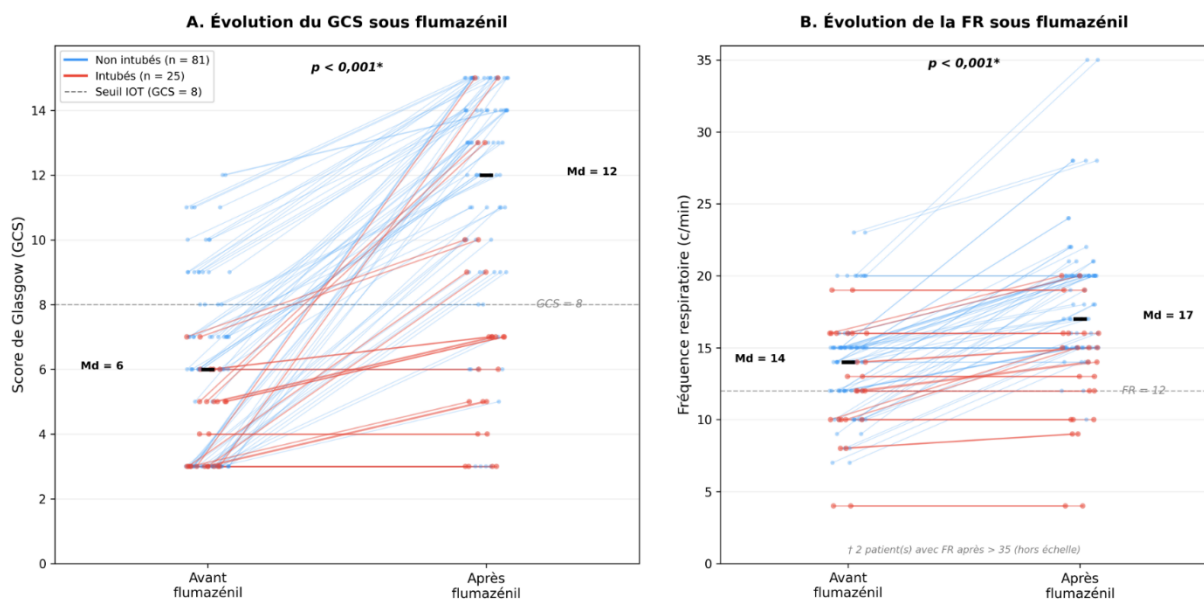
Dans le sous-groupe des 86 patients présentant des critères d'IOT (GCS < 8 et/ou FR < 12/min avant flumazénil), le score de Glasgow passait de 4 [3–6] à 11 [7–13], avec une amélioration médiane de +6 points [+2 – +8] ( $p < 0,001$ ), et la fréquence respiratoire de 14 [10–15] à 17 cycles/min [15 – 20], avec un  $\Delta$  médian +4 [0 – +6].

Parmi les patients non intubés, le GCS atteignait ou dépassait 8 chez 75 d'entre eux (92,6 %), tandis que 63,6 % des patients intubés conservaient un GCS persistant < 8.

**Tableau 6.** Évolution du GCS et de la FR sous flumazénil

	Avant	Après	p
Population totale (n = 106)			
GCS, médiane [EIQ]	6 [3 – 7]	12 [9 – 14]	< 0,001*
$\Delta$ GCS, médiane [EIQ]	—	+6 [+3 – +7]	—
FR (c/min), médiane [EIQ]	14 [12 – 15]	17 [15 – 20]	< 0,001*
$\Delta$ FR, médiane [EIQ]	—	+4 [0 – +6]	—
Sous-groupe avec critères d'IOT (n = 86)			
GCS, médiane [EIQ]	4 [3 – 6]	11 [7 – 13]	< 0,001*
$\Delta$ GCS, médiane [EIQ]	—	+6 [+2 – +8]	—
FR (c/min), médiane [EIQ]	14 [10 – 15]	17 [15 – 20]	< 0,001*
$\Delta$ FR, médiane [EIQ]	—	+4 [0 – +6]	—

\* Test de Wilcoxon pour données appariées. EIQ : écart interquartile.



**Figure 6.** Évolution individuelle du score de Glasgow (A) et de la fréquence respiratoire (B) avant et après administration de flumazénil

Md = médiane. \* Test de Wilcoxon pour données appariées.

### 3.2. Effet du relais par seringue auto-pousseuse (SAP)

Parmi les 81 patients non intubés par le SMUR, les données relatives au relais par SAP étaient disponibles pour 79 patients (2 données manquantes) : 50 (63,3 %) ont bénéficié d'un relais par SAP de flumazénil et 29 (36,7 %) n'en ont pas reçu. Les deux groupes étaient comparables en termes de GCS initial (médiane 6 [3–9] vs 6 [3–7],  $p = 0,95$ ), d'âge (50 vs 44 ans,  $p = 0,97$ ) et de taux de poly-intoxication (78,0 % vs 82,8 %,  $p = 0,77$ ).

Le GCS après administration du flumazénil était significativement plus élevé dans le groupe SAP (13,5 [11,25–15] vs 11 [9–13],  $p = 0,025$ ). Toutefois, l'amélioration du GCS ( $\Delta$ GCS) était comparable entre les deux groupes (+6 [5–8] vs +6 [4–7],  $p = 0,27$ ).

À l'admission hospitalière, le GCS était significativement plus élevé dans le groupe SAP (14 [12–14] vs 10,5 [7,25–14],  $p = 0,005$ ). La variation du GCS entre la phase post-flumazénil et l'admission montrait un maintien du score dans le groupe SAP (médiane 0 [-2 à +2]) contre une baisse significative dans le groupe sans SAP (médiane -1,5 [-5 à +1],  $p = 0,03$ ). Le taux de re-sédation (défini par toute baisse du GCS entre la phase post-flumazénil et l'admission) était de 34,0 % dans le groupe SAP contre 50,0 % sans SAP ( $p = 0,47$ ). Avec un seuil de re-sédation  $\geq 2$  points, les taux étaient de 20,0 % vs 42,3 % ( $p = 0,25$ ), montrant une tendance non significative en faveur de la SAP.

L'intubation secondaire survenait chez 6 patients du groupe SAP (12,0 %) contre 12 patients sans SAP (41,4 %), soit une réduction significative ( $p = 0,005$ , OR = 0,19 ; [IC 95 % : 0,06 – 0,60]).

La durée de séjour ne différait pas significativement entre les groupes (38 [25,5–48] vs 48 [25,75–70] heures,  $p = 0,43$ ).

Aucun décès intrahospitalier n'a été observé dans les deux groupes.

**Tableau 7.** Effet du relais par seringue auto-pousseuse (SAP) de flumazénil sur l'évolution neurologique et le devenir des patients non intubés par le SMUR

Variable	SAP (n=50)	Sans SAP (n=29)	p
GCS avant [EIQ]	6 [3-9]	6 [3-7]	0,95*
GCS après flumazénil [EIQ]	13,5 [11,25-15]	11 [9-13]	0,025*
$\Delta$ GCS (après - avant) [EIQ]	+6 [5-8]	+6 [4-7]	0,27*
GCS à l'admission [EIQ]	14 [12-14]	10,5 [7,25-14]	0,005*
$\Delta$ GCS après flumazénil – admission [EIQ]	0 [-2 à +2]	-1,5 [-5 à +1]	0,03*
Re-sédation (GCS baisse) (%)	17/50 (34 %)	13/26 (50 %)	0,47**
Re-sédation $\geq 2$ pts (%)	10/50 (20 %)	11/26 (42,3 %)	0,25**
IOT secondaire, (%)	6/50 (12 %)	12/29 (41,4 %)	0,005**
Durée de séjour (h) [EIQ]	38 [25,5-48]	48 [25,75-70]	0,43*

\* Mann-Whitney pour les variables continues, \*\* Fisher exact pour les variables catégorielles

$\Delta$ GCS = variation du score de Glasgow ; IOT = intubation oro-trachéale

Les données de re-sédation étaient disponibles pour 26 des 29 patients du groupe sans SAP (3 données manquantes de GCS post-flumazénil ou à l'admission).

### 3.3. Devenir des patients non intubés en préhospitalier

À l'admission hospitalière, le GCS médian était de 14 [EIQ 12–14]. Six patients (7,4 %) présentaient un GCS inférieur à 8 à l'arrivée, suggérant une aggravation neurologique secondaire après épuisement de l'effet antagoniste présumé.

Parmi les 81 patients non intubés par le SMUR, 18 (22,2 % ; IC 95 % [14,5–32,4]) ont nécessité une intubation secondaire en hospitalisation. L'indication principale était la défaillance neurologique isolée (10 cas, 55,6 %), suivie de la défaillance neuro-respiratoire (6 cas, 33,3 %). Deux patients (11,1 %) ont nécessité une intubation secondaire après arrêt du relais de flumazénil en hospitalisation pour contre-indication : un patient épileptique connu et un patient présentant une co-ingestion de pro-convulsivant.

Au total, 63 patients (77,8 % ; IC 95 % [67,6–85,5]) n'ont été intubés à aucun moment

de leur prise en charge.

Dans le sous-groupe des 61 patients non intubés présentant des critères d'IOT, le taux d'intubation secondaire était de 26,2 % (16/61 ; IC 95 % [16,8–38,4]).

Parmi les 20 patients sans critère d'IOT initial, une intubation secondaire a été nécessaire chez deux patients (10 %), malgré une réponse initiale satisfaisante au flumazénil (GCS de 9 à 14), en lien avec une dégradation neurologique secondaire à l'hôpital après épuisement présumé de l'effet de l'antidote.

**Tableau 8.** Intubation secondaire hospitalière chez les patients non intubés par le SMUR après administration de flumazénil

	n (%)	IC 95 %
Patients avec critères d'IOT (n = 61)		
Intubation secondaire	16/61 (26,2 %)	[16,8 – 38,4]
Aucune intubation	45/61 (73,8 %)	[61,6 – 83,2]
Patients sans critères d'IOT (n = 20)		
Intubation secondaire	2/20 (10,0 %)	[2,8 – 30,1]
Aucune intubation	18/20 (90,0 %)	[69,9 – 97,2]
Tous patients non intubés — Population totale (n = 81)		
Intubation secondaire	18/81 (22,2 %)	[14,5 – 32,4]
Aucune intubation	63/81 (77,8 %)	[67,6 – 85,5]
Indication de l'intubation secondaire (n = 18)		
Défaillance neurologique isolée	10 (55,6 %)	—
Défaillance neuro-respiratoire	6 (33,3 %)	—
Contre-indication au flumazénil	2 (11,1 %)	—

IC 95 % calculé par la méthode de Wilson. IOT : intubation orotrachéale.

Les indications d'intubation secondaire ont été retenues sur la base de la décision clinique du médecin réanimateur, telle que documentée dans le dossier patient.

## 4. Facteurs prédictifs d'échec et relation dose-réponse

### 4.1. Influence du délai entre intoxication et prise en charge

Le délai entre l'ingestion supposée et l'arrivée de l'équipe SMUR — reflétant le temps d'exposition aux toxiques avant toute prise en charge — était renseigné pour 72 des 106 patients (60,4 %). Comme dans la cohorte globale, cette donnée était manquante pour environ 40 % des patients.

Ce délai était significativement plus court chez les patients non intubés (2,0 heures [EIQ 1,5–4,3]) que chez les patients intubés (5,3 heures [EIQ 1,5–8,0] ;  $p = 0,037$ , test de Mann–Whitney), suggérant qu'une imprégnation toxique prolongée est significativement associée à un risque accru d'échec du flumazénil.

L'analyse par classes de délai montrait des taux d'intubation par le SMUR de 15,4 % pour un délai  $\leq 1$  heure (2/13), 15,0 % entre 1 et 2 heures (3/20), 22,2 % entre 2 et 4 heures (2/9), 30,0 % entre 4 et 6 heures (3/10) et 58,3 % au-delà de 6 heures (7/12).

**Tableau 9.** Distribution du délai entre l'intoxication et la prise en charge préhospitalière selon l'issue du traitement par flumazénil

	Non intubés (n = 47)	Intubés (n = 17)	p
Données disponibles			
Délai connu, n/N (%)	47/81 (58,0 %)	17/25 (68,0 %)	1,00 *
Délai manquant, n (%)	34 (42,0 %)	8 (32,0 %)	
Délai intoxication – prise en charge			
Médiane [EIQ], heures	2,0 [1,5 – 4,3]	5,3 [1,5 – 8,0]	0,037 **
Répartition par classes de délai			
$\leq 1$ h	11 (84,6 %)	2 (15,4 %)	
1 – 2 h	17 (85,0 %)	3 (15,0 %)	
2 – 4 h	7 (77,8 %)	2 (22,2 %)	
4 – 6 h	7 (70,0 %)	3 (30,0 %)	
> 6 h	5 (41,7 %)	7 (58,3 %)	

\* Test exact de Fisher comparant la proportion de données manquantes entre les deux groupes.

\*\* Test de Mann-Whitney sur les cas complets ( $n = 64$ ).

## 4.2. Influence du profil toxicologique

### 4.2.1. Mono-intoxication versus poly-intoxication

Parmi les 106 patients, 18 (17,0 %) présentaient une mono-intoxication par benzodiazépine et 88 (83,0 %) une poly-intoxication. Aucun patient en mono-intoxication n'a nécessité d'intubation (0/18, 0 %), contre 25 patients sur 88 en cas de poly-intoxication (28,4 % ;  $p = 0,004$ , test exact de Fisher).

#### 4.2.2. Analyse par famille de toxique

L'analyse du taux d'intubation selon la famille de co-intoxicant est présentée dans le **Tableau 10** et les **Figure 7** et **Figure 8**. Chez les patients exposés aux neuroleptiques, le taux d'intubation s'élève à 45,5 % (10/22) contre 17,9 % (15/84) chez les patients non exposés, constituant une différence statistiquement significative ( $p = 0,011$  ; OR = 3,83 [IC 95 % : 1,40 – 10,50]).

Les taux d'intubation observés en cas d'exposition aux antidépresseurs et à l'alcool étaient respectivement de 36,4 % (8/22 ;  $p = 0,157$  ; OR = 2,25 [IC 95 % 0,81–6,24]) et 30,0 % (12/40 ;  $p = 0,246$  ; OR = 1,75 [IC 95 % 0,70–4,33]), sans atteindre la significativité statistique.

L'exposition aux *Z-drugs* était associée à un taux d'intubation de 8,3 % des patients (2/24 ;  $p = 0,056$ ).

Enfin, chez les sujets exposés aux benzodiazépines, qui représentent 81,1 % de la cohorte, le taux d'intubation est de 19,8 % (17/86).

#### 4.2.3. Stratification par profil d'intoxication

Les patients intoxiqués par Benzodiazépines et/ou *Z-drugs* sans autre co-intoxicant psychotrope présentaient un taux d'intubation de 13,3 % (4/30) et une amélioration médiane du GCS de 6 points [EIQ 4–8]. En cas de co-ingestion d'alcool, le taux d'intubation est de 16,7 % (4/24) avec un delta GCS médian de +7 points.

L'association avec des neuroleptiques est caractérisée par un taux d'intubation de 45,5 % (10/22) et une amélioration médiane du GCS de +2 points [EIQ 0 – 6].

Enfin, chez les patients ne présentant aucune exposition documentée aux benzodiazépines ou aux *Z-drugs*, le recours à l'intubation concerne 61,5 % des sujets (8/13) pour un Delta GCS médian de +3 points [2 – 5].

#### 4.2.4. Molécules individuelles

L'analyse par molécule spécifique met en évidence des variations du recours à l'intubation selon le toxique impliqué. L'olanzapine (neuroleptique) était associée à 100 % d'intubation (5/5 ;  $p < 0,001$ ) et la miansérine (antidépresseur) à 75 % (6/8 ;  $p = 0,003$  ; OR = 12,5 [2,3–66,7]).

En revanche, aucun recours à l'intubation n'est observé chez les patients exposés à l'oxazépam (0 %, 0/18 ;  $p = 0,006$ ) ou à la zopiclone (0 %, 0/16 ;  $p = 0,011$ ).

Ces analyses exploratoires par molécule individuelle ont été soumises à une correction pour tests multiples par la méthode de Benjamini-Hochberg. Les associations rapportées demeurent significatives après correction.

**Tableau 10.** Taux d'intubation selon la famille de toxique co-ingérée

Famille de toxique	n exposés (%)	IOT, n (%)	Non IOT, n (%)	p *	OR [IC 95 %]
Benzodiazépines	86 (81,1 %)	17 (19,8 %)	69 (80,2 %)	0,078	0,37 [0,13 – 1,05]
Z-drugs	24 (22,6 %)	2 (8,3 %)	22 (91,7 %)	0,056	0,23 [0,05 – 1,07]
Opiacés/Opioïdes	10 (9,4 %)	3 (30,0 %)	7 (70,0 %)	0,697	1,44 [0,34 – 6,05]
Neuroleptiques	22 (20,8 %)	10 (45,5 %)	12 (54,5 %)	0,011	3,83 [1,40 – 10,50]
Antidépresseurs	22 (20,8 %)	8 (36,4 %)	14 (63,6 %)	0,157	2,25 [0,81 – 6,24]
Alcool	40 (37,7 %)	12 (30,0 %)	28 (70,0 %)	0,246	1,75 [0,70 – 4,33]

\* Test exact de Fisher, exposés vs non exposés à la famille considérée.

OR = odds ratio ; IC 95 % = intervalle de confiance à 95 %.

Un même patient peut appartenir à plusieurs familles (poly-intoxication).

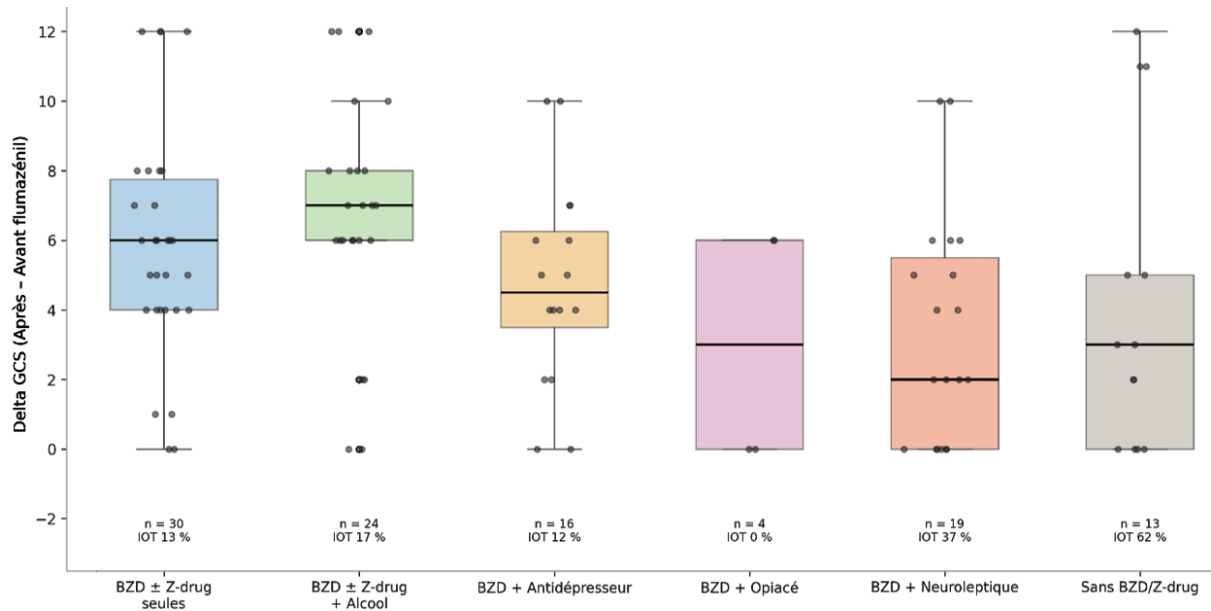


Figure 7. Amélioration du score de Glasgow sous flumazénil selon le profil d'intoxication

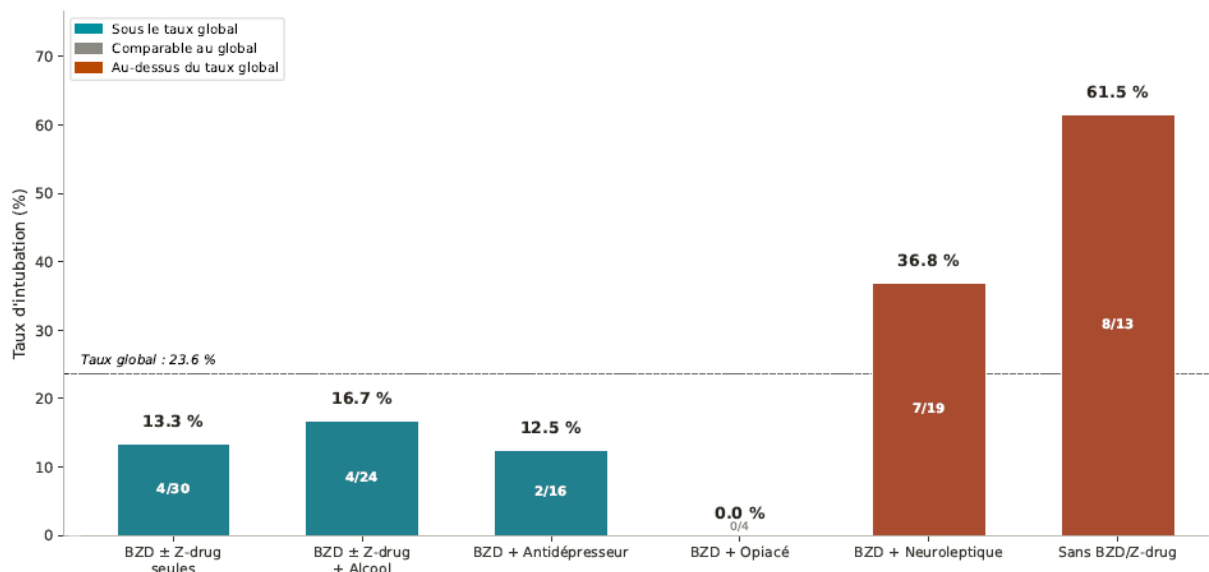


Figure 8. Taux d'intubation selon le profil d'intoxication

### 4.3. Relation dose-réponse

La dose totale de flumazénil administrée en préhospitalier était documentée pour 104 patients (98,1 %). La dose médiane était identique dans les deux groupes : 0,5 mg [EIQ 0,4–0,9] chez les patients non intubés et 0,5 mg [EIQ 0,4–1,0] chez les patients intubés ( $p = 0,94$ , test de Mann-Whitney), confirmant que l'échec thérapeutique ne relevait pas d'un sous-dosage. Une corrélation positive était néanmoins mise en évidence entre la dose administrée et l'amélioration du GCS ( $r$  de Spearman = 0,22 ;

$p = 0,023$ ), ainsi qu'une corrélation négative entre la dose reçue et le GCS initial ( $r = -0,36$  ;  $p < 0,001$ ) — reflet du mécanisme de titration : les patients présentant un coma plus profond nécessitaient des doses cumulées plus élevées pour obtenir une réponse clinique.

L'analyse par catégorie de dose montrait un taux d'intubation de 42,9 % (6/14) pour les doses  $\leq 0,25$  mg, contre 14,6 % (7/48) pour les doses entre 0,3 et 0,5 mg (**Tableau 11**).

**Tableau 11.** Relation dose-réponse au flumazénil

	Non intubés (n = 81)	Intubés (n = 25)	p
Dose totale de flumazénil			
Données disponibles, n	79	25	
Médiane [EIQ], mg	0,5 [0,4 – 0,9]	0,5 [0,4 – 1,0]	0,94 ‡
Répartition par dose			
$\leq 0,25$ mg	8 (57,1 %)	6 (42,9 %)	
0,3 – 0,5 mg	41 (85,4 %)	7 (14,6 %)	
0,6 – 1,0 mg	26 (72,2 %)	10 (27,8 %)	
> 1,0 mg	4 (66,7 %)	2 (33,3 %)	
Corrélations			
Dose vs $\Delta$ GCS (Spearman)	$r = 0,22$		0,023 §
Dose vs GCS initial (Spearman)	$r = -0,36$		< 0,001 §

‡ Test de Mann-Whitney.

§ Corrélation de Spearman.

$\Delta$ GCS = GCS après flumazénil – GCS avant flumazénil ; EIQ = écart interquartile.

## 4.4. Facteurs associés à l'intubation préhospitalière

### 4.4.1. Analyse comparative

Les patients intubés par le SMUR (n = 25) présentaient une sévérité neurologique initiale significativement plus marquée que les patients non intubés (n = 81) : médiane 4 [EIQ 3–5] contre 6 [EIQ 3–8] ( $p = 0,013$ ). La réponse thérapeutique au flumazénil était moindre dans le groupe intubé ( $\Delta$ GCS médian +2 [EIQ 0–3] vs +6 [EIQ +4–+7],  $p < 0,001$ ), et 64 % d'entre eux étaient non-répondeurs ( $\Delta$ GCS = 0), contre 12,3 % dans le groupe non intubé.

Sur le plan toxicologique, la totalité des patients intubés présentait une poly-

intoxication (100 % vs 77,8 %,  $p = 0,006$ ). La co-intoxication par neuroleptique (40,0 % vs 14,8 %,  $p = 0,011$ ) était significativement plus fréquente chez les patients intubés. Le relais par SAP a été instauré chez 61,7 % des non intubés ( $p < 0,001$ ). La dose de flumazénil ne différait pas entre les groupes ( $p = 0,941$ ). La durée de séjour hospitalier est de 60 [EIQ 45–95] heures chez les patients intubés contre 40 [EIQ 25,5–65,5] heures dans le groupe non intubé ( $p = 0,001$ ).

Aucun décès n'a été observé.

**Tableau 12.** Comparaison des caractéristiques cliniques, toxicologiques et de prise en charge entre les patients intubés et non intubés par le SMUR

Caractéristiques cliniques	Intubés (n = 25)	Non intubés (n= 81)	p
Âge (années), médiane [EIQ]	46 [43 – 55]	50 [30 – 58]	0,696
GCS initial, médiane [EIQ]	4 [3 – 5]	6 [3 – 8]	0,013
GCS après flumazénil, médiane [EIQ]	7 [5 – 9]	13 [10 – 14]	< 0,001
$\Delta$ GCS, médiane [EIQ]	+2 [0 – +3]	+6 [+4 – +7]	< 0,001
Non-répondeurs ( $\Delta$ GCS = 0), n (%)	16 (64,0 %)	10 (12,3 %)	—
FR initiale (c/min), médiane [EIQ]	12 [10 – 16]	15 [12 – 15]	0,144
<b>Profil toxicologique</b>			
Poly-intoxication, n (%)	25 (100 %)	63 (77,8 %)	0,006
Co-intoxication neuroleptique, n (%)	10 (40,0 %)	12 (14,8 %)	0,011
Alcool associé, n (%)	14 (56,0 %)	36 (44,4 %)	0,364
<b>Prise en charge et devenir</b>			
Dose flumazénil (mg), médiane [EIQ]	0,5 [0,4 – 1,0]	0,5 [0,4 – 0,9]	0,941
Relais SAP flumazénil, n (%)	0 (0,0 %)	50 (61,7 %)	< 0,001
Durée de séjour (h), médiane [EIQ]	60 [45 – 95]	40 [25,5 – 65,5]	0,001
Décès intrahospitalier, n (%)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	—

Médianes [EIQ] pour les variables quantitatives, n (%) pour les variables qualitatives. Tests de Mann-Whitney (quantitatif) et Fisher exact (qualitatif).  $\Delta$ GCS = variation du score de Glasgow après administration de flumazénil ; SAP = seringue auto-pousseuse ; IOT = intubation orotrachéale

#### 4.4.2. Analyse univariée en régression logistique

En régression logistique univariée, le GCS initial (OR = 0,75 par point ; IC 95 % [0,60–0,93] ;  $p = 0,010$ ) et la fréquence respiratoire initiale (OR = 0,87 par cycle/min ; IC 95 % [0,76–1,00] ;  $p = 0,044$ ) étaient significativement associés au risque d'intubation. L'âge et la dose de flumazénil n'étaient pas significatifs ( $p = 0,52$  et  $p = 0,55$ ). Parmi les variables toxicologiques, la co-intoxication par neuroleptique (OR = 3,83 ; IC 95 %

[1,40–10,50] ;  $p = 0,009$ ) et par miansérine (OR = 12,5 ; IC 95 % [2,33–66,72] ;  $p = 0,003$ ) étaient fortement associées à l'intubation. La poly-intoxication, présente chez la totalité des patients intubés, n'a pu être incluse dans le modèle en raison d'une séparation complète.

#### 4.4.3. Régression logistique multivariée

Compte tenu du nombre d'événements (25 intubations), deux modèles de régression logistique ont été construits (**Tableau 13**).

Le modèle 1 respectait strictement la règle de 10 événements par variable (EPV = 12,5) et incluait le GCS initial et la co-intoxication par neuroleptique. Les deux facteurs étaient indépendamment associés au risque d'intubation : GCS initial (OR ajusté = 0,68 ; IC 95 % [0,53–0,87] ;  $p = 0,002$ ) et co-intoxication par neuroleptique (OR ajusté = 7,12 ; IC 95 % [2,13–23,87] ;  $p = 0,002$ ). La performance discriminante de ce modèle était acceptable (AUC ROC = 0,761 ; pseudo  $R^2 = 0,166$  ; test du rapport de vraisemblance  $p < 0,001$ ).

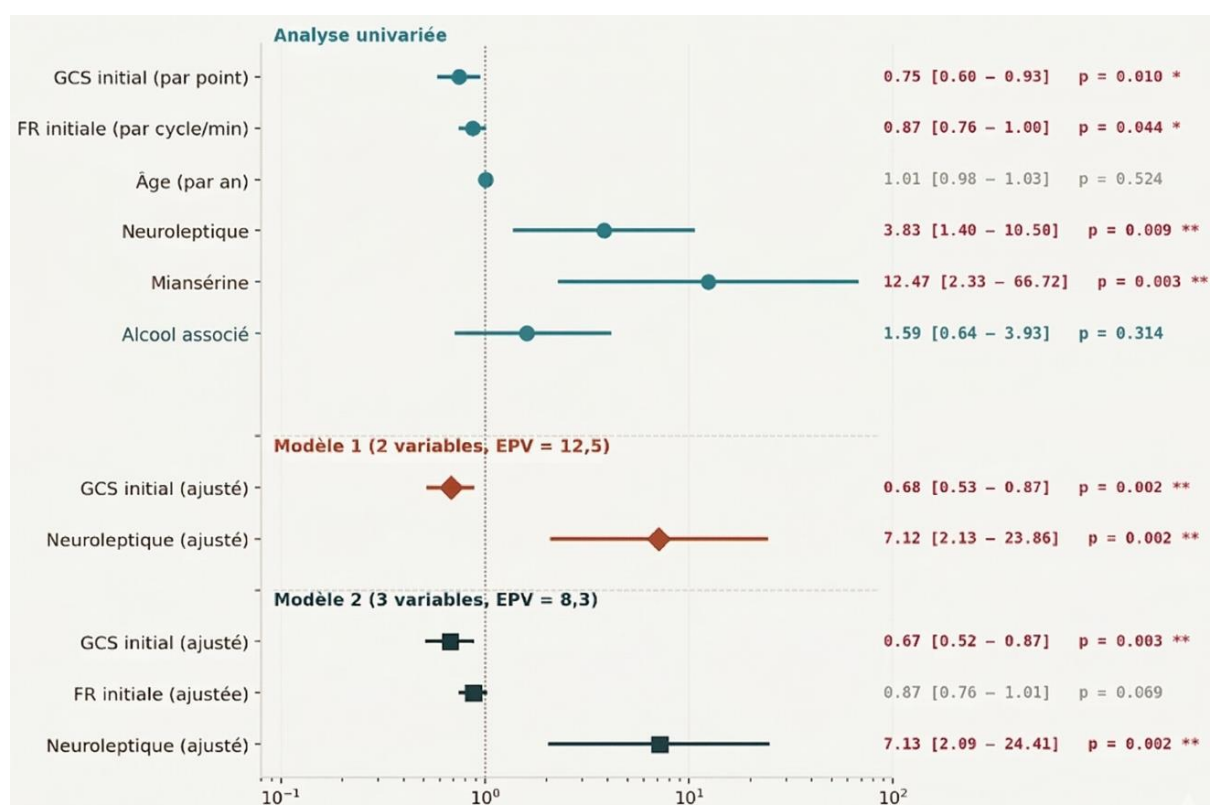
Le modèle 2, exploratoire, ajoutait la fréquence respiratoire initiale (EPV  $\approx 8,3$ , légèrement inférieur au seuil conventionnel de 10). Dans ce modèle, le GCS initial (OR ajusté = 0,67 ;  $p = 0,003$ ) et la co-intoxication par neuroleptique (OR ajusté = 7,13 ;  $p = 0,002$ ) restaient significativement associés à l'intubation, tandis que la fréquence respiratoire présentait une tendance non significative (OR ajusté = 0,87 ; IC 95 % [0,76–1,01] ;  $p = 0,069$ ). L'AUC ROC augmentait marginalement à 0,790, mais le test du rapport de vraisemblance ne montrait pas d'amélioration significative par rapport au modèle 1 ( $\chi^2 = 3,57$  ;  $p = 0,059$ ).

Ces résultats sont représentés par les **Figures 9 et 10**.

**Tableau 13.** Facteurs associés au recours à l'intubation préhospitalière : analyses univariée et multivariée

Variable	OR	IC 95 %	p
<b>Analyse univariée</b>			
GCS initial (par point de GCS)	0,75	0,60 – 0,93	0,01
FR initiale (par cycle/min)	0,87	0,76 – 1,00	0,044
Âge (par an)	1,01	0,98 – 1,03	0,524
Dose flumazénil (mg)	1,48	0,41 – 5,31	0,545
Co-intoxication par neuroleptique	3,83	1,40 – 10,50	0,009
Alcool associé	1,59	0,64 – 3,93	0,314
<b>Modèle 1 — GCS initial + neuroleptique (EPV = 12,5)</b>			
GCS initial (par point de GCS)	0,68	0,53 – 0,87	0,002
Co-intoxication par neuroleptique	7,12	2,13 – 23,87	0,002
AUC ROC = 0,761 · Pseudo R <sup>2</sup> = 0,166 · AIC = 102,6 · LLR p < 0,001			
<b>Modèle 2 — GCS initial + FR initiale + neuroleptique (EPV = 8,3)</b>			
GCS initial (par point de GCS)	0,67	0,52 – 0,87	0,003
FR initiale (par cycle/min)	0,87	0,76 – 1,01	0,069
Co-intoxication par neuroleptique	7,13	2,09 – 24,41	0,002
AUC ROC = 0,790 · Pseudo R <sup>2</sup> = 0,197 · AIC = 101,0 · LLR p < 0,001			

Test du rapport de vraisemblance (Modèle 1 vs 2) :  $\chi^2 = 3,57$ ,  $p = 0,059$  → l'ajout de la FR n'améliore pas significativement le modèle. OR : odds ratio. IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %. Régression logistique binaire. Variable dépendante : IOT SMUR (oui/non). EPV : événements par variable.



**Figure 9.** Odds Ratio des facteurs associés à l'intubation préhospitalière en analyses univariée et multivariée

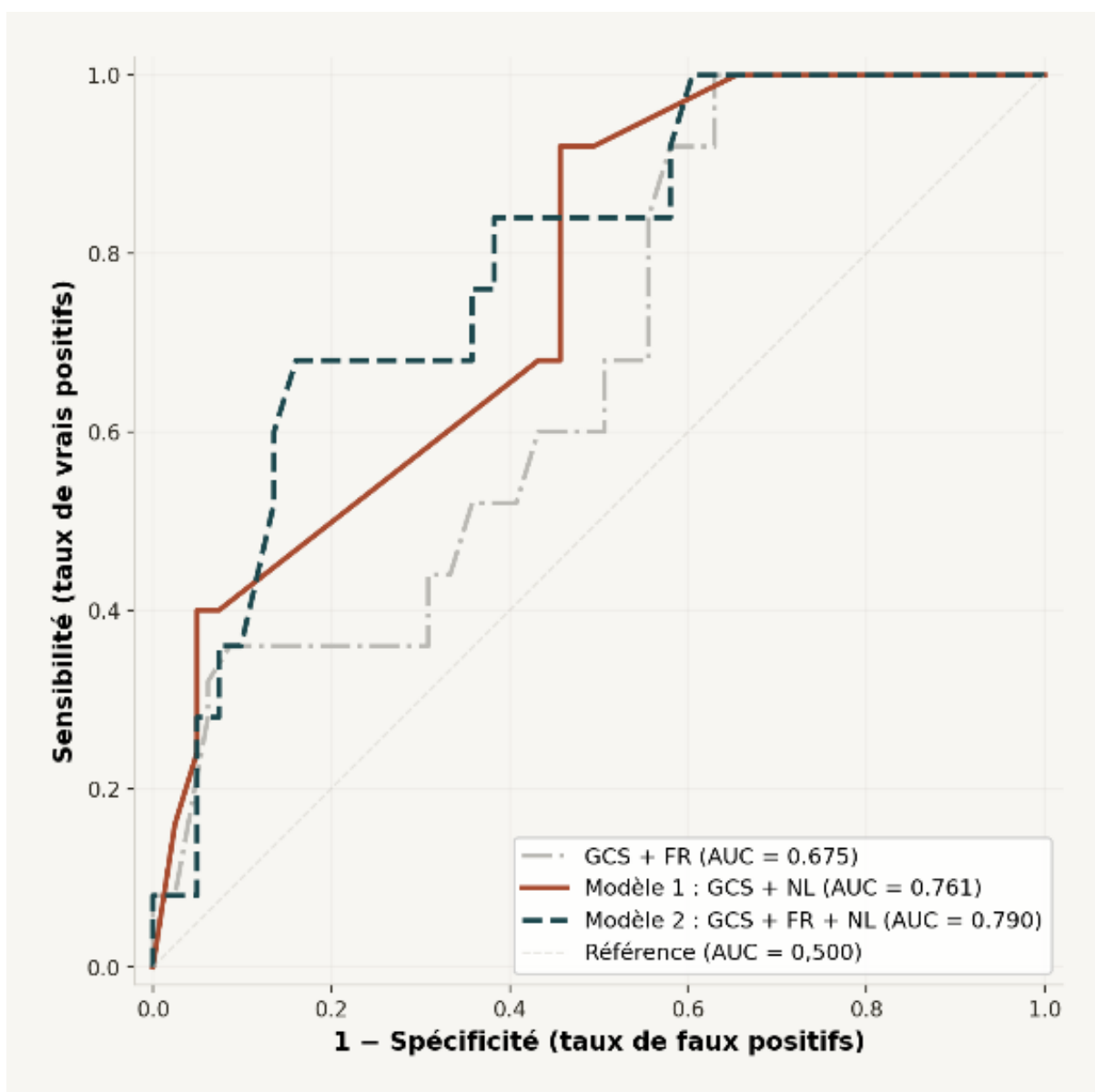


Figure 10. Courbes ROC des modèles prédictifs d'intubation préhospitalière après administration de flumazénil

## 5. Complications hospitalières et durée de séjour

Les principales complications hospitalières observées dans la population d'efficacité étaient la pneumopathie d'inhalation et la rhabdomyolyse (**Tableau 14**).

### 5.1. Pneumopathie d'inhalation

Une pneumopathie d'inhalation a été diagnostiquée chez 20 des 106 patients (18,9 %), dont 12 des 81 patients non intubés par le SMUR (14,8 % ; IC 95 % [8,7–24,1]).

Le taux de pneumopathie était significativement plus élevé chez les patients non répondeurs au flumazénil (8/22, 36,4 %) que chez les répondeurs (12/84, 14,3 % ;  $p = 0,030$ , test exact de Fisher) (**Figure 11**).

## 5.2. Rhabdomyolyse

Une rhabdomyolyse a été identifiée chez 30,0 % des patients pour lesquels la donnée était disponible ( $n = 24/80$  ; 26 données manquantes). Dans le sous-groupe des patients non intubés disposant d'un dosage de CPK ( $n = 60$ ), l'incidence était de 33,3 % ( $n = 20$ ). Le taux maximal médian de CPK s'élevait à 650 UI/L [EIQ 268–1 991] chez les patients présentant une rhabdomyolyse, contre 76 UI/L [EIQ 64–130] chez les autres patients.

Le délai médian entre l'intoxication et la prise en charge était significativement plus long dans le groupe rhabdomyolyse : 10 heures [EIQ 4–12] contre 2 heures [EIQ 1–6] ( $p = 0,031$ , Mann-Whitney ;  $n = 42$  données appariées disponibles). Une corrélation positive a été mise en évidence entre ce délai et la survenue de la rhabdomyolyse ( $\rho$  de Spearman = 0,339 ;  $p = 0,028$ ) (**Figure 12**).

## 5.3. Durée de séjour

Comme illustré dans la **Figure 13**, la durée médiane de séjour des patients non intubés par le SMUR était de 40 heures [EIQ 26–66] ( $n = 78$  renseignés). L'intubation secondaire (70 heures [EIQ 48–90] vs 37 heures [EIQ 22–48] ;  $p < 0,001$ ) et la pneumopathie d'inhalation (79 heures [EIQ 48–123] vs 38 heures [EIQ 23–48] ;  $p < 0,001$ ) allongeaient significativement le séjour. En revanche, la rhabdomyolyse seule n'était pas associée à une prolongation significative de l'hospitalisation (44 heures [EIQ 35–90] vs 39 heures [EIQ 24–56] ;  $p = 0,289$ ). Sur l'ensemble de la population, la durée médiane de séjour était de 42 heures [EIQ 32–70], significativement plus longue chez les patients intubés par le SMUR (60 heures [EIQ 45–95]) que chez les non intubés

(40 heures [EQ 26–66] ;  $p = 0,001$ ). La durée médiane de ventilation mécanique était de 14 heures [EQ 8–20] pour les patients intubés en préhospitalier ( $n = 18$  renseignés sur 25) et de 20 heures [EQ 14–28] pour les patients intubés secondairement en hospitalisation ( $n = 14$  renseignés sur 18). Aucun décès intrahospitalier n'a été observé (0/106).

Le mode de sortie était un retour à domicile pour 54 patients (52,9 %), un transfert en psychiatrie pour 46 patients (45,1 %) et un transfert vers une unité de proximité pour 2 patients (2,0 %) ; 4 données manquantes.

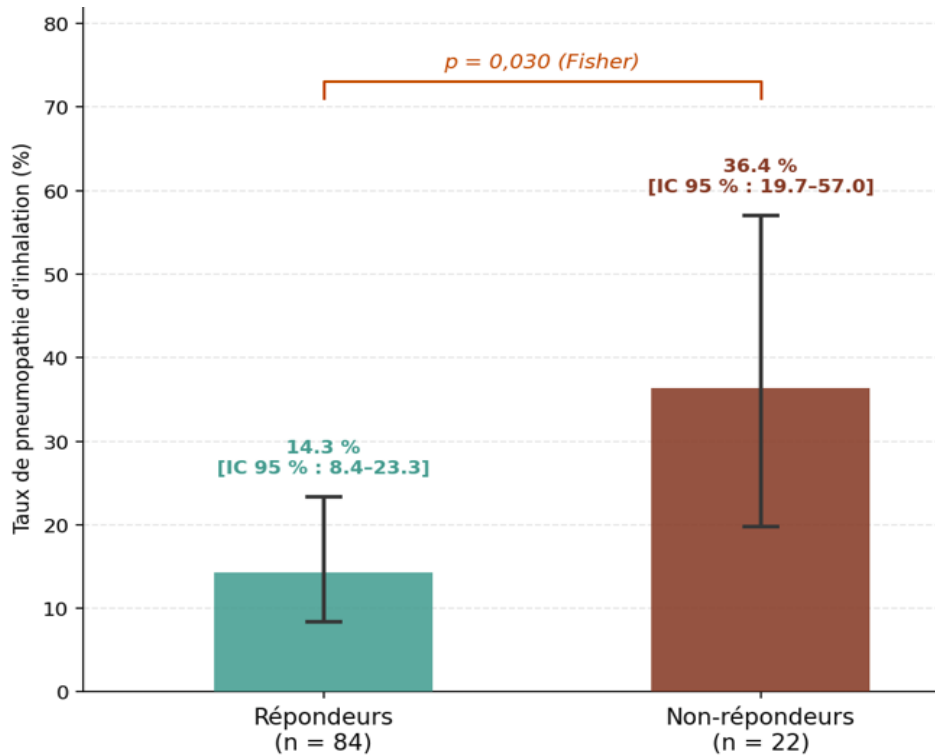
**Tableau 14.** Complications hospitalières et durée de séjour des patients non intubés au SMUR

Variable	Valeur	Comparaison	p
<b>Pneumopathie d'inhalation</b>			
Incidence (non-intubés SMUR, n = 81)	12/81 (14,8 %)		
Incidence (population entière, n = 106)	20/106 (18,9 %)		
Chez les répondeurs au flumazénil (n = 84)	12/84 (14,3 %)	vs non-répondeurs : 8/22 (36,4 %)	0,030 *
Pneumo+ vs Pneumo- : IOT secondaire	4/18 (22,2 %)	vs 8/63 (12,7 %)	0,450
<b>Rhabdomyolyse</b>			
Incidence (non-intubés, données disponibles, n = 60)	20/60 (33,3 %)	21 données manquantes	
Incidence (population entière, n = 80)	24/80 (30,0 %)	26 données manquantes	
CPK max rhabdo+ (n = 14)	Médiane 650 UI/L [EQ 268-1991]		
CPK max rhabdo- (n = 28)	Médiane 76 UI/L [EQ 64-130]		
Délai intox rhabdo+ vs rhabdo-	10h [EQ 4-12] vs 2h [EQ 1-6]	n = 42 (données disponibles)	0,031 *
Corrélation délai-rhabdomyolyse	Spearman $\rho = 0,339$		0,028 *
<b>Durée de séjour</b>			
Non-intubés SMUR (n = 78 disponibles)	Médiane 40h [EQ 26-66]		
IOT secondaire vs non-IOT secondaire	70h [EQ 48-90] vs 37h [EQ 22-48]		< 0,001 *
Pneumopathie+ vs pneumopathie-	79h [EQ 48-123] vs 38h [EQ 23-48]		< 0,001 *
Rhabdomyolyse+ vs rhabdomyolyse-	44h [EQ 35-90] vs 39h [EQ 24-56]		0,289
<b>Ventilation mécanique (IOT secondaire)</b>			
Durée de VM (n = 14 disponibles)	Médiane 20h [EQ 14-28]	Min 12h - max 48h	
<b>Devenir global</b>			
Population entière (n = 100 disponibles)	Médiane 42h [EQ 32-70]		
IOT SMUR vs non-IOT SMUR	60h [EQ 45-95] vs 40h [EQ 26-66]		0,001 *
Décès intrahospitalier	0/106 (0 %)		
Sortie : RAD / Psychiatrie / UPU	54 / 46 / 2		

\* significatif ( $p < 0,05$ ). Test de Fisher exact (variables catégorielles), Mann-Whitney U (variables continues), corrélation de Spearman.

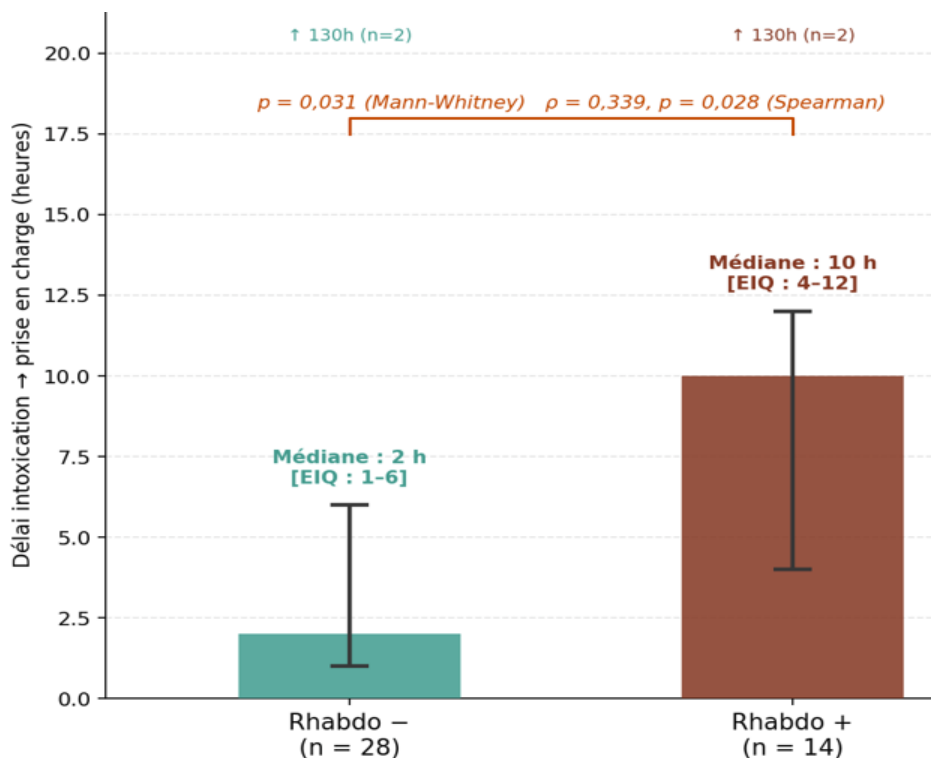
Les durées de séjour sont exprimées en heures. EQ = écart interquartile.

Les effectifs varient selon l'analyse considérée : l'incidence de la rhabdomyolyse est calculée sur les 80 patients disposant d'un dosage de CPK (population entière, n = 106 ; 26 données manquantes), dont 60 patients non intubés par le SMUR (20 données manquantes dans ce sous-groupe). L'analyse de corrélation entre le délai de prise en charge et la survenue de rhabdomyolyse a été conduite sur les 42 patients pour lesquels les deux variables (CPK et délai d'intoxication) étaient simultanément disponibles.



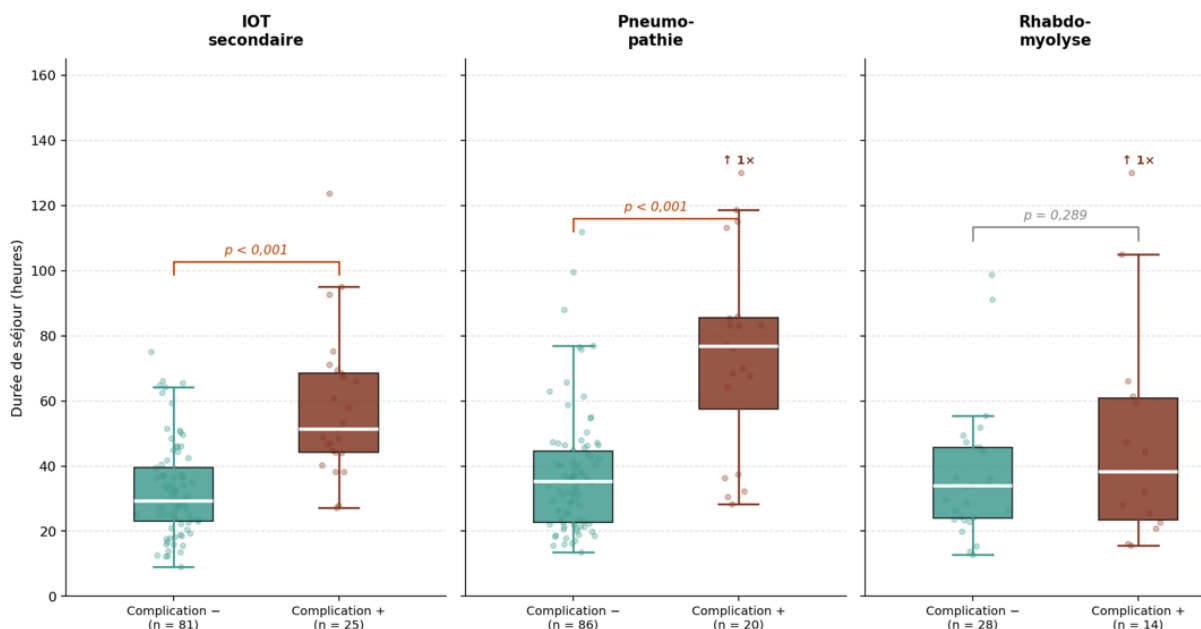
**Figure 11.** Impact de la réponse au flumazénil sur la survenue de pneumopathie (test exact de Fisher,  $p = 0,030$ )

Note. Les barres d'erreur représentent l'IC 95 % calculé par la méthode de Wilson. Le chevauchement partiel des intervalles de confiance individuels ne remet pas en cause la significativité du test de comparaison (test exact de Fisher,  $p = 0,030$ ). IC : intervalle de confiance.



**Figure 12.** Association entre délai de prise en charge et survenue de rhabdomyolyse (Mann Whitney  $p = 0,031$  ; Spearman  $p = 0,339$ ,  $p = 0,028$ )

Note. Les barres d'erreur représentent l'étendue interquartile [Q1-Q3]. Deux patients par groupe présentaient un délai > 130 heures (non représentés). EIQ : étendue interquartile.



**Figure 13.** Durée de séjour selon la survenue des complications (IOT secondaire, pneumopathie, rhabdomyolyse) : allongement significatif du séjour en cas d'IOT secondaire ou de pneumopathie ( $p < 0,001$ ), non significatif pour la rhabdomyolyse ( $p = 0,289$ )

Note. Les boîtes représentent la médiane et l'EIQ ; les moustaches s'étendent jusqu'à  $1,5 \times$  EIQ ; les points représentent les valeurs individuelles. IOT : intubation oro-trachéale secondaire. EIQ : étendue interquartile.

## 6. Tolérance et sécurité du flumazénil

### 6.1. Événements indésirables

Sur les 124 patients de la population de sécurité, le seul effet indésirable enregistré après administration de flumazénil était l'agitation, observée chez 7 patients (5,6 %). Parmi eux, un seul a nécessité une intubation oro-trachéale. Aucune convulsion (0/124), aucun trouble du rythme cardiaque (0/124), aucun vomissement n'ont été rapportés (**Tableau 15**).

Une co-ingestion de toxiques à potentiel pro-convulsivant était présente chez 25 patients (20,2 %). Les substances identifiées incluaient principalement des antidépresseurs (citalopram,  $n = 7$  ; escitalopram,  $n = 7$  ; amitriptyline,  $n = 6$  ; venlafaxine,  $n = 3$  ; fluoxétine,  $n = 3$ ), des neuroleptiques (loxapine,  $n = 5$ ), du tramadol ( $n = 3$ ) ainsi que des toxiques sympathomimétiques (cocaïne  $n = 1$  ; amphétamines  $n = 1$ ) ou du GHB ( $n = 1$ ). Malgré l'exposition à ces substances, aucune complication

neurologique n'est survenue après l'antidote. Parmi ces 25 patients, 24 (96 %) présentaient une suspicion préhospitalière documentée de co-ingestion pro-convulsivante avant l'administration du flumazénil. Aucune complication neurologique ne fut observée dans ce sous-groupe (0/24).

## **6.2. Patients épileptiques**

Sept patients (5,6 %) présentaient une épilepsie connue, répertoriée dans le logiciel Sillage préalablement à leur prise en charge pour coma toxique. Au sein de ce sous-groupe, un patient présentait une intoxication impliquant un agent pro-convulsivant.

À la prise en charge initiale, tous présentaient un score de Glasgow abaissé (entre 3 et 6) et ont reçu du flumazénil. Une réponse clinique favorable a été observée chez six de ces patients, avec une restauration du GCS (médiane de 14 [13–15]). Le septième patient ne s'est pas amélioré (GCS 6) et a requis une intubation préhospitalière par le SMUR.

Concernant le devenir hospitalier des six patients non intubés initialement, deux ont fait l'objet d'une intubation secondaire après l'admission. Cette décision a fait suite à l'arrêt du relais par flumazénil (SAP) en raison de l'antécédent d'épilepsie (associé à une co-ingestion de toxique pro-convulsivant dans un cas).

Enfin, aucune crise convulsive n'a été rapportée dans ce sous-groupe (0/7) suite à l'administration de l'antidote.

## **6.3. Sécurité cardiaque**

Un électrocardiogramme (ECG) préhospitalier a été réalisé avant l'administration du flumazénil chez 101 des 124 patients (81,5 %). Parmi eux, 39 (31,5%) présentaient une co-ingestion de toxiques à profil cardiotoxique potentiel (antidépresseurs tricycliques ou IRS/IRSNa tels que l'amitriptyline, la venlafaxine, le citalopram ou l'escitalopram, neuroleptiques sédatifs, méthadone, tramadol, etc.). Chez ces 39

patients, un ECG a été réalisé dans 31 cas (79,5%). Aucun élargissement de l'espace QRS n'a été mis en évidence sur ces tracés (0/101). Sur l'ensemble de la population de sécurité (n = 124), aucun trouble du rythme cardiaque (bradycardie, tachycardie ou arythmie supraventriculaire) n'a été enregistré après l'injection de l'antidote.

Enfin, 23 patients (18,5 %) ont reçu du flumazénil sans évaluation électrocardiographique préalable.

**Tableau 15.** Profil de sécurité du flumazénil (n=124)

Événements indésirables	n, (%)
Convulsion	0 (0,0 %)
Agitation	7 (5,6 %)
Ayant nécessité une IOT	1 (0,8 %)
Trouble du rythme cardiaque	0 (0,0 %)
Vomissement	0 (0,0 %)
<b>Contexte de sécurité</b>	
Co-ingestion pro-convulsivante	25 (20,2 %)
ATCD épilepsie	7 (5,6 %) *
ECG réalisé avant flumazénil	101 (81,5 %) **
ECG non réalisé	23 (18,5 %)
Troubles conductifs (parmi ECG réalisés)	0/101 (0,0 %)

*IOT : intubation orotrachéale ; ECG : électrocardiogramme ; ATCD : antécédent*

*Co-ingestions pro-convulsivantes identifiées : citalopram (7), escitalopram (7), amitriptyline (6), loxapine (5), tramadol (3), venlafaxine (3), fluoxétine (3), cocaïne (1), amphétamine (1), GHB (1).*

*\* Un patient présentait à la fois un antécédent d'épilepsie et une co-ingestion de substance pro-convulsivante (amitriptyline).*

*\*\* Parmi les 124 patients, 39 (31,5%) présentaient au moins un toxique à profil cardiotoxique potentiel (antidépresseurs tricycliques, IRS/IRSNa à risque d'allongement du QT, neuroleptiques sédatifs, méthadone, tramadol, etc.). Un ECG préhospitalier a été réalisé chez 33 de ces 39 patients (84,6%), sans élargissement des QRS observé.*

## 7. Synthèse des résultats

Comme résumé dans le **tableau 16**, dans cette cohorte de 106 patients ayant reçu du flumazénil en préhospitalier, le taux de non-recours à l'intubation par le SMUR était de 76,4 % en population d'efficacité (n = 81/106) et de 70,9 % dans le sous-groupe des 86 patients présentant des critères théoriques d'intubation (GCS < 8 ou FR < 12). L'administration de flumazénil s'accompagnait d'une amélioration significative du GCS (médiane +6 points [EIQ 3–7]) et de la fréquence respiratoire (+4 cycles/min [EIQ 0–6]).

Les échecs thérapeutiques étaient associés à un profil spécifique : poly-intoxication systématique (100 % des intubés), co-ingestion de neuroleptiques sédatifs (40 %, OR = 3,83) ou de miansérine (24 %, OR = 12,5), et absence de réponse clinique au flumazénil (64 % de non-répondeurs parmi les intubés). En régression logistique multivariée, le GCS initial (OR ajusté = 0,68 ;  $p = 0,002$ ) et la co-intoxication par neuroleptique (OR ajusté = 7,12 ;  $p = 0,002$ ) étaient les deux seuls facteurs indépendamment associés au risque d'intubation, avec une performance discriminante acceptable du modèle (AUC = 0,761). L'analyse dose-réponse n'a pas mis en évidence de relation entre la dose de flumazénil et le risque d'intubation ( $p = 0,94$ ), confirmant que l'échec ne relevait pas d'un sous-dosage mais de la nature de l'intoxication.

Sur le plan de l'évolution hospitalière, 22,2 % des patients non intubés initialement ( $n = 18/81$ ) ont requis une intubation secondaire. L'utilisation d'un relais par flumazénil à la seringue auto-pousseuse (SAP) était associée à un moindre taux d'intubation secondaire (12,0 % vs 41,4 % ;  $p = 0,005$ ). Les complications diagnostiquées incluaient la pneumopathie d'inhalation (18,9 %) et la rhabdomyolyse (30,0 %). La pneumopathie était significativement plus fréquente chez les non-répondeurs au flumazénil (36,4 % vs 14,3 % ;  $p = 0,030$ ), tandis que la rhabdomyolyse était corrélée au délai de prise en charge ( $p = 0,339$  ;  $p = 0,028$ ). L'intubation secondaire et la pneumopathie d'inhalation prolongeaient significativement la durée médiane de séjour hospitalier (respectivement 70 h vs 37 h et 79 h vs 38 h ;  $p < 0,001$ ), tandis que la rhabdomyolyse seule ne la prolongeait pas significativement ( $p = 0,289$ ). La durée médiane de séjour globale était de 42 heures [EIQ 32–70].

Aucun décès n'a été observé.

Concernant la sécurité d'emploi ( $n = 124$ ), l'agitation était le seul effet indésirable

rapporté (5,6 %), menant à une intubation dans un seul cas. Aucun épisode de convulsion (0/124) ni trouble du rythme cardiaque (0/124) n'a été enregistré, y compris chez les patients présentant des facteurs de risque (antécédent d'épilepsie ou co-ingestion de toxiques pro-convulsivants). Enfin, la réalisation d'un ECG préalable à l'antidote n'a pas été réalisée chez 18,5 % des patients.

L'ensemble du devenir des 106 patients de la population d'efficacité est synthétisé dans le flowchart récapitulatif (**Annexe 2**).

**Tableau 16.** Synthèse des principaux résultats de l'étude

Axe analysé	Résultats principaux
Efficacité immédiate	Non-recours à l'IOT en SMUR : 76,4 % en ITT (81/106) ; 70,9 % chez les 86 patients avec critère théorique d'intubation (GCS < 8 ou FR < 12).
Amélioration clinique	Gain médian de GCS +6 points [3–7] ; gain de FR +4 cycles/min [0–6].
Profil des échecs	Poly-intoxication 100 % des intubés ; co-ingestion de neuroleptiques 40 % (OR = 3,83) ; miansérine 24 % des intubés (OR = 12,5) ; 64 % de non-répondeurs au flumazénil parmi les intubés ( $\Delta$ GCS = 0)
Facteurs indépendants d'IOT	GCS initial (OR ajusté = 0,68 ; p = 0,002) et co-intoxication par neuroleptique (OR ajusté = 7,12 ; p = 0,002) ; AUC du modèle = 0,761.
Dose de flumazénil	Pas d'association dose–intubation (p = 0,94).
Intubation secondaire	22,2 % des non intubés initialement (18/81) ; moins fréquente avec relais SAP (12,0 % vs 41,4 % ; p = 0,005).
Complications	Pneumopathie d'inhalation 18,9 % (plus fréquente chez non-répondeurs : 36,4 % vs 14,3 % ; p = 0,030) ; rhabdomyolyse 30,0 %, liée au délai (p = 0,028).
Impact sur la durée de séjour	IOT secondaire et pneumopathie prolongent le séjour (70 h vs 37 h et 79 h vs 38 h ; p < 0,001) ; rhabdomyolyse non significative (p = 0,289) ; durée médiane globale 42 h [32–70].
Mortalité	Aucun décès observé.
Tolérance du flumazénil	Agitation 5,6 % (1 intubation liée) ; aucune convulsion ni trouble du rythme rapporté ; ECG non réalisé avant antidote chez 18,5 % des patients.

Note : GCS : Glasgow Coma Scale ; FR : fréquence respiratoire ; IOT : intubation orotrachéale ; SAP : seringue auto-pousseuse ; OR : odds ratio ; EIQ : écart interquartile ; AUC : area under the curve.

# Discussion

## 1. Rappel synthétique des principaux résultats

Cette étude suggère que le flumazénil, administré selon un protocole de titration conforme aux RFE, permet d'éviter l'intubation chez une large majorité de patients comateux en préhospitalier, avec un profil de sécurité favorable même dans les sous-groupes classiquement considérés à risque. Ces résultats appellent une mise en perspective avec les données disponibles dans la littérature.

## 2. Mise en perspective avec la littérature

### 2.1. L'étude NICO et la remise en question de l'intubation systématique

L'essai multicentrique randomisé NICO, conduit sur 225 patients comateux (GCS médian = 6), a démontré la supériorité d'une stratégie conservatrice sur la pratique habituelle (*win ratio* = 1,85 [1,33–2,58] ;  $p < 0,001$ ), avec une réduction du recours à la ventilation mécanique (18,1 % vs 59,6 %) et une diminution de moitié de la durée de séjour en réanimation [31]. Nos données s'inscrivent dans ce continuum et apportent un argument supplémentaire : dans une population toxicologiquement plus complexe que celle de NICO, le flumazénil permet d'obtenir un taux de non-intubation de 70,9 % dans le sous-groupe avec critères formels d'IOT, suggérant que la stratégie conservatrice reste applicable au-delà du cadre strict de cet essai.

Cette approche remet directement en cause l'automatisme décisionnel fixant le seuil d'intubation à un score de Glasgow inférieur ou égal à 8. Comme le soulignent Duncan *et al.*, ce dogme hérité de la traumatologie crânienne est imparfaitement adapté à la toxicologie clinique [46]. Là où le traumatisme crânien implique des lésions

anatomiques souvent irréversibles à court terme, l'intoxication aux benzodiazépines induit une souffrance "fonctionnelle" [40]. Dans ce contexte, la profondeur du coma à un moment donné est un moins bon prédicteur de la nécessité d'une assistance ventilatoire que la dynamique clinique globale et la cinétique de réveil du patient [46]. Adnet *et al.* ont d'ailleurs démontré que de nombreux patients avec un GCS bas conservent des réflexes de protection des voies aériennes efficaces [47].

En restaurant ces réflexes de manière quasi-instantanée, le flumazénil transforme un patient théoriquement « intubable » selon le score de Glasgow en un patient capable de maintenir sa propre liberté des voies aériennes, évitant ainsi les risques iatrogènes d'une intubation en séquence rapide — documentés chez 14,7 % des patients intubés dans le groupe contrôle de l'étude NICO elle-même, et jusqu'à 45 % des patients intubés en milieu critique [31,34].

Notre taux de pneumopathie chez les répondeurs au flumazénil (14,3 %) est certes supérieur au 6,9 % de NICO, mais les populations ne sont pas comparables : notre cohorte présente un profil toxicologique dominé par les psychotropes (benzodiazépines + neuroleptiques + antidépresseurs) plutôt que par l'alcool (67 % dans NICO). Surtout, notre taux de pneumopathie infectieuse chez les répondeurs est significativement inférieur à celui des non-répondeurs (14,3 % vs 36,4 % ;  $p = 0,030$ ), résultat compatible avec les observations de Duncan *et al.* sur l'effet protecteur de la restauration rapide de la conscience sur les voies aériennes, bien que le design rétrospectif ne permette pas d'établir de lien causal formel [46].

Ainsi, le débat ne devrait pas se réduire à « intuber versus ne pas intuber ». L'étude NICO suggère fortement que l'abstention d'intubation est sûre et bénéfique dans le cadre spécifique de son protocole [31]. Notre étude suggère qu'au sein de cette stratégie conservatrice, l'antidote occupe une place spécifique et complémentaire : il

permet de passer d'une surveillance passive à une restauration active de la conscience et des réflexes de protection, permettant l'évaluation neurologique et pouvant contribuer au raccourcissement du séjour.

## 2.2. Efficacité clinique : évolution neurologique, SAP et devenir

Le taux de non-intubation préhospitalière de 76,4 % observé dans notre étude s'inscrit de façon cohérente dans le continuum des données disponibles dans la littérature. Weinbroum *et al.*, dans leur revue narrative portant sur environ 760 patients issus de 30 études, rapportaient un taux d'efficacité global de 81 % toutes études confondues (530/657 patients) et de 94 % dans les essais contrôlés randomisés en double aveugle [48]. Notre taux de non-intubation, certes légèrement inférieur, est obtenu dans des conditions méthodologiquement plus exigeantes : il s'agit d'une population préhospitalière au profil toxicologique complexe, avec une poly-intoxication quasi-ubiquitaire. Les principales caractéristiques et résultats de ces études sont synthétisés dans le tableau comparatif présenté en **Annexe 3**.

Dans le sous-groupe des 86 patients présentant des critères formels d'IOT, le taux de non-intubation de 70,9 % est notable. Ces patients, pour lesquels l'indication d'intubation aurait été posée de manière quasi-systématique selon le dogme historique « GCS < 8 = IOT », ont pu être maintenus en ventilation spontanée grâce à la réponse au flumazénil [46]. Ce résultat est d'autant plus significatif qu'il concerne une population à dominante psychotrope vs alcoolique) [31].

Le résultat le plus discriminant concerne les 18 patients présentant une intoxication aux benzodiazépines seules, pour lesquels le taux d'IOT était de 0 % (0/18). Ce constat est en accord avec les données de Weinbroum *et al.*, qui rapportaient un réveil dans 100 % des cas lors d'intoxications exclusives aux benzodiazépines [48]. Ces résultats sont compatibles avec une efficacité constante du flumazénil dans ce profil

toxicologique, et suggèrent que l'IOT préhospitalière y est vraisemblablement évitable dans la totalité des cas — ce qui justifie a posteriori l'exclusion de ces patients de l'étude NICO, dont la question de recherche (surveiller versus intuber) ne se posait pas pour eux.

À l'inverse, les 13 patients ne présentant pas d'exposition documentée aux benzodiazépines ou aux *Z-drugs* ont été intubés dans 61,5 % des cas — traduisant, comme le soulignent Moosavy *et al.*, la valeur diagnostique fondamentale de la réponse à l'antidote : le flumazénil agit comme un "test dynamique" permettant de discriminer la part des benzodiazépines dans un coma inexplicé [49].

La demi-vie d'élimination du flumazénil (40 à 80 minutes) est sensiblement inférieure à celle de la plupart des benzodiazépines, exposant à un risque de re-sédation après épuisement de l'effet de l'antagoniste [40,43]. Dans notre cohorte, le relais par SAP, instauré chez 63,3 % des patients non intubés (50/79 renseignés), était associé à une réduction majeure du taux d'intubation secondaire hospitalière : 12,0 % (6/50) contre 41,4 % (12/29) en l'absence de relais ( $p = 0,005$  ; OR = 0,19 [IC 95 % : 0,06–0,60]). Le score de Glasgow à l'admission hospitalière était significativement plus élevé dans le groupe SAP (14 [EIQ 12–14] vs 10,5 [EIQ 7,25–14] ;  $p = 0,005$ ), témoignant d'un maintien de l'effet d'antagonisme tout au long du transport préhospitalier et suggérant que la SAP prévient la dégradation neurologique secondaire observée lors de la dissipation du bolus initial. Ces résultats sont concordants avec l'essai contrôlé randomisé de Razavizadeh *et al.*, conduit sur 60 patients présentant une intoxication sévère et exclusive aux benzodiazépines (GCS < 8), dans lequel le groupe recevant une perfusion continue après le bolus initial ne présentait aucune intubation (0 %), contre 23 % dans le groupe bolus seul — bien que cette comparaison soit tempérée par l'exclusion des poly-intoxications dans cet essai [50]. Notre taux global d'IOT de

23,6 % (25/106) se situe dans une fourchette cohérente, d'autant plus que notre population inclut des poly-intoxications que cet ECR excluait par définition. Höjer *et al.*, dans un ECR contre placebo dédié à la perfusion continue, rapportaient un maintien de l'éveil significativement supérieur dans le groupe flumazénil, mais sur une population pré-sélectionnée de répondeurs au bolus initial, excluant les non-répondeurs par design [51]. Plus récemment, Kim *et al.*, dans la plus large cohorte publiée sur la perfusion continue de flumazénil (370 patients, intoxications aux benzodiazépines), ont montré que celle-ci accélérerait significativement le retour à la conscience chez les patients hospitalisés les plus sévères (13,7 vs 19,4 heures ;  $p = 0,006$ ), sans toutefois réduire la durée totale de séjour [52]. L'augmentation des épisodes d'agitation rapportée dans cette étude (31,2 % vs 6,6 % ;  $p < 0,001$ ) est notablement supérieure aux 5,6 % observés dans notre population de sécurité, et peut s'expliquer par l'absence de protocole de titration dans la cohorte coréenne — renforçant l'hypothèse que la titration par paliers, telle qu'appliquée dans notre centre, constitue un facteur protecteur contre cet effet indésirable dose-dépendant.

Au total, parmi les 81 patients non intubés par le SMUR, 63 (77,8 % ; IC 95 % [67,6–85,5]) n'ont été intubés à aucun moment de leur prise en charge, confirmant que l'évitement de l'IOT préhospitalière se traduit, dans la majorité des cas, par un bénéfice durable. Le taux d'intubation secondaire de 22,2 % (18/81) impose néanmoins une vigilance particulière après transfert hospitalier, et renforce l'intérêt du relais par SAP comme stratégie de prévention active de la re-sédation. Il convient de souligner que le biais d'indication inhérent à cette analyse rétrospective — les patients présentant la meilleure réponse initiale étant vraisemblablement plus souvent orientés vers un relais par SAP — peut surestimer l'amplitude de l'effet protecteur observé (cf. section 4, Limites).

L'amélioration neurologique et ventilatoire observée dans notre cohorte — médiane de +6 points de GCS [EIQ 3–7] et +4 cpm de fréquence respiratoire [EIQ 0–6] ( $p < 0,001$ ) — est cohérente avec le mécanisme d'antagonisme compétitif du flumazénil sur les récepteurs GABA-A des centres respiratoires bulbaires, dont la dépression par les benzodiazépines est directement responsable de l'hypoventilation centrale [40]. L'un des leviers majeurs de l'amélioration clinique réside dans la restauration concomitante du tonus musculaire oro-pharyngé. Comme l'ont démontré Montravers *et al.*, les benzodiazépines altèrent massivement la perméabilité des voies aériennes supérieures par une hypotonie des muscles dilatateurs du pharynx [53]. L'administration de flumazénil permet une levée immédiate de cette obstruction mécanique, mécanisme particulièrement pertinent dans notre cohorte où la quasi-totalité des patients était en décubitus dorsal à l'arrivée du SMUR. Dans le contexte de poly-intoxication majoritaire (74,2 %), la présence de co-dépresseurs du système nerveux central — notamment l'éthanol (39,5 %) — explique en partie la variabilité des réponses observées et la persistance d'un taux d'IOT résiduel de 23,6 % malgré l'administration du flumazénil [40]. Ces résultats rejoignent ceux de Gueye *et al.*, qui, dans une étude prospective incluant 83 patients comateux pris en charge aux urgences de l'hôpital Saint-Antoine (Paris), rapportent une amélioration significative du niveau de conscience après flumazénil tout en soulignant la fréquence des poly-intoxications et la difficulté à définir un profil “à faible risque” d'événements indésirables [54]. L'usage empirique du flumazénil apparaît ainsi comme un outil diagnostique potentiellement utile, mais dont l'efficacité clinique reste partielle dans ce contexte et qui doit être réservé à des situations sélectionnées. Il convient de noter qu'une part de l'augmentation de la fréquence respiratoire peut être attribuée à la composante adrénergique du réveil, indépendante de l'antagonisme GABA-A. Ce

phénomène, décrit par Lheureux *et al.*, correspond à une décharge sympathique (tachycardie, polypnée) lors de la levée brutale de l'imprégnation benzodiazépinique, indépendante de l'action directe sur les centres bulbaires [55]. Néanmoins, l'objectif clinique — la sortie de l'hypoventilation et la sécurisation des voies aériennes — était atteint dans 76,4 % des cas, ce qui constitue le critère opérationnel pertinent en contexte préhospitalier. Cette approche rejoint les conclusions de Kreshak *et al.*, qui soulignent que l'objectif de l'antidote n'est pas nécessairement l'obtention d'un réveil complet, mais le passage à un état clinique "sécurisé" [56]. Dans leur étude, l'amélioration, même partielle, de l'état de conscience a permis d'éviter des gestes invasifs dans la quasi-totalité de leur cohorte, avec un taux de complications neurologiques infime (0,9 %). Ces données valident notre critère opérationnel : le flumazénil est un outil de stratification du risque qui permet de distinguer le patient "médicalement stable" sous simple surveillance du patient "réfractaire" nécessitant une suppléance ventilatoire immédiate.

### **2.3. Facteurs prédictifs d'échec et relation dose-réponse**

L'analyse des facteurs associés à l'IOT préhospitalière permet d'identifier les mécanismes d'échec du flumazénil. En régression logistique multivariée, le modèle retenu (modèle 1, 2 variables, EPV = 12,5) identifiait le GCS initial (OR = 0,68 ; p = 0,002) et la co-ingestion de neuroleptiques (OR = 7,12 ; p = 0,002) comme facteurs indépendamment associés à l'IOT préhospitalière, avec une performance discriminante satisfaisante (AUC = 0,761). L'inclusion de la poly-intoxication dans le modèle n'était pas possible en raison d'une séparation complète des données : l'intégralité des 25 patients intubés présentait une poly-intoxication, contre seulement 61 des 81 patients non intubés — soit une association parfaite entre mono-intoxication et succès du flumazénil qui, si elle témoigne d'une cohérence clinique forte, rend

l'estimation d'un odds ratio impossible par les méthodes classiques.

Il ressort de cette analyse que l'échec du flumazénil ne relève pas d'un sous-dosage mais de la nature des co-ingestions. La dose médiane administrée était strictement identique dans les groupes intubé et non intubé (0,5 mg,  $p = 0,94$ ), invalidant l'hypothèse d'un sous-dosage et validant la conception du flumazénil comme test diagnostique préhospitalier : l'absence de réponse oriente vers une contribution benzodiazépinique insuffisante dans la dépression neurologique globale, en accord avec Weinbroum *et al.* [48].

La co-ingestion de neuroleptiques constitue le facteur toxicologique le plus délétère : 45,5 % (10/22) des patients exposés ont été intubés contre 17,9 % (15/84) des non-exposés (OR = 3,83 ; IC 95 % [1,40–10,50] ;  $p = 0,011$ ), avec un gain médian de GCS de seulement +2 points [EIQ 0–6]. Ce résultat s'explique par le mécanisme d'action des neuroleptiques, qui exercent leurs effets sédatifs via des récepteurs dopaminergiques (D2), histaminergiques (H1) et adrénergiques ( $\alpha 1$ ), tous étrangers au site de liaison du flumazénil sur le récepteur GABA-A [57]. La présence d'un neuroleptique sédatif dans le bilan toxicologique préhospitalier devrait ainsi alerter le médecin du SMUR sur la probabilité réduite d'efficacité du flumazénil et anticiper une décision précoce d'IOT si la réponse est insuffisante.

À l'inverse, l'alcool ne semblait pas altérer significativement la réponse au flumazénil dans notre cohorte : le  $\Delta$ GCS médian était de +7 points dans le sous-groupe benzodiazépines + alcool (4/24 intubés, soit 16,7 %), comparable au +6 points observé dans les intoxications aux benzodiazépines seules ou aux benzodiazépines + *Z-drugs* (4/30 intubés, soit 13,3 %). Cette observation est cohérente avec les données pharmacologiques disponibles : Lheureux et Askenasi avaient montré que le

flumazénil n'était pas supérieur au placebo dans l'intoxication éthylique pure, confirmant que son action est spécifique du site benzodiazépinique et n'interfère pas avec la dépression induite par l'éthanol [55]. Rasimas *et al.*, dans leur cohorte rétrospective de 731 patients, n'observaient aucune augmentation des événements indésirables graves chez les patients avec intoxication éthylique associée [58].

L'exposition aux *Z-drugs* montrait une tendance à la réduction du taux d'intubation (8,3 % ;  $p = 0,056$ ), sans atteindre la significativité statistique, possiblement en raison d'un effectif insuffisant dans ce sous-groupe ( $n = 24$ ). Ce résultat est cohérent avec le mécanisme d'action du flumazénil, les *Z-drugs* exerçant leurs effets via le même site de liaison benzodiazépinique sur le récepteur GABA-A [20].

Notre taux d'IOT de 16,7 % dans le sous-groupe benzodiazépines + alcool est superposable au taux de *crossover* de 16,4 % rapporté dans NICO, dont la population était dominée par les intoxications éthyliques (67 %) [31]. Ces données suggèrent que la présence d'une alcoolisation associée ne doit pas, à elle seule, faire renoncer au flumazénil, en l'absence des autres contre-indications.

#### **2.4. Analyse critique des taux d'efficacité : hétérogénéité des critères de jugement et impact de la stratégie de sélection**

Cette hétérogénéité reflète quarante ans d'évolution des pratiques : du 'coma cocktail' indiscriminé des années 1990 vers une utilisation sélective sur critères pharmacologiques stricts [59].

La comparaison de notre taux de non-intubation avec les données de la littérature impose une analyse critique des critères de jugement et des populations étudiées, car les taux d'efficacité rapportés ne mesurent pas la même réalité clinique.

Les taux de 81 à 94 % rapportés par Weinbroum *et al.* reposent sur un critère de jugement hétérogène — le « réveil » ou l'amélioration de l'état de conscience — qui

englobe toute réponse clinique au flumazénil, y compris des améliorations partielles du score de Glasgow insuffisantes pour éviter une intubation [48]. De surcroît, la revue incluait des surdosages iatrogènes post-anesthésiques, comme la cohorte de Geller *et al.*, une population dont la gravité et le profil toxicologique ne sont pas comparables aux intoxications médicamenteuses volontaires [60]. L'ECR en double aveugle de Höjer *et al.*, conduit sur 105 patients comateux d'étiologie incertaine, illustre un autre biais de comparabilité : le critère principal portait sur l'amélioration du score de coma et la réduction des interventions diagnostiques et thérapeutiques — l'intubation a été évitée chez 21 des 53 patients du groupe flumazénil (39,6 %), mais ce résultat partiel n'est pas directement comparable à un taux de non-intubation calculé sur l'ensemble d'une cohorte [51,61]. Martens *et al.* mesuraient le « changement de stade de coma » à 15 minutes, sans suivi de l'issue ventilatoire à distance [62]. Rasimas *et al.*, dont le taux de réponse positive dépassait 80 %, excluaient les patients présentant une hyperréflexie, des myoclonies ou une tachycardie — autant de critères de pré-sélection clinique absents de notre étude [58]. Enfin, l'ECR de Höjer *et al.* évaluant la perfusion continue de flumazénil ne recrutait que les patients ayant déjà démontré une réponse au bolus initial, excluant par design les non-répondeurs et majorant mécaniquement le taux d'efficacité du relais [61]. Notre critère de jugement principal — le non-recours effectif à l'intubation orotrachéale — est ainsi plus exigeant : il ne suffit pas que le patient améliore son score de Glasgow, il faut qu'il maintienne ses réflexes de protection des voies aériennes et une ventilation spontanée compatible avec une prise en charge non invasive.

À l'inverse de ces études, notre stratégie d'administration est délibérément pragmatique : le flumazénil est utilisé comme test diagnostique et thérapeutique de première intention, y compris en l'absence de certitude toxicologique, conformément

à la valeur diagnostique soulignée par les RFE [39] et par Moosavy *et al.* [49]. Sivilotti [40], dans sa revue contrastant flumazénil et naloxone, rappelait qu'aucun essai n'avait démontré de réduction concluante des interventions invasives, et que les tentatives d'identification de critères de « bas risque » pour l'utilisation empirique du flumazénil aboutissaient à une population très restreinte : dans la cohorte de Lheureux et Askenasi [55], seuls 4 des 35 patients comateux (11,4 %) remplissaient les critères de bas risque. Restreindre l'administration de l'antidote à cette population, c'est en priver la grande majorité des patients potentiellement éligibles. Le *focused update* 2023 de l'*American Heart Association* souligne que «les risques du flumazénil excèdent probablement les bénéfices chez les patients en coma indifférencié pour lesquels l'histoire médicale et les co-ingestions potentielles sont inconnues », positionnant notre pratique d'administration large comme un écart aux recommandations plus restrictives [63].

Les données de la section précédente éclairent les conséquences de cette stratégie sur le taux de non-intubation. L'absence de différence de dose entre les groupes intubé et non intubé (0,5 mg ;  $p = 0,94$ ) exclut l'hypothèse d'un sous-dosage. Le taux d'intubation nul dans les intoxications aux benzodiazépines pures (0/18) démontre que l'efficacité intrinsèque du flumazénil est intacte lorsque la cible pharmacologique est prédominante — un résultat concordant avec les 100 % de réveil rapportés par Weinbroum *et al.* dans ce profil [48]. C'est la nature de la population incluse qui explique l'écart : les patients sans exposition documentée aux benzodiazépines (intubés dans 61,5 % des cas) et ceux exposés aux neuroleptiques (OR = 7,12) contribuent de façon disproportionnée au taux d'échec. L'administration du flumazénil dans ces sous-groupes ne relève pas d'une erreur de sélection mais d'un choix diagnostique : l'absence de réponse oriente vers une contribution non-

benzodiazépinique, fournissant une information clinique utile à la décision d'intubation [49].

Ce constat appelle une double lecture. D'un point de vue méthodologique, l'absence de sélection stricte constitue un biais d'inclusion qui abaisse mécaniquement le taux de non-intubation par rapport aux études portant sur des populations pré-sélectionnées. D'un point de vue clinique, ces conditions d'utilisation « en vie réelle » — incluant 25 patients avec un co-ingérant pro-convulsivant documenté, une situation identifiée comme à haut risque convulsif depuis les travaux de Spivey *et al.*, et 23 patients sans ECG préalable — représentent un *stress-test* non planifié du profil de sécurité du flumazénil sous titration [44]. L'absence totale de convulsion et d'arythmie dans ces sous-groupes à risque est concordante avec les données récentes de Vohra *et al.*, qui rapportaient un taux de convulsion de 2,6 % (3/115) exclusivement chez des patients avec co-exposition pro-convulsivante [64]. Ces observations rejoignent les conclusions de la récente revue narrative de Nogué-Xarau *et al.*, qui soulignent que le risque convulsif est principalement conditionné par la vitesse d'administration et la présence de co-ingérants pro-convulsivants, et non par un effet toxique direct de la molécule [59]. Ces données apportent un niveau de réassurance que des études plus sélectives, excluant par protocole les situations à haut risque, ne peuvent fournir par design.

## **2.5. Complications hospitalières et durée de séjour**

Les bénéfices du flumazénil s'étendent au-delà de l'évitement immédiat de l'IOT, avec un impact mesurable sur les complications hospitalières et l'utilisation des ressources. La réduction de la pneumopathie d'inhalation chez les répondeurs au flumazénil (14,3 % vs 36,4 % ;  $p = 0,030$ ) constitue une différence statistiquement et cliniquement significative. Elle traduit vraisemblablement la restauration précoce des réflexes de

protection des voies aériennes — déglutition, toux — permise par le retour à la conscience, cohérente avec les données physiopathologiques sur le syndrome de Mendelson [25]. Ce résultat plaide pour une conception du flumazénil non pas comme un simple confort évitant une procédure, mais comme un outil de prévention active d'une complication grave, dont la mortalité associée peut atteindre 30 à 40 % en cas de pneumopathie infectieuse sévère [25].

La rhabdomyolyse observée dans le coma toxique est le plus souvent multifactorielle [65]. S'associent l'effet myotoxique direct de certaines substances et une compression prolongée des masses musculaires liée à l'immobilisation prolongée, responsable d'un syndrome postural avec nécrose de pression et ischémie locale — les causes toxiques et posturales représentant une part importante des rhabdomyolyses hospitalisées, avec un risque d'insuffisance rénale aiguë estimé entre 15 et 30 % dans les grandes séries [27,66]. Dans notre cohorte, la rhabdomyolyse n'était pas associée à l'administration de flumazénil mais corrélée au délai entre l'intoxication et la prise en charge ( $\rho = 0,339$  ;  $p = 0,028$ ), confirmant la prédominance du mécanisme postural par décubitus prolongé. Le flumazénil, en permettant un réveil précoce et une reprise de la mobilité spontanée, pourrait ainsi indirectement en réduire l'incidence en abrégant la durée d'immobilité — bénéfice indirect qui s'ajoute à l'évitement de l'IOT.

Dans notre cohorte, l'évitement de l'intubation était associé à une durée de séjour en soins critiques significativement plus courte (40h [EIQ 26–66] vs 60h [EIQ 45–95],  $p = 0,001$ ). Si ce résultat ne permet pas d'établir de lien causal compte tenu du design rétrospectif, il suggère un bénéfice médico-économique potentiel dans un contexte de tension capacitaire documentée sur les soins critiques : en France, la ventilation mécanique majore le coût journalier de réanimation de 25,8 %, portant ce coût à environ 1 654 € par jour sous VM contre 1 316 € sans VM [67,68]. Il convient par

ailleurs de souligner que ces données sous-estiment probablement le bénéfice médico-économique réel dans d'autres contextes organisationnels. Dans notre centre, la quasi-totalité des intoxications graves est orientée vers l'UADM indépendamment de la modalité de prise en charge initiale : l'évitement de l'intubation ne se traduit donc pas par un évitement d'admission en soins critiques, mais uniquement par un raccourcissement du séjour. Dans un centre sans unité dédiée aux intoxications, un patient réveillé par le flumazénil pourrait ne pas nécessiter d'admission en réanimation, représentant un gain économique et organisationnel plus substantiel encore.

## **2.6. Tolérance et sécurité : remise en question des contre-indications classiques**

Il convient de souligner que l'intégralité des patients de cette cohorte a reçu le flumazénil selon le schéma de titration progressive, sans administration de bolus rapides à doses élevées.

La prévalence de l'épilepsie dans notre cohorte est supérieure à celle de la population générale française (5,6 % contre moins de 1,0 % en 2020). Cette surreprésentation s'explique par le fait que l'épilepsie est un facteur de risque d'IMV, avec un risque multiplié par 3,5 (HR = 3,55 ; IC 95 % [1,01–12,53]). Ces données concordent avec une méta-analyse internationale (OR = 3,25 ; IC 95 % [2,69–3,92]) et soulignent l'impact des comorbidités psychiatriques [69–71].

L'absence totale de convulsion dans notre cohorte (0/124, 0 %) mérite d'être soulignée au regard des taux rapportés dans la littérature : 0,9 % (7/760) chez Weinbroum *et al.* [48], 0,6 % (3/498) dans la méta-analyse de Penninga *et al.* [72], et 1,25 % (1/80) chez Veiraiah *et al.* [42]. Ce profil de tolérance neurologique, cohérent avec les données de la littérature, invite à s'interroger sur la pertinence des contre-indications classiques dans ce contexte de titration progressive.

La méta-analyse de Penninga *et al.*, portant sur 13 essais contrôlés randomisés et 994 patients, identifiait un risque d'événements indésirables graves significativement augmenté par le flumazénil (RR = 3,81 [1,28–11,39] ; p = 0,02, NNH = 50) [72]. Toutefois, une analyse critique de ces données révèle que les convulsions sont survenues quasi-exclusivement dans des contextes de poly-intoxication avec des agents pro-convulsivants, notamment les antidépresseurs tricycliques et lors d'injections rapides à doses élevées. Penninga *et al.* soulignent eux-mêmes que « les convulsions ne sont pas le résultat d'un effet toxique direct du flumazénil, mais de la levée de l'effet anticonvulsivant des benzodiazépines en présence de drogues pro-convulsivantes » [72]. Par ailleurs, la qualité méthodologique des ECR inclus était faible (aucun jugé à faible risque de biais selon la collaboration Cochrane), et les pratiques de dosage employées — souvent en bolus rapide à 1–2 mg, voire jusqu'à 10 mg — diffèrent radicalement du protocole de titration par paliers de 0,1 mg préconisé par les RFE actuelles et appliqué dans notre centre [39].

Comme discuté en section 2.4, les 25 patients présentant un co-ingérant pro-convulsivant documenté n'ont développé aucune convulsion, en accord avec les données de Veiraiah *et al.* qui concluaient que le flumazénil était « hautement efficace et associé à très peu d'effets indésirables même dans leur population à haut risque » [42]. Les 7 patients épileptiques connus n'ont présenté aucune convulsion, avec 6/7 réveils satisfaisants. Il est important de noter que le seul patient épileptique ayant nécessité une IOT secondaire n'a pas présenté de complication — la décision d'intuber relevait d'une dégradation neurologique consécutive à l'arrêt du flumazénil contre-indiqué. Ce constat suggère que la contre-indication épileptique, appliquée de manière absolue, pourrait conduire à une complication iatrogène liée à l'intubation elle-même,

potentiellement plus délétère que l'événement redouté — même si l'effectif de ce sous-groupe (n = 7) ne permet pas de conclure formellement.

Notre hypothèse centrale est que la titration progressive toutes les 30 secondes, telle que recommandée par les RFE, constitue le principal facteur de la sécurité neurologique du flumazénil [39]. En permettant une levée progressive et contrôlée de l'antagonisme, elle maintient un niveau résiduel de modulation GABAergique protecteur, évitant le sevrage pharmacologique aigu brutal qui caractérisait les injections en bolus rapide des études anciennes [40,58]. Nogué-Xarau *et al.* rappellent à ce titre que l'agitation — effet indésirable le plus fréquent — est elle-même le signe d'un surdosage relatif ou d'une administration trop rapide, et non d'un effet intrinsèque de la molécule [59].

Concernant la sécurité cardiaque, aucune arythmie n'a été observée (0/124), malgré l'absence d'ECG préalable chez 23 patients (18,5 %). Cet écart aux recommandations est cohérent avec les réalités du terrain préhospitalier, Veiraiah *et al.* soulignaient eux-mêmes de nombreuses données ECG manquantes dans leur cohorte hospitalière sans augmentation des événements cardiovasculaires, sans pour autant devoir être interprété comme une remise en cause de la nécessité de cet examen [42]. En effet, dans un contexte de poly-intoxications fréquentes, l'ECG reste un élément central pour dépister une possible co-ingestion de stabilisateurs de membrane, notamment d'antidépresseurs tricycliques, et constitue une contre-indication classiquement admise à l'utilisation empirique du flumazénil en raison du risque de convulsions et de troubles du rythme ventriculaire [39]. Sivilotti *et al.* soulignent ainsi que l'analyse systématique de l'ECG à la recherche d'anomalies de conduction ou d'un élargissement du QRS est un prérequis majeur avant toute administration de flumazénil dans un coma toxique d'étiologie incertaine [40].

### 3. Forces de l'étude

Cette étude présente plusieurs points forts méthodologiques et cliniques dans un domaine où les données sont rares.

Si l'utilisation du flumazénil en milieu hospitalier a fait l'objet d'essais contrôlés et de revues systématiques, ses données d'utilisation réelle en conditions préhospitalières restent extrêmement limitées. La revue de Weinbroum *et al.* [48] ne mentionnait, comme références préhospitalières, que deux études SAMU françaises publiées en 1988 (Cuvier, n = 94 ; Hervé, n = 12) [73,74], reposant sur des doses et des protocoles aujourd'hui dépassés. Notre travail constitue, selon les données de la littérature consultée, l'une des cohortes préhospitalières contemporaines les plus importantes publiées sur ce sujet. Il apporte des données de pratique réelle directement applicables aux équipes SMUR, dans un contexte où les décisions thérapeutiques reposent le plus souvent sur des recommandations extrapolées d'études hospitalières ou de revues anciennes.

Ce travail se distingue des études antérieures en abordant simultanément l'efficacité et la sécurité du flumazénil, deux dimensions le plus souvent traitées séparément dans la littérature. Il est conduit en conformité avec les RFE et reflète une pratique moderne de titration progressive par paliers de 0,1 mg, contrastant avec les bolus rapides à doses élevées — parfois jusqu'à 10 mg — employés dans les études historiques dont les données de référence datent majoritairement des années 1987–1999 (Weinbroum et Penninga) [48,72]. Cette contemporanéité méthodologique est un prérequis à la transposabilité des résultats aux pratiques actuelles.

À notre connaissance, cette analyse s'inscrit parmi les premières données françaises sur l'effet du relais par SAP en contexte préhospitalier — les données disponibles portant exclusivement sur des populations hospitalières pré-sélectionnées [51,52]. Elle

est conduite sur un effectif suffisant pour atteindre la significativité statistique (OR = 0,19 ; p = 0,005) et s'inscrit en convergence avec le résultat principal de Razavizadeh *et al.* — aucune intubation dans le groupe perfusion continue (0 % vs 23 % dans le groupe bolus seul) —, renforçant la cohérence externe de ce résultat [50].

Le modèle prédictif d'échec du flumazénil (GCS initial + co-ingestion de neuroleptiques, AUC = 0,761), bien que nécessitant une validation externe multicentrique, constitue une base préliminaire pour un outil d'aide à la décision préhospitalière. À ce jour, aucun score validé ne permet au médecin SMUR d'anticiper la probabilité d'échec de l'antidote avant son administration. Un tel outil, s'il était validé, permettrait d'orienter plus précocement la décision d'intubation chez les patients à profil défavorable, sans attendre l'absence de réponse clinique. Contrairement aux études prospectives qui ne disposent que du diagnostic présomptif préhospitalier, le design rétrospectif de notre travail nous a permis d'établir le profil toxicologique à partir des données biologiques confirmées hospitalières, renforçant la fiabilité de la caractérisation de notre population et la robustesse des analyses multivariées. La solidité de ce modèle repose en partie sur la qualité des données d'entrée : les taux de concordance entre suspicion préhospitalière et confirmation biologique a posteriori — 76,6 % de concordance complète et 91,1 % de concordance partielle — attestent de la validité de l'évaluation clinique sur le terrain et renforcent la validité interne des analyses stratifiées par famille de toxique.

Enfin, sur le plan méthodologique, le recours à l'UADM comme structure d'accueil unique pour l'ensemble des intoxications graves, indépendamment de la modalité de prise en charge initiale, constitue un avantage structurel rare. Dans la majorité des centres, les patients intubés sont admis en réanimation et les patients non intubés en unité de surveillance continue ou en médecine, introduisant un biais d'orientation

hospitalière systématique dans les comparaisons de complications et de durée de séjour. Ce biais est ici absent, ce qui renforce la validité interne des analyses secondaires portant sur la pneumopathie d'inhalation et la durée de séjour.

#### **4. Limites de l'étude**

Le caractère rétrospectif expose à des biais de recueil, avec des données manquantes affectant certaines analyses — par exemple le délai intoxication-prise en charge renseigné dans seulement 60 % des cas. Le design monocentrique limite la validité externe et la transposabilité des résultats à d'autres centres ou d'autres organisations préhospitalières.

L'absence de groupe contrôle constitue la limite fondamentale : sans comparaison randomisée, aucun lien de causalité formel ne peut être établi entre l'administration du flumazénil et les résultats observés. Le biais d'indication lié au relais par SAP mérite également d'être souligné : les patients présentant une meilleure réponse initiale au flumazénil étaient vraisemblablement plus souvent orientés vers un relais en SAP, ce qui peut surestimer l'effet protecteur observé de la SAP sur l'intubation secondaire, et limite l'interprétation causale de ce résultat. De même, la comparaison de la durée de séjour entre patients intubés et non intubés est sujette à un biais de confusion résiduel : les patients non intubés étaient vraisemblablement moins graves à l'admission, indépendamment de l'effet du flumazénil, ce qui limite l'interprétation causale de cette association.

L'identification des toxiques reposait sur des données cliniques et anamnestiques sans dosage sérique quantitatif systématique. Les 11 patients présentant une discordance complète entre suspicion préhospitalière et confirmation biologique a posteriori — dont 8 sans orientation toxicologique documentée sur le terrain — soulignent la difficulté inhérente à l'identification exhaustive des substances en contexte préhospitalier, et

représentent une limite potentielle dans l'interprétation des analyses stratifiées par famille de toxique. Les données toxicologiques utilisées étant issues des confirmations biologiques a posteriori, elles peuvent ne pas refléter exactement le profil toxicologique tel qu'il était perçu par le médecin préhospitalier au moment de la décision d'administration du flumazénil.

Les critères théoriques d'IOT retenus ( $GCS < 8$  et/ou  $FR < 12$ ) reflètent les seuils des RFE mais ne capturent pas l'ensemble des facteurs cliniques pouvant motiver une décision d'intubation en conditions réelles — notamment les vomissements actifs, l'instabilité hémodynamique ou une agitation au décours de l'administration du flumazénil [39]. Le taux de non-intubation observé reflète donc l'application de ces critères et ne préjuge pas des situations où d'autres facteurs cliniques auraient pu justifier l'intubation. Par ailleurs, les indications d'intubation secondaire hospitalière ont été retenues sur la base de la décision clinique du médecin réanimateur telle que documentée dans le dossier, en l'absence de critères standardisés, ce qui constitue une limite inhérente au caractère rétrospectif de l'étude.

Plusieurs sous-analyses reposent sur des effectifs réduits ( $n = 5$  à  $25$ ), limitant la puissance statistique et imposant une interprétation prudente, notamment pour les analyses par molécule individuelle. Enfin, le modèle prédictif exploratoire à trois variables (modèle 2) présentait un EPV de 8,3, légèrement inférieur au seuil conventionnel de 10, ce qui en limite la robustesse et justifie qu'il soit considéré comme exploratoire dans l'attente d'une validation externe sur un effectif plus important.

## **5. Perspectives**

La limite méthodologique fondamentale ne pourra être levée que par un essai clinique randomisé multicentrique comparant une stratégie flumazénil titré avec relais intraveineux continu à une prise en charge conservatrice sans antidote, sur le modèle

de NICO, avec des critères d'inclusion adaptés aux poly-intoxications aux psychotropes [31]. Les critères de jugement pourraient inclure le taux d'IOT préhospitalière, la durée de séjour en soins critiques et l'incidence des pneumopathies d'inhalation.

Le modèle prédictif d'échec (GCS initial + co-ingestion de neuroleptiques, AUC = 0,761) nécessite une validation externe multicentrique avant toute implémentation clinique. À terme, son intégration dans un algorithme décisionnel préhospitalier permettrait d'anticiper la décision d'intubation dès l'arrivée du SMUR, sans attendre l'absence de réponse clinique.

La réduction significative de la durée de séjour et la diminution des pneumopathies d'inhalation justifient une analyse coût-efficacité formelle, intégrant le coût de la ventilation mécanique et des complications infectieuses associées — particulièrement pertinente dans un contexte de tension sur les capacités de réanimation.

L'évaluation de cette stratégie dans des centres ne disposant pas d'unité dédiée aux intoxications permettrait de quantifier le bénéfice organisationnel réel de l'évitement de l'IOT, notamment la réduction des admissions en réanimation, qui ne pouvait être mesuré dans notre centre en raison de l'orientation systématique vers l'UADM.

Le profil de sécurité favorable observé dans cette étude — notamment l'absence de convulsion et d'arythmie sur l'ensemble de la cohorte, y compris dans les sous-groupes classiquement considérés à risque — invite à reconsidérer les modalités d'accès à l'antidote dès la phase initiale de la prise en charge.

Une première perspective réside dans l'optimisation technique de l'administration. Le développement de dispositifs pour la voie intranasale offre une opportunité majeure pour une intervention ultra-précoce, affranchie des délais et des contraintes

techniques liés à la mise en place d'un accès veineux [54].

À terme, cette simplification technique pourrait permettre d'envisager un déploiement du flumazénil auprès d'intervenants non médicalisés, sur le modèle de la distribution communautaire de la naloxone préconisée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et l'*European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction* (EMCDDA) pour la gestion des surdoses d'opioïdes [55, 56]. Cette approche est soutenue par une récente revue systématique de Farcas *et al.*, confirmant que l'administration préhospitalière du flumazénil, lorsqu'elle est correctement encadrée par des protocoles rigoureux, s'accompagne d'un profil de sécurité robuste [75]. Une telle évolution permettrait d'initier la stratégie de désescalade invasive dès le premier contact, optimisant ainsi les chances de maintien d'une ventilation spontanée efficace tout au long de la chaîne de soins.

Néanmoins, ce changement de paradigme supposerait une révision du cadre réglementaire actuel ainsi qu'une définition stricte des critères d'éligibilité. Il conviendrait de circonscrire l'indication aux situations où le profil toxicologique est suffisamment évocateur d'une intoxication benzodiazépinique isolée ou prédominante, afin de garantir la pertinence du traitement en l'absence de régulation médicale immédiate.

Enfin, sur le plan de la recherche clinique, la création d'un registre prospectif national impliquant l'ensemble des SMUR français constituerait une étape décisive. Un tel outil permettrait de constituer une base de données de grande dimension, indispensable pour renforcer la puissance statistique des analyses sur les sous-groupes à faibles effectifs. Il favoriserait également une harmonisation nationale des pratiques, tant pour les protocoles de titration que pour les modalités de relais par perfusion continue (SAP), consolidant ainsi la place de l'antidote dans l'arsenal thérapeutique de l'urgence toxique.

# Conclusion

Dans un contexte où l'étude NICO a mis en avant la sécurité de l'abstention d'intubation dans le coma toxique, notre travail apporte un éclairage complémentaire en évaluant la place d'une stratégie active par antidote au sein de cette désescalade invasive.

Cette étude rétrospective monocentrique portant sur 106 patients ayant reçu du flumazénil par le SMUR fournit des données de pratique réelle encore peu documentées sur l'utilisation préhospitalière de cet antidote en France. Ses résultats montrent une efficacité cliniquement significative du flumazénil en phase préhospitalière : plus des trois quarts des patients, y compris 70,9 % de ceux répondant aux critères formels d'intubation, ont pu être maintenus en ventilation spontanée après administration de l'antidote. L'absence totale d'intubation dans les intoxications aux benzodiazépines pures conforte la pertinence de l'antagonisme pharmacologique comme première ligne de la stratégie conservatrice, en cohérence avec la réflexion initiée par l'étude NICO sur la gestion du coma toxique sans recours à l'intubation [31].

Sur le plan de la sécurité, aucune convulsion, aucune arythmie et aucun décès n'ont été observés, y compris dans des situations classiquement considérées comme à haut risque (co-ingérants pro-convulsivants, patients épileptiques). Ces résultats suggèrent que les contre-indications classiques au flumazénil, héritées d'une époque de bolus rapides et de surdosages, pourraient être réévaluées à la lumière des pratiques actuelles de titration prudente par paliers de 0,1 mg. La titration, et non la molécule elle-même, apparaît comme le facteur déterminant de la sécurité neurologique et cardiaque.

Le relais par SAP, associé à une réduction des IOT secondaires de 41,4 % à 12 % (OR = 0,19 [0,06–0,60]; p = 0,005), se révèle être un levier thérapeutique déterminant dans la prévention de la re-sédation, en cohérence avec le principe pharmacologique étayé par les essais disponibles sur la perfusion continue [33, 47].

La co-ingestion de neuroleptiques et un GCS initial bas restent les principaux marqueurs d'échec, guidant la décision précoce d'IOT chez les non-répondeurs.

Le raccourcissement du séjour en soins critiques associé à l'évitement de l'intubation suggère par ailleurs un bénéfice médico-économique potentiel, à confirmer prospectivement.

Ces résultats plaident pour une utilisation élargie et codifiée du flumazénil en préhospitalier, adossée à une harmonisation des pratiques de titration et de SAP à l'échelle nationale. Un essai contrôlé randomisé multicentrique prospectif reste nécessaire pour établir le niveau de preuve requis à une recommandation formelle, et pour confirmer les bénéfices observés sur les complications et la durée de séjour dans une population encore plus large et diversifiée.

# Liste des tableaux

<b>Tableau 1.</b> Répartition des familles pharmacologiques impliquées dans les hospitalisations pour IMV en France (D'après la cohorte nationale 2013-2023) [8] ..	10
<b>Tableau 2.</b> Caractéristiques démographiques des patients de la cohorte .....	33
<b>Tableau 3.</b> Circonstances et caractéristiques de l'exposition toxique .....	34
<b>Tableau 4.</b> Paramètres cliniques et délais opérationnels préhospitaliers (n = 124) ..	36
<b>Tableau 5.</b> Non-recours à l'intubation préhospitalière. ....	38
<b>Tableau 6.</b> Évolution du GCS et de la FR sous flumazénil .....	39
<b>Tableau 7.</b> Effet du relais par seringue auto-pousseuse (SAP) de flumazénil sur l'évolution neurologique et le devenir des patients non intubés par le SMUR .....	41
<b>Tableau 8.</b> Intubation secondaire hospitalière chez les patients non intubés par le SMUR après administration de flumazénil .....	42
<b>Tableau 9.</b> Distribution du délai entre l'intoxication et la prise en charge préhospitalière selon l'issue du traitement par flumazénil .....	43
<b>Tableau 10.</b> Taux d'intubation selon la famille de toxique co-ingérée .....	45
<b>Tableau 11.</b> Relation dose-réponse au flumazénil .....	47
<b>Tableau 12.</b> Comparaison des caractéristiques cliniques, toxicologiques et de prise en charge entre les patients intubés et non intubés par le SMUR .....	48
<b>Tableau 13.</b> Facteurs associés au recours à l'intubation préhospitalière : analyses univariée et multivariée .....	50
<b>Tableau 14.</b> Complications hospitalières et durée de séjour des patients non intubés au SMUR .....	54
<b>Tableau 15.</b> Profil de sécurité du flumazénil (n=124) .....	58
<b>Tableau 16.</b> Synthèse des principaux résultats de l'étude .....	60

# Liste des figures

<b>Figure 1.</b> Répartition (%) des modalités de geste auto-infligé au sein des hospitalisations par sexe, France entière (2024), d'après Santé publique France. Surveillance annuelle des conduites suicidaires, bilan 2024 [5].....	8
<b>Figure 2.</b> Répartition (%) des personnes décédées par suicide par sexe selon les modalités utilisées, France entière (2023), d'après Santé publique France. Surveillance annuelle des conduites suicidaires, bilan 202 [5].....	9
<b>Figure 3.</b> Représentation schématique d'une synapse GABAergique : cycle du neurotransmetteur et modulation allostérique du récepteur GABA-A par les agents pharmacologiques dépresseurs du SNC (D'après Gorecki et al., 2024 [16]). .....	14
<b>Figure 4.</b> Constitution des populations d'analyse à partir de la cohorte globale du SMUR .....	32
<b>Figure 5.</b> Taux de non-recours à l'intubation préhospitalière après administration de flumazénil, par sous-groupe, avec intervalles de confiance à 95 % (méthode de Wilson). .....	38
<b>Figure 6.</b> Évolution individuelle du score de Glasgow (A) et de la fréquence respiratoire (B) avant et après administration de flumazénil .....	39
<b>Figure 7.</b> Amélioration du score de Glasgow sous flumazénil selon le profil d'intoxication .....	46
<b>Figure 8.</b> Taux d'intubation selon le profil d'intoxication .....	46
<b>Figure 9.</b> Odds Ratio des facteurs associés à l'intubation préhospitalière en analyses univariée et multivariée .....	50
<b>Figure 10.</b> Courbes ROC des modèles prédictifs d'intubation préhospitalière après administration de flumazénil .....	51
<b>Figure 11.</b> Impact de la réponse au flumazénil sur la survenue de pneumopathie (test exact de Fisher, $p = 0,030$ ).....	55
<b>Figure 12.</b> Association entre délai de prise en charge et survenue de rhabdomyolyse (Mann Whitney $p = 0,031$ ; Spearman $\rho = 0,339$ , $p = 0,028$ ) .....	55
<b>Figure 13.</b> Durée de séjour selon la survenue des complications (IOT secondaire, pneumopathie, rhabdomyolyse) : allongement significatif du séjour en cas d'IOT secondaire ou de pneumopathie ( $p < 0,001$ ), non significatif pour la rhabdomyolyse ( $p = 0,289$ ).....	56

# Références

1. G.E.P.S. Groupement d'Études et de Prévention du Suicide. Données chiffrées clés en France [Internet]. 2026. Disponible sur: <https://www.geps.asso.fr>
2. Gunnell D, Bennewith O, Peters TJ, House A, Hawton K. The epidemiology and management of self-harm amongst adults in England. *J Public Health (Oxf)*. 2005;27(1):67-73.
3. Chan-Chee C, Léon C, Lasbeur L. Le suicide et les tentatives de suicide en France : état des lieux. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*. 2019;(3-4):39-49.
4. D.R.E.E.S. Santé Publique France. Rapport sur les hospitalisations pour tentative de suicide en France métropolitaine [Internet]. 2026. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr>
5. OSCOUR® R. Passages aux urgences pour geste auto-infligé en région Hauts-de-France – Données épidémiologiques 2024. Santé Publique France.
6. Santé publique France. Surveillance annuelle des conduites suicidaires, bilan 2024. *Bulletin Édition*. 10 oct 2025;nationale:24.
7. Habbout-Ferrand T. Tentatives de suicide par intoxication médicamenteuse volontaire : une étude observationnelle rétrospective nationale portant sur 717 690 hospitalisations en France entre 2013 et 2022 [Thèse pour le Diplôme d'État de Docteur en Médecine [Internet]. Université de Lille (2022-...); 2025. Disponible sur: <https://pepite.univ-lille.fr/ori-oai-search/notice/view/univ-lille-46251>
8. Koski A, Ojanperä I, Vuori E. Alcohol and benzodiazepines in fatal poisonings. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2002;26(6):956-9.
9. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 11e | AccessPharmacy | McGraw Hill Medical [Internet]. [cité 11 mars 2026]. Disponible sur: <https://accesspharmacy.mhmedical.com/book.aspx?bookid=2569>
10. Lamblin A. Prise en charge des comas non traumatiques. *Réanimation*. 2012;21(5):563-71.
11. Posner JB, Saper CB, Schiff N, Claassen J. Plum and Posner's Diagnosis of Stupor and Coma. 5th éd. Oxford University Press; 2019.
12. Zubler F. Physiopathologie et évaluation clinique des troubles de la conscience. *Revue Médicale Suisse*. 2015;11:2158-63.
13. Teasdale G. The Glasgow Coma Scale: 40 years on. *Lancet Neurology*. 2014;13(8):844-54.
14. Megarbane B, Baud FJ. Comas toxiques : diagnostic et prise en charge. *Réanimation*. 2003;12(1):31-41.

15. Griffin CE, Kaye AM, Bueno FR, Kaye AD. Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. *Ochsner J.* 2013;13(2):214-23. PubMed PMID: 23789008; PubMed Central PMCID: PMC3684331.
16. R TSD. Decreased Glasgow Coma Scale score does not mandate endotracheal intubation in the emergency department. *J Emerg Med.* 2009;37(4):451-5.
17. Mégarbane B. Présentation clinique des principales intoxications et approche par les toxidromes. *Réanimation.* 1 janv 2012;21(2):482-93. doi:10.1007/s13546-011-0433-x
18. Toxicologie clinique (6e édition) - Frédéric Baud, Robert Garnier - Lavoisier Médecine Sciences - Grand format - Librairie Gallimard Paris [Internet]. [cité 11 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.librairie-gallimard.com/livre/9782257204806-toxicologie-clinique-6e-edition-frederic-baud-robert-garnier/>
19. Tanaka E. Toxicological interactions between alcohol and benzodiazepines. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2002;40(1):69-75. doi:10.1081/clt-120002887 PubMed PMID: 11990206.
20. Sigel E, Ernst M. The benzodiazepine binding sites of GABAA receptors. *Trends Pharmacol Sci.* 2018;39(7):671.
21. Davies M. The role of GABAA receptors in mediating the effects of alcohol in the central nervous system. *J Psychiatry Neurosci.* juill 2003;28(4):263-74. PubMed PMID: 12921221; PubMed Central PMCID: PMC165791.
22. Gorecki L, Pejchal J, Torruellas C, Korabecny J, Soukup O. Midazolam - A diazepam replacement for the management of nerve agent-induced seizures. *Neuropharmacology.* 2024;261(110171).
23. Vithlani M, Terunuma M, Moss SJ. The dynamic modulation of GABA(A) receptor trafficking and its role in regulating the plasticity of inhibitory synapses. *Physiol Rev.* juill 2011;91(3):1009-22. doi:10.1152/physrev.00015.2010 PubMed PMID: 21742794; PubMed Central PMCID: PMC4382539.
24. Mégarbane B, Bismuth C, Baud FJ. Stratégie diagnostique et thérapeutique devant une intoxication aiguë. *Réanimation.* 2006;15(5):354-71.
25. Marik PE. Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia — données sur les pneumopathies d'inhalation dans les comas toxiques, citées dans : Fartoukh M et al. *Réanimation.* 2009;18(4):328-33.
26. Mandell LA, Niederman MS. Aspiration Pneumonia. *N Engl J Med.* 14 févr 2019;380(7):651-63. doi:10.1056/NEJMra1714562 PubMed PMID: 30763196.
27. Melli G, Chaudhry V, Cornblath DR. Rhabdomyolysis: an evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine (Baltimore).* 2005;84(6):377-85.
28. Moulton C, Pennycook A, Makower R. Relation between Glasgow coma scale and the gag reflex. *BMJ.* 16 nov 1991;303(6812):1240-1.

doi:10.1136/bmj.303.6812.1240 PubMed PMID: 1747645; PubMed Central PMCID: PMC1671555.

29. Adnet F, Jouriles NJ, Le Toumelin P, Hennequin B, Taillandier C, Rayeh F, et al. Survey of out-of-hospital emergency intubations in the French prehospital medical system: a multicenter study. *Ann Emerg Med.* oct 1998;32(4):454-60. doi:10.1016/s0196-0644(98)70175-1 PubMed PMID: 9774930.
30. Quintard H, l'Her E, Pottecher J, Adnet F, Constantin JM, De Jong A, et al. Experts' guidelines of intubation and extubation of the ICU patient of French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (SFAR) and French-speaking Intensive Care Society (SRLF) : In collaboration with the pediatric Association of French-speaking Anaesthetists and Intensivists (ADARPEF), French-speaking Group of Intensive Care and Paediatric emergencies (GFRUP) and Intensive Care physiotherapy society (SKR). *Ann Intensive Care.* 22 janv 2019;9(1):13. doi:10.1186/s13613-019-0483-1 PubMed PMID: 30671726; PubMed Central PMCID: PMC6342741.
31. Freund Y, Cachanado M, Delille E. Effect of Noninvasive Airway Management of Comatose Patients With Acute Poisoning: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2023;330(23):2267-74.
32. Adnet F, Bernot B, Lapostolle F, Lapandry C. Intubation difficile en milieu préhospitalier. 2000. 629-637.
33. CP369 - Etude des facteurs associés à la survenue de complications lors d'une intubation oro-trachéale en pré-hospitalier [Internet]. [cité 11 mars 2026]. Disponible sur:  
[https://www.sfm.u.org/upload/70\\_formation/02\\_formation/02\\_congres/Urgences/urgences2013/donnees/communications/resume/resume\\_368.htm](https://www.sfm.u.org/upload/70_formation/02_formation/02_congres/Urgences/urgences2013/donnees/communications/resume/resume_368.htm)
34. Russotto V, Myatra SN, Laffey JG, Tassistro E, Antolini L, Bauer P, et al. Intubation Practices and Adverse Peri-intubation Events in Critically Ill Patients From 29 Countries. *JAMA.* 23 mars 2021;325(12):1164-72. doi:10.1001/jama.2021.1727 PubMed PMID: 33755076; PubMed Central PMCID: PMC7988368.
35. Payen JF. Sédation et désédation en réanimation [Internet]. MAPAR; 2010 [cité 4 mars 2026]. Disponible sur:  
<https://www.mapar.org/article/1/Communication%20MAPAR/dhojbbxz/S%C3%A9dation%20et%20d%C3%A9s%C3%A9dation%20en%20r%C3%A9animation>
36. Leone M, Bouadma L, Bouhemad B, Brissaud O, Dager S, Gibot S. Pneumonies associées aux soins de réanimation. *Anesth Reanim.* 2018;1(85):421-41. doi:10.1016/j.anrea.2018.07.003
37. Vallée F. Hospitalisation en réanimation pour intoxication médicamenteuse : durée de séjour et coût. *J Pharm Clin.* 2018;37:e1-e8.
38. CP158 - Régulation médicale des intoxications médicamenteuses volontaires : une étude rétrospective sur 3 ans [Internet]. [cité 13 mars 2026]. Disponible sur:

[https://www.sfmu.org/upload/70\\_formation/02\\_formation/02\\_congres/Urgences/urgences2013/donnees/communications/resume/resume\\_157.htm](https://www.sfmu.org/upload/70_formation/02_formation/02_congres/Urgences/urgences2013/donnees/communications/resume/resume_157.htm)

39. SRLF SFMU. Recommandations formalisées d'experts : prise en charge des intoxications aiguës. *Médecine Intensive Réanimation*. 2020;29:259-322.
40. Sivilotti ML. Flumazenil, naloxone and the « coma cocktail ». *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81(3):428-36.
41. B BFM. Prise en charge des intoxications aiguës : recommandations de la SRLF et de la SFMU. *Réanimation*. 2020;15:332-42.
42. Veiraiah A, Dyas J, Cooper G, Lupton DJ, Bradberry SM, Vale JA. Flumazenil use in benzodiazepine overdose in the UK: a retrospective survey of NPIS data. *Emerg Med J*. 2012;29(7):565-9.
43. Base de données publique des médicaments : Résumé des caractéristiques du produit (RCP) – NARCAN 0,4 mg/1 ml, solution injectable et ANEXATE 0,5 mg/5 ml, solution injectable [Internet]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>.
44. Spivey WF. Flumazenil and seizures : analysis of 43 cases. *Clin Ther*. 1992;14(2):292-305.
45. Sharbaf Shoar N, Bistas KG, Patel P, Saadabadi A. Flumazenil. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 [cité 11 mars 2026]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470180/> PubMed PMID: 29262246.
46. Duncan R, Thakore S. Re-evaluating the Glasgow Coma Scale score of 8 as an indication for intubation in the toxicologic patient. *Clin Toxicol (Phila)*. 2019;57(12):1131-5.
47. Adnet F, Baud F. Relation between the Glasgow Coma Scale and the need for protective intubation in patients with overdose. *Crit Care Med*. 1996;24(2):226-31.
48. Weinbroum AA, Flaishon R, Sorkine P, Szold O, Rudick V. A risk-benefit assessment of FLUMAZENIL in the management of benzodiazepine overdose. *Drug Saf*. 1997;17(3):181-96.
49. Moosavy SH. Flumazenil as a diagnostic and therapeutic tool in benzodiazepine overdose: a systematic review. *J Res Med Sci*. 2021;26(109).
50. Razavizadeh M, Noorbakhsh A, Hosseini K. Flumazenil in the treatment of benzodiazepine poisoning: comparison of infusion versus bolus. *Toxicol Lett*. 2020;320:82-7.
51. Höjer J, Baehrendtz S, Magnusson A, Gustafsson L. A placebo-controlled trial of flumazenil given by continuous infusion in severe benzodiazepine overdosage. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1991;35(7):584-90.
52. Kim J, Kim SH, Choi SP, Zhu JH, Kim SW, Kwon MK. Continuous flumazenil

- infusion and time to consciousness recovery in benzodiazepine poisoning: a retrospective cohort study. *J Clin Med*. 2025;14(17).
53. Montravers P, Dureuil B, Desmots JM. Effects of flumazenil on upper airway resistance of patients sedated with midazolam. *Anesthesiology*. 1992;76(4):545-8.
  54. Gueye PN, Hoffman JR, Taboulet P, Vicaut E, Baud FJ. Empiric use of flumazenil in comatose patients: limited applicability of criteria to define low risk. *Ann Emerg Med*. juin 1996;27(6):730-5. doi:10.1016/s0196-0644(96)70191-9 PubMed PMID: 8644960.
  55. Lheureux P, Vranckx JJ, Leduc D, Askenasi R. Flumazenil in mixed benzodiazepine and ethanol overdose: a placebo-controlled study. *Hum Exp Toxicol*. 1992;11(2):117-21.
  56. Kreshak AA. Flumazenil administration and outcomes in benzodiazepine-associated coma. *Clin Toxicol (Phila)*. 2012;50(3):209-13.
  57. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Goodman KBC, Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 14th éd. New York: McGraw-Hill Education; 2023.
  58. Rasimas JJ, Kivovich V, Sachdeva KK, Donovan JW. Antagonizing the errors of history: bedside experience with FLUMAZENIL. *Toxicol Commun*. 2020;4(1):25-39. doi:10.1080/24734306.2020.1752551.
  59. Nogué-Xarau S, Amigó-Tadin M, Pi-Sala N, García-Peláez M, Gispert-Ametller M, Fernández de Gamarra-Martínez E. Flumazenilo en urgencias: cuatro décadas de un antídoto con luces y sombras. *Revista Española de Urgencias y Emergencias*. 2026;5.
  60. Geller E, Niv D, Weinbrum A, Silbiger A, Halpern P, Sorkine P. The use of flumazenil in the treatment of 34 intoxicated patients. *Resuscitation [Internet]*. 1988;16. Disponible sur: Suppl:S57-62.
  61. Höjer J, Baehrendtz S, Gustafsson LL. Diagnostic utility of flumazenil in coma with suspected poisoning: a double blind, randomised controlled study. *BMJ*. 1991;303(6802):1326-9.
  62. Martens F, Köppel C, Ibe K, Wagemann A, Tenczer J. Clinical experience with the benzodiazepine antagonist FLUMAZENIL in suspected benzodiazepine or ethanol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1990;28(3):341-56. doi:10.3109/15563659008994435.
  63. Lavonas EJ, Akpunonu PD, Arens AM. American Heart Association Focused Update on the Management of Patients With Cardiac Arrest or Life-Threatening Toxicity Due to Poisoning. *Circulation*. 2023;148(16):e149-e184.
  64. Vohra V, Darling A, Welch R, Daviskiba S, King AM. Low risk of adverse events associated with flumazenil administration: a retrospective poison center analysis of acutely poisoned patients. *Clin Toxicol (Phila)*. 2025;63(8):593-602.

65. Chaikin HL. Rhabdomyolysis secondary to drug overdose and prolonged coma. *South Med J.* 1980;73(8):994.
66. Mrozek S, Geeraerts T. Rhabdomyolyse – crush syndrome [Internet]. Réanimation SF, éditeur. 2013. Disponible sur: <https://sfar.org/rhabdomyolyse-crush-syndrome/>
67. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES). L'activité et les capacités d'accueil en soins critiques. *Études et Résultats.* mars 2024;(1299).
68. Moerer O, Schmid A, Hofmann-Kiefer K. Impact de la ventilation mécanique sur les coûts journaliers des soins intensifs : revue systématique et méta-régression. *Epidemiol Infect.* 2020;148 :e16. doi:10.1017/S0950268819002152
69. National Guideline Centre (UK). Evidence review: Modifiable risk factors for epilepsy related mortality: Epilepsies in children, young people and adults: diagnosis and management: Evidence review 18 [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2022 [cité 13 avr 2026]. (NICE Evidence Reviews Collection). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK586315/> PubMed PMID: 36395298.
70. Coste J, Mandereau-Bruno L, Carcaillon-Bentata L, Mikaeloff Y, Bouilleret V. Prevalence, demographic and spatial distribution of treated epilepsy in France in 2020: a study based on the French national health data system. *J Neurol.* janv 2024;271(1):519-25. doi:10.1007/s00415-023-11953-2 PubMed PMID: 37787813; PubMed Central PMCID: PMC10770219.
71. Abraham N, Buvanawari P, Rathakrishnan R, Tran BX, Thu GV, Nguyen LH, et al. A Meta-Analysis of the Rates of Suicide Ideation, Attempts and Deaths in People with Epilepsy. *Int J Environ Res Public Health.* 24 avr 2019;16(8):1451. doi:10.3390/ijerph16081451 PubMed PMID: 31022891; PubMed Central PMCID: PMC6518355.
72. Penninga EI, Graudal N, Ladekarl MB, Jürgens G. Adverse events associated with FLUMAZENIL treatment for the management of suspected benzodiazepine intoxication – a systematic review with meta-analyses of randomised trials. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2016;118(1):37-44. doi:10.1111/bcpt.12434
73. Hervé C, Gaillard MA, Roujas F. Place du flumazénil dans le traitement préhospitalier du coma toxique par les benzodiazépines. *Réanimation Soins Intensifs Médecine d'Urgence.* 1988;4(110).
74. Cuvier R, Baud FJ, Vicot P. Intérêt du flumazénil dans le coma d'origine toxique en médecine d'urgence préhospitalière. *Journal Européen des Urgences.* 1988;1(4):173-7.
75. Farcas A. Prehospital administration of flumazenil for benzodiazepine overdose: A systematic review and meta-analysis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2025;136(1):42-55.

# Annexes

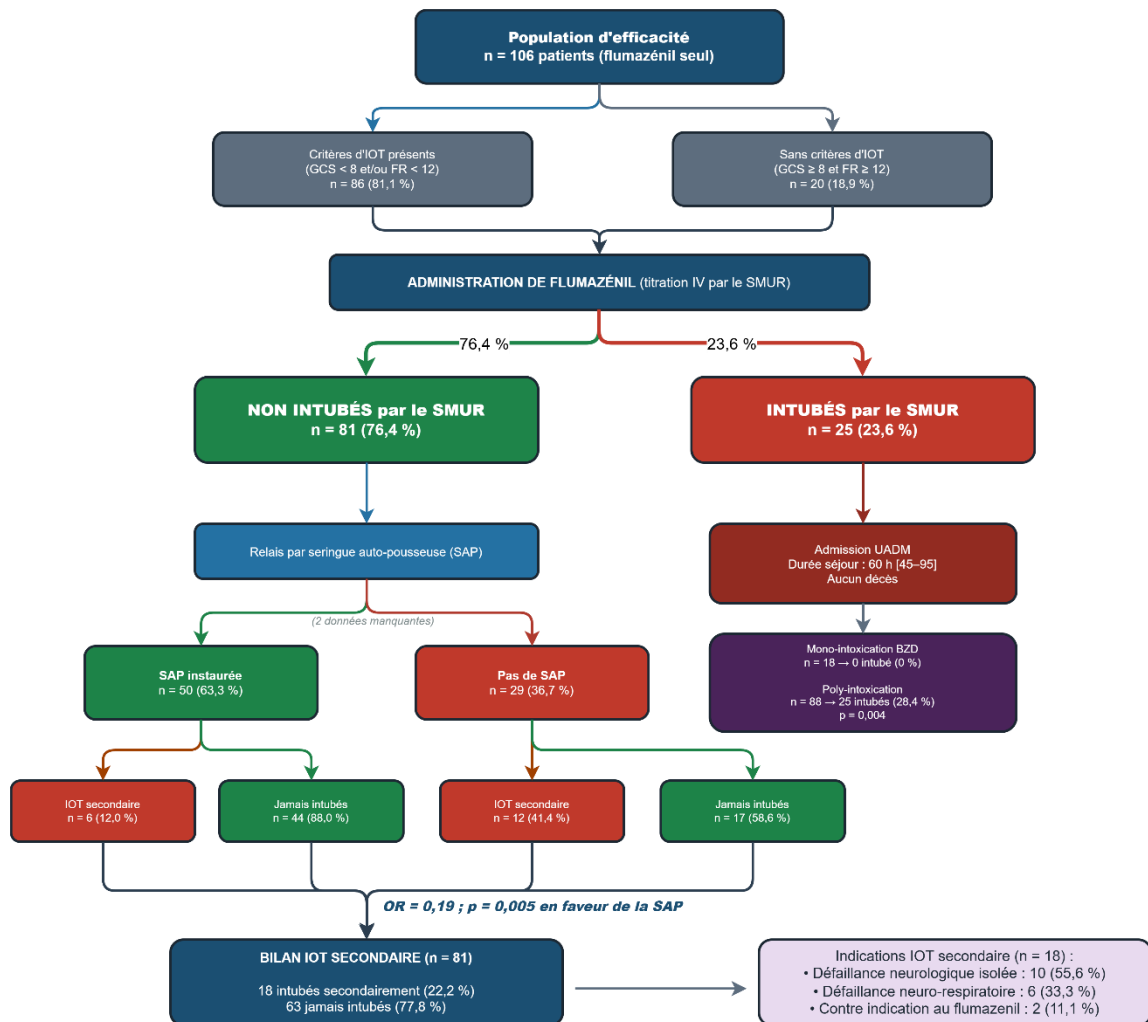
## Annexe 1 : Tableau récapitulatif des principaux toxidromes en toxicologie d'urgence

Toxidrome	Conscience / SNC	Pupilles	FC / TA	Température	Peau / Muqueuses	Signes spécifiques	Substances en cause	Antidote
<b>Myorelaxation (BZD / sédatifs-hypnotiques)</b>	Coma calme, hypotonique, hyporéflexique ; somnolence à coma profond	Normal	↓ TA possible FC normale	Normale	Normale	Dépression respiratoire, ROT abolis, pneumopathie d'inhalation. Réponse au flumazénil (BZD isolées)	Benzodiazépines, barbituriques, zolpidem, zopiclone, alcool	flumazénil (BZD seules)
<b>Opioïde</b>	Coma calme, somnolence	Myosis serré bilatéral	↓ FC ↓ TA	Hypothermie	Normale, froide	Bradypnée, apnée, globe vésical, pneumopathie d'inhalation, prurit	Morphine, codéine, fentanyl, tramadol, buprénorphine, héroïne, méthadone	NALOXONE
<b>Anticholinergique (atropinique)</b>	Agitation, confusion, hallucinations (visuelles), coma agité	Mydriase	↑ FC TA variable	Hyperthermie	Peau chaude, sèche, rouge. Sécheresse muqueuses	Rétention urinaire, iléus, dysarthrie, convulsions. Mnémotechnique : « chaud, rouge, sec, aveugle, agité »	Antidépresseurs tricycliques, antihistaminiques, atropine, scopolamine, antipsychotiques	Symptomatique (Physostigmine si disponible)
<b>Cholinergique</b>	Confusion, convulsions, coma	Myosis	↓ FC ↓ TA	Variable	Diaphorèse, hypersécrétion, larmoiement, hypersalivation	Bronchospasme, bronchorrhée, D/V/D (diarrhée, vomissements, défécation), myoclonies, fasciculations, bradycardie	Organophosphorés, carbamates, physostigmine, pilocarpine	Atropine Pralidoxime (OP)
<b>Sympathomimétique (adrénergique)</b>	Agitation, anxiété, convulsions, psychose	Mydriase	↑ FC ↑ TA	Hyperthermie	Peau moite, sueurs	Palpitations, arythmies, AVC hémorragique, hyperglycémie, hypokaliémie, acidose lactique	Cocaïne, amphétamines, MDMA, caféine, théophylline, éphédrine	Symptomatique Benzodiazépines si agitation
<b>Sérotoninergique</b>	Agitation, confusion, hallucinations, coma	Mydriase	↑ FC ↑ TA	Hyperthermie sévère	Diaphorèse	Triade : agitation + hyperthermie + myoclonies/hyperréflexie. Tremblement, clonus, diarrhée, rhabdomyolyse	ISRS, IRSNA, IMAO, tramadol, triptans, lithium, linézolide, fentanyl, LSD	Cyproheptadine Sédation BZD
<b>Stabilisant de membrane (effet quinidine-like)</b>	Confusion, convulsions, coma	Variable	Bradycardie ↓ TA	Variable	Normale	ECG +++ : allongement QRS > 120 ms, QTc long, BAV, arythmies ventriculaires (TV/FV). Convulsions	Antidépresseurs tricycliques, chloroquine, anti-arythmiques classe I, β-bloquants (certains), carbamazépine	Bicarbonate de sodium molaire (8,4 %) Emulsion lipidique
<b>Syndrome malin des neuroleptiques</b>	Mutisme, stupeur, coma	Variable	↑ FC ↑ TA	Hyperthermie > 40°C	Diaphorèse	Rigidité en tuyau de plomb, rhabdomyolyse sévère, insuffisance rénale aiguë. CPK très élevées. DD : syndrome sérotoninergique	Antipsychotiques (typiques et atypiques), arrêt brutal de L-DOPA	Dantrolène Bromocriptine

BZD : benzodiazépines ; FC : fréquence cardiaque ; TA : tension artérielle ; ROT : réflexes ostéotendineux ; SNC : système nerveux central ; OP : organophosphorés ; ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine ; IRSNA : inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ; IMAO : inhibiteur de la monoamine oxydase ; TV : tachycardie ventriculaire ; FV : fibrillation ventriculaire ; DD : diagnostic différentiel. La ligne en bleu correspond au toxidrome de l'étude (myorelaxation aux benzodiazépines).

Sources : Manuel Merck (édition professionnelle, 2023) ; RFE SFMU 2020 ; Oncore.com (Toxidromes) ; SRLF Réanimation 2012

## ANNEXE 2 : récapitulatif du devenir des 106 patients de la population d'efficacité.



### COMPLICATIONS HOSPITALIÈRES ET SÉCURITÉ

**Pneumopathie d'inhalation**  
20/106 (18,9 %)

Non intubés : 12/81 (14,8 %)  
Non-répondeurs : 8/22 (36,4 %)  
Durée séjour : 79 h vs 38 h  
(p < 0,001)

**Rhabdomyolyse**  
24/80 (30,0 %)  
(26 données manquantes)

Corrélée au délai de PEC  
(p = 0,339 ; p = 0,028)  
Durée séjour : NS (p = 0,289)

**Tolérance flumazénil**  
(n = 124)

Agitation : 7 (5,6 %)  
Convulsions : 0  
Arythmies : 0  
Troubles digestifs : 0

### BILAN GLOBAL

**RÉSULTAT PRINCIPAL**

Population totale (n = 106)  
Évitement IOT préhospitalière : 76,4 % (81/106)  
Jamais intubés : 59,4 % (63/106)

Population totale (n = 106)  
Évitement IOT préhospitalière : 70,9 % (61/86)  
Jamais intubés : 52,3 % (45/86)

Durée médiane de séjour : 42 h [32-70]  
0 décès – 0 convulsion – 0 arythmie

**FACTEURS ASSOCIÉS À L'ÉCHEC**

Poly-intoxication (p = 0,004)  
GCS initial bas (p = 0,013)  
Co-intox. neuroleptique (p = 0,011)  
Absence de SAP (p = 0,005)

### Annexe 3 : Tableau comparatif des principales études de référence citées dans ce travail.

Étude	Design	Population	Contexte	Critère principal	Résultat principal	Convulsions	Point clé
Martens <i>et al.</i> , 1990 [38]	Rétrospective (40 patients)	40 patients, coma d'étiologie incertaine ou éthylique	Urgences hospitalières (Allemagne)	Changement de stade de coma à 15 minutes	Amélioration du stade de coma : 67,5 % ; pas de suivi ventilatoire à distance	0/40 (0 %)	CJP limité à 15 min, sans évaluation de l'IOT ; illustre le biais de critère de jugement des études anciennes
Höjer <i>et al.</i> , 1991 [46]	ECR double aveugle (105 patients)	105 patients, coma d'étiologie incertaine (BZD suspectées)	Urgences hospitalières (Suède)	Amélioration du score de coma et réduction des interventions diagnostiques/thérapeutiques	IOT évitée chez 21/53 (39,6 %) patients flumazénil ; bénéfique partiel non comparable à un taux global de non-intubation	Non rapporté	Population non sélectionnée sur critère BZD ; CJP hétérogène ; illustre la limite de comparabilité avec les études modernes
Höjer <i>et al.</i> , 1991 [47]	ECR contre placebo (perfusion continue)	Répondeurs au bolus initial uniquement (BZD pures)	Réanimation hospitalière (Suède)	Maintien de l'éveil sous perfusion continue vs placebo	Maintien de l'éveil significativement supérieur dans le groupe flumazénil ; non-répondeurs exclus par design	0 (0 %)	Seul ECR placebo sur perfusion continue ; biais de sélection majeur (pré-sélection des répondeurs) ; surestime mécaniquement l'efficacité
Weinbroum <i>et al.</i> , 1991 [28]	Revue narrative (30 études, ~760 patients)	~760 patients intoxiqués (BZD ± autres)	Préhospitalier + urgences + réanimation	Taux de réveil après flumazénil	Réveil : 100 % si BZD seules 38-100 % si poly-intoxication Re-sédation : ~65 %	7/760 (0,9 %)	Première grande synthèse ; confirme l'efficacité en mono-BZD et la variabilité en poly-intoxication
Penninga <i>et al.</i> , 2016 [30]	Méta-analyse (13 ECR, 994 patients)	994 patients randomisés (BZD suspectées)	Urgences + réanimation	Événements indésirables graves (EIG)	EIG : RR = 3,81 [1,28-11,39] p = 0,02 ; NNH = 50 Réveil : RR = 4,14 [2,93-5,83]	3/498 (0,6 %)	Alerte sur le risque d'EIG ; mais ECR anciens, bolus rapides à doses élevées, qualité méthodologique faible
Veiraiha <i>et al.</i> , 2012 [25]	Rétrospective (80 patients)	80 patients, intoxication BZD (UK, NPIS)	Urgences hospitalières	Efficacité et sécurité du flumazénil	Amélioration ventilation/conscience : 70 % Convulsion post-flumazénil : 1 cas Efficace même en population à haut risque	1/80 (1,25 %)	Tolérance chez patients à haut risque (33/80 avec co-ingestion pro-convulsivants) ; 7 épileptiques sans récurrence
Razavizadeh <i>et al.</i> , 2020 [33]	ECR monocentrique (60 patients)	60 patients, intoxication sévère BZD seules (GCS < 8)	Réanimation hospitalière (Iran)	Taux d'IOT après flumazénil bolus vs perfusion continue	IOT : 0 % (perfusion) vs 23 % (bolus) p = 0,011 0 convulsion, 0 arythmie, 1 décès (groupe contrôle)	0/60 (0 %)	Seul ECR évaluant la perfusion continue ; réduction significative des IOT ; BZD pures exclusivement
Rasimas <i>et al.</i> , 2020 [37]	Rétrospective (731 patients)	731 patients, intoxications BZD (dont éthanol associé)	Urgences hospitalières (USA)	Événements indésirables graves (convulsions, arythmies)	Taux de réponse positive > 80 % ; 0 convulsion, 0 arythmie ; population pré-sélectionnée (exclusion hyperréflexie, myoclonies, tachycardie)	0/731 (0 %)	Plus grande cohorte rétrospective publiée ; confirme la sécurité ; critères d'exclusion cliniques absents de notre protocole
Freund <i>et al.</i> (NICO), 2023 [22]	ECR multicentrique randomisé (225 patients, 21 centres)	225 patients, coma toxique (GCS < 9), intoxications mixtes (67 % alcool)	Préhospitalier + urgences (France)	Critère composite hiérarchique (décès, durée réa, durée hospitalisation)	Win ratio = 1,85 [1,33-2,58] p < 0,001 IOT : 16,4 % vs 59,6 % Réa : 39,7 % vs 66,1 % Pneumonie : 6,9 % vs 14,7 %	Exclu si convulsions	Premier ECR sur la désescalade ; exclut les mono-BZD réversibles ; ne teste pas les antidotes
Vohra <i>et al.</i> , 2025 [50]	Rétrospective (centre antipoison, 115 patients)	115 patients, intoxications BZD (dont co-ingrédients pro-convulsivants)	Centre antipoison + urgences (USA)	Événements indésirables graves après flumazénil	Convulsions : 2,6 % (3/115), exclusivement en présence de co-ingérant pro-convulsivant ; 0 convulsion sans pro-convulsivant	3/115 (2,6 %)	Confirme que le risque convulsif est conditionné par la co-exposition pro-convulsivante et non par le flumazénil lui-même ; données contemporaines
Kim <i>et al.</i> , 2025 [58]	Rétrospective (370 patients)	370 patients hospitalisés, intoxications aux BZD	Réanimation hospitalière (Corée du Sud)	Délai de retour à la conscience sous perfusion continue de flumazénil	Retour à la conscience : 13,7 vs 19,4 h (p = 0,006) chez les patients sévères ; agitation : 31,2 % vs 6,6 % (p < 0,001) ; durée de séjour non réduite	Non rapporté	Plus large cohorte sur la perfusion continue ; taux d'agitation élevé sans titration standardisée ; renforce l'intérêt du protocole par paliers de 0,1 mg
Notre étude (SMUR Lille), 2025	Rétrospective monocentrique (106 patients)	106 patients, coma toxique (GCS médian 6), 83 % poly-intoxication	Préhospitalier (SMUR)	Taux de non-recours à l'IOT préhospitalière	Non-IOT : 76,4 % (81/106) Jamais intubés : 59,4 % (63/106) SAP : OR = 0,19 (p = 0,005) Durée séjour : 42 h [32-70]	0/124 (0 %)	Plus grande cohorte préhospitalière contemporaine ; montre l'efficacité + sécurité en conditions réelles ; données SAP inédites en France

ECR : essai contrôlé randomisé ; BZD : benzodiazépines ; SAP : seringue auto-pousseuse ; EIG : événements indésirables graves ; NNH : number needed to harm ; RR : risque relatif ; OR : odds ratio

**AUTEUR : Nom :** MILBLED

**Prénom :** Louis

**Date de Soutenance :** 24/04/2026

**Titre de la Thèse :** Évaluation du flumazénil dans le coma toxique en préhospitalier : impact sur le recours à l'intubation orotrachéale, efficacité et sécurité. Étude rétrospective au SMUR de Lille, de 2023 à 2025.

**Thèse - Médecine - Lille 2026**

**Cadre de classement :** Médecine d'Urgence

**DES + FST ou option :** Médecine d'Urgence

**Mots-clés :** flumazénil ; Coma toxique ; SMUR ; Désescalade invasive

**Résumé :**

**Contexte :** Le coma toxique représente une urgence préhospitalière fréquente, dominée par les intoxications médicamenteuses volontaires aux psychotropes. L'intubation orotrachéale (IOT) pour un score de Glasgow (GCS) inférieur à 8, longtemps considérée systématique, est aujourd'hui remise en question par l'essai NICO (JAMA, 2023), qui démontre le bénéfice d'une stratégie conservatrice. Dans ce contexte de désescalade invasive, le flumazénil, antagoniste spécifique des benzodiazépines, pourrait permettre d'éviter l'IOT en restaurant la conscience et les réflexes de protection des voies aériennes. Cependant, les données d'utilisation préhospitalière restent rares.

**Matériel et Méthodes :** Étude rétrospective monocentrique portant sur les patients ayant reçu du flumazénil en phase préhospitalière par le SMUR de Lille et admis au CHU de Lille entre janvier 2023 et septembre 2025. Le critère de jugement principal était le taux de non-recours à l'IOT préhospitalière dans la population d'efficacité (n = 106, flumazénil seul). Les critères secondaires incluaient le profil de tolérance, le taux d'intubation secondaire, l'effet du relais par seringue auto-pousseuse (SAP), les facteurs prédictifs d'échec et l'impact sur les complications hospitalières.

**Résultats :** Sur 106 patients (GCS médian 6 [EIQ 4-7] ; 83 % de poly-intoxications), 81 n'ont pas été intubés par le SMUR (76,4 %). Dans le sous-groupe avec critères d'IOT (n = 86), le taux de non-intubation était de 70,9 %. Aucune convulsion ni arythmie n'a été observée (0/124). Le relais par SAP réduisait significativement le taux d'intubation secondaire (12,0 % vs 41,4 % ; OR = 0,19 ; p = 0,005). Les facteurs associés à l'échec étaient la poly-intoxication (p = 0,004), un GCS initial bas (p = 0,013), la co-intoxication par neuroleptiques (p = 0,011) et l'absence de relais par SAP (p = 0,005). La durée médiane de séjour était de 42 heures. Aucun décès n'a été observé.

**Conclusion :** Le flumazénil préhospitalier permet d'éviter l'IOT chez plus de 70 % des patients présentant un coma toxique, avec un profil de sécurité constant. Le relais par SAP apparaît comme un facteur protecteur majeur contre la re-sédation. Ces résultats, issus de l'une des plus importantes cohortes préhospitalières contemporaines, renforcent la place du flumazénil dans la stratégie de désescalade invasive du coma toxique et plaident pour une étude prospective multicentrique.

**Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Éric Wiel

**Asseseurs :** Monsieur le Docteur Ramy Azzouz  
Monsieur le Docteur Jérôme Cuny

**Directeur :** Monsieur le Docteur Benjamin Barron