

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 20 février 2026**

**Par Mme Clara RICCOBENE**

---

**Intoxication aux opioïdes : analyse des données du Centre Antipoison de  
Lille et rôle des pharmaciens dans l'usage de la naloxone**

---

**Membres du jury :**

**Président :**

Monsieur le Professeur **Guillaume GARÇON**, Professeur des Universités,  
Faculté de Pharmacie, UFR3S Lille



**Directeur, conseiller de thèse :**

Monsieur le Docteur **Gérald Samuel ADAM**, Pharmacien, Centre Antipoison et  
de Toxicovigilance des Hauts-de-France, CHU de Lille

**Assesseur(s) :**

Monsieur le Docteur **Patrick NISSE**, Médecin, Chef de service du Centre  
Antipoison et de Toxicovigilance des Hauts-de-France, CHU de Lille

Madame le Docteur **Marie DHÉLIN**, Pharmacien d'officine, Villeneuve d'Ascq

 	<b>LISTE GEREE</b>	LG/FAC/001
Département Pharmacie       Document transversal	Enseignants et Enseignants-chercheurs  2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
		Page 2/116

### Université de Lille

Président  
Premier Vice-président  
Vice-présidente Formation  
Vice-président Recherche  
Vice-président Ressources Humaine  
Directrice Générale des Services

Régis BORDET  
Bertrand DÉCAUDIN  
Corinne ROBACZEWSKI  
Olivier COLOT  
Jean-Philippe TRICOIT  
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

### UFR3S

Doyen  
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité  
Vice-Doyenne Recherche  
Vice-Doyen Finances et Patrimoine  
Vice-Doyen International  
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires  
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie  
Vice-Doyen Territoire-Partenariats  
Vice-Doyen Santé numérique et Communication  
Vice-Doyenne Vie de Campus  
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX  
Hervé HUBERT  
Karine FAURE  
Emmanuelle LIPKA  
Vincent DERAMECOURT  
Sébastien D'HARANCY  
Caroline LANIER  
Thomas MORGENROTH  
Vincent SOBANSKI  
Anne-Laure BARBOTIN  
Victor HELENA

### Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen  
Premier Assesseur et  
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement  
Assesseur à la Vie de la Faculté et  
Assesseur aux Ressources et Personnels  
Responsable de l'Administration et du Pilotage  
Représentant étudiant  
Chargé de mission 1er cycle  
Chargée de mission 2eme cycle  
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche  
Chargé de mission Relations Internationales  
Chargée de Mission Qualité  
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU  
  
Anne GARAT  
  
Emmanuelle LIPKA  
Cyrille PORTA  
Honoré GUISE  
Philippe GERVOIS  
Héloïse HENRY  
Nicolas WILLAND  
Christophe FURMAN  
Marie-Françoise ODOU  
Réjane LESTRELIN

### Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

### Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86

M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

### Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

### Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87

Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	

M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

#### Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

### Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

### Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

### Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

### Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

### LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

## **Avertissement**

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

# Remerciements

À mon Président de jury,

**Monsieur le Professeur Guillaume GARÇON,**

*Professeur des Universités*

*Faculté de Pharmacie*

*UFR3S Lille*

Je tiens à vous exprimer mes sincères remerciements pour avoir accepté de présider et d'évaluer ce travail. Votre expertise en toxicologie et en santé publique constitue pour moi un honneur. Je vous adresse l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

À mon directeur de thèse,

**Monsieur le Docteur Gérald Samuel ADAM**

*Pharmacien*

*Centre Antipoison et de Toxicovigilance des Hauts-de-France*

*CHU de Lille*

Je voudrais exprimer l'immense reconnaissance et admiration que j'ai pour toi. Bien avant que l'on commence ce projet ensemble, tu as toujours fait preuve de bienveillance et de soutien. Tu m'as accompagné dans ce travail avec patience, exigence et confiance, et tu as été un immense soutien dans les moments de doute. Ta disponibilité, ton investissement et ton humour m'ont permis d'avancer sereinement tout au long de ce travail. Pour tout cela, je tiens à te dire un immense merci.

Aux membres du jury,

**Monsieur le Docteur Patrick NISSE**

*Médecin,*

*Chef de service du Centre Antipoison et de Toxicovigilance des Hauts-de-France,*

*CHU de Lille*

Je te remercie pour ta confiance et ta bienveillance au sein du service, ainsi que pour l'intérêt porté à ce travail. Ton expérience en matière de toxicologie m'a beaucoup appris au cours de ces dernières années, et ta présence dans ce jury est un honneur pour moi.

## **Madame le Docteur Marie DHÉLIN**

Plus qu'une collègue de travail, tu es devenue une véritable amie. Travailler à tes côtés a été particulièrement enrichissant, tant par ton investissement quotidien dans la prise en charge des patients que par ta façon engagée et humaine d'exercer notre métier. Cette collaboration a aussi été riche en rires et en bonne humeur, rendant le travail quotidien d'autant plus agréable. Tu as toujours été un soutien précieux pour moi, aussi bien sur le plan professionnel que personnel, et j'espère être à la hauteur de tout ce que tu m'as transmis. Pour tout cela, je te remercie sincèrement.

Je tiens à remercier chaque membre de ma famille, avec une attention particulière pour,

### **Ma maman, Sylvie,**

Une pensée pour celle qui veille sur moi, dont la présence m'accompagne avec douceur chaque jour. J'espère te rendre fière.

### **Mon papa, François,**

Mon meilleur ami pour la vie, mon pilier, celui qui a toujours été un soutien infini dans chaque épreuve. Dans les moments de joie comme dans les moments les plus difficiles, j'admire ton courage, ta force et ta capacité à faire preuve de dérision. Tu m'as transmis des valeurs de respect, d'humanité et de force, à ton image. Chaque moment passé à tes côtés est précieux pour moi, tant ils sont toujours empreints de rigolade et de bienveillance. Je n'en serais certainement pas là aujourd'hui sans toi, tant ton soutien a été constant et sans faille. Je t'aime du plus profond de mon cœur.

### **Mon frère, Lucas,**

Merci pour ta présence et ton soutien, qui comptent beaucoup pour moi. Je sais que je peux toujours compter sur toi et que tu réponds présent dans les moments de doute. Je suis fière du chemin que nous avons parcouru ensemble.

### **Mes grands-parents, Lily, Frédéric, Nonno, Nonna,**

Merci pour votre présence, votre amour et le soutien que vous m'avez apporté, chacun à votre manière. Le chemin que j'ai pu parcourir est aussi le vôtre, et je vous en suis profondément reconnaissante.

Je tiens à remercier mes amis,

### **La team de la belle île Sainte-Marguerite,**

Plus que des amis, vous êtes une véritable famille pour moi. À vos côtés, je peux être pleinement moi-même, et chaque moment partagé avec vous s'accompagne d'un profond sentiment d'être à la maison. Toutes les saisons passées en tant qu'animateurs sur notre île font, de loin, partie des plus beaux moments de ma vie. Chaque instant avec vous, c'est « autoroute du bonheur, voie de gauche, appels de phare ».

### **Clara, Laurène, Pauline,**

Je ne compte plus les années de notre amitié. Nous avons évolué ensemble au fil du temps, toujours avec beaucoup d'amour et de bienveillance. Je suis si fière de voir les belles jeunes femmes que nous sommes devenues. Je sais que de nombreuses années partagées nous attendent encore.

### **Céline, Louise, Baptiste Alexis,**

Je tiens à exprimer tout l'amour que j'ai pour vous. Vous êtes, chacun d'entre vous, des personnes d'une profonde bienveillance, et c'est une véritable chance de vous avoir à mes côtés et de vous compter parmi mes amis. Je vous remercie infiniment pour le soutien sans faille dont vous avez fait preuve, en particulier ces derniers mois, dans les moments de doute durant ce travail. Les moments passés avec vous sont toujours remplis de rires, et j'ai hâte de les partager à nouveau.

### **Mes amies de la fac, Lucie, Astrid, Annaëlle, Laurine, Laurette,**

Merci d'avoir rendu ces années d'étude aussi agréables, tant par les moments de rires et de joie que par l'entraide et le soutien dans les périodes plus difficiles. Merci d'avoir toujours été là pour me rassurer, car vous connaissez ma nature (un peu) stressée pour les études. Je suis fière d'avoir évolué avec vous au fil de ces années et de voir les magnifiques pharmaciennes que vous êtes devenues.

Je tiens particulièrement à remercier,

### **L'équipe du Centre Antipoison de Lille,**

Merci de rendre les gardes aussi agréables grâce à votre professionnalisme, votre bonne humeur et votre convivialité. Je vous remercie également pour la confiance que vous m'avez accordée au fil de ces années. J'ai énormément appris à vos côtés, tant sur le plan professionnel qu'humain. C'est un réel plaisir de faire partie de cette équipe.

### **Le Docteur Ramy Azzouz,**

Merci pour ta confiance depuis mon arrivée au Centre Antipoison de Lille. Tu as été pour moi une figure inspirante par ta détermination, ta rigueur et ton professionnalisme. Ton humanité et ta bienveillance ont été un soutien précieux, m'ont aidée à prendre confiance en moi et à avancer. Pour tout cela, merci.

### **Le Docteur Eole Nyangwile,**

Merci pour ton aide précieuse pour l'analyse des données statistiques. Ta disponibilité et ta bienveillance ont été d'un grand soutien dans la réalisation de ce travail.

### **Monsieur Damien Peucelle**

Merci pour ta disponibilité et ton aide dans l'extraction des données à analyser. Ton soutien durant la période d'analyse a contribué à rendre cette phase plus agréable.

Je tiens également à exprimer ma reconnaissance,

### **A l'équipe de la pharmacie Babylone,**

Merci pour votre bonne humeur, votre grande bienveillance et votre confiance. Votre professionnalisme et investissement ont été très inspirants pour moi et ont largement contribué à la pharmacienne que je suis en train de devenir. Il ne fait aucun doute que cette expérience restera marquée dans ma mémoire, et je mesure pleinement la chance que j'ai eue de travailler à vos côtés.

### **A Monsieur le Professeur Emmanuel CHAZARD,**

*PU-PH de Biostatistique et Informatique Médicale*

*Université de Lille et CHU de Lille,*

Pour les supports d'aide à la préparation d'une thèse.

## Sigles

<b>ASOS</b>	Antalgiques, Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées
<b>CAPTV</b>	Centre Antipoison et de Toxicovigilance
<b>CSAPA</b>	Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie
<b>CTZ</b>	Chemoreceptor Trigger Zone
<b>DRAMES</b>	Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances
<b>DTA</b>	Décès Toxiques par Antalgiques
<b>EHPAD</b>	Établissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes
<b>NMDA</b>	N-Méthyl-D-Aspartate
<b>OFDT</b>	Observatoire Français des Drogues et des Tendances addictives
<b>OPPIDUM</b>	Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse
<b>ORT</b>	Opioid Risk Tool
<b>OSIAP</b>	Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus Possible
<b>POMI</b>	Prescription Opioid Misuse Index
<b>POP</b>	Prévention et réduction des risques des surdoses liés aux Opiïdes en région Provence-Alpes-Côte d'Azur
<b>SAMU</b>	Service d'Aide Médicale d'Urgence
<b>SICAP</b>	Système d'Information des Centres Antipoison
<b>SNDS</b>	Système National des Données de Santé
<b>TSO</b>	Traitement de Substitution aux Opiacés

## Liste des figures

Figure 1. Consommation des médicaments opioïdes en France, en ville (6). .....	28
Figure 2. Nombre de boîtes d’opioïdes forts délivrées en ville de 2013 à 2024 (6)..	30
Figure 3. Prévalence de prescription des antalgiques stupéfiants (7). .....	30
Figure 4. Délivrances d’opioïdes forts en ville dans les Hauts-de-France (6).....	31
Figure 5. Antalgiques opioïdes les plus délivrés en officine (gauche) et en établissements hospitaliers (droite) (1). .....	32
Figure 6. Répartition homme/femme de la consommation d’opioïdes faibles en ville en France (6). .....	32
Figure 7. Délivrances d’opioïdes faibles en ville dans les Hauts-de-France (6).....	33
Figure 8. Évolution du nombre de bénéficiaires ayant eu au moins un remboursement de TSO en ville, de 2014 à 2024 (10).....	34
Figure 9. Répartition par tranche d’âge et sexe des bénéficiaires de TSO en 2024 (10). .....	34
Figure 10. Nombre de bénéficiaires de TSO en ville pour 100 000 habitants âgés de 15 à 64 ans, 2024 (10).....	35
Figure 11. Nombre de bénéficiaires de TSO en ville pour 100 000 habitants âgés de 15 à 64 ans dans les Hauts-de-France en 2024 (10).....	36
Figure 12. Médicaments les plus fréquemment cités dans le cadre du dispositif OSIAP, évolution entre 2019 et 2023 (14). .....	37
Figure 13. Nombre de patients présentant un abus en fonction des molécules, OPPIDUM 2023 (16).....	38
Figure 14. Répartition par âge des usagers dont l’héroïne était la drogue principale avant les soins, 2013 et 2023 (22).....	40
Figure 15. Nombre de nouveaux opioïdes signalés pour la première fois au système d’alerte précoce européen, 2009 à 2024 (24).....	42
Figure 16. Molécules principalement impliquées dans les décès directs (5). .....	44
Figure 17. Pourcentage de décès pour les stupéfiants illicites de 2017 à 2023 (4)..	45
Figure 18. Proportion des décès impliquant les opioïdes en 2023 (27). .....	46

Figure 19. Effets des opioïdes (3,29).....	49
Figure 20. Myosis serré « en tête d'épingle » (33).....	50
Figure 21. Évolution annuelle des cas.....	62
Figure 22. Répartition géographique des cas d'intoxication dans les Hauts-de-France. .....	62
Figure 23. Répartition annuelle des cas d'intoxication en fonction du lieu de prise en charge.....	63
Figure 24. Répartition des cas selon leur imputabilité. ....	64
Figure 25. Répartition du nombre de cas en fonction de la tranche d'âge.....	65
Figure 26. Répartition des cas par tranche d'âge selon le sexe. ....	65
Figure 27. Répartition des cas selon le sexe. ....	66
Figure 28. Répartition des cas selon les molécules impliquées.....	66
Figure 29. Évolution du nombre de cas en fonction de la molécule impliquée. ....	67
Figure 30. Répartition des cas par molécule selon la tranche d'âge.....	68
Figure 31. Répartition des molécules impliquées dans les cas d'intoxication selon le sexe.....	69
Figure 32. Évolution de la gravité. ....	70
Figure 33. Répartition des cas par tranche d'âge en fonction de la gravité. ....	71
Figure 34. Répartition de l'imputabilité selon le niveau de gravité des cas.....	71
Figure 35. Répartition des cas par molécule en fonction de la gravité. ....	72
Figure 36. Répartition des cas d'intoxication par circonstances. ....	73
Figure 37. Évolution des circonstances d'exposition. ....	73
Figure 38. Répartition des tranches d'âge selon la circonstance d'exposition.....	74
Figure 39. Circonstances d'exposition selon le sexe. ....	75
Figure 40. Répartition des circonstances d'exposition selon les molécules.....	76
Figure 41. Répartition de la gravité des cas selon la circonstance d'exposition. ....	77
Figure 42. Répartition des cas présentant des signes neurologiques par molécule impliquée. ....	78

Figure 43. Répartition des cas présentant des signes neurologiques par gravité.....	79
Figure 44. Répartition des cas présentant des signes neurologiques selon l'âge. ...	79
Figure 45. Répartition des cas de dépression respiratoire selon la molécule impliquée. .....	80
Figure 46. Répartition des cas de dépression respiratoire selon l'âge.....	81
Figure 47. Répartition des administrations de naloxone selon la tranche d'âge. ....	81
Figure 48. Répartition des cas avec administration de la naloxone selon la molécule impliquée. ....	82
Figure 49. Répartition des cas avec administration de la naloxone selon la circonstance de l'exposition. ....	83
Figure 50. Évolution finale des cas.....	84
Figure 51. Boîte de Nyxoid® (66). ....	95
Figure 52. Boîte de Prenoxad® (68).....	96
Figure 53. Évolution des commandes de naloxone selon la spécialité pharmaceutique entre 2021 et 2024.....	97
Figure 54. Disponibilité de la naloxone destinée à une administration à domicile en Europe (72).....	98
Figure 55. Échelle ORT (75).....	99
Figure 56. Échelle POMI (76). ....	100
Figure 57. Proposition de protocole de prévention des surdosages en opioïdes....	103
Figure 58. Proposition de protocole d'intervention d'urgence en cas de surdosage aux opioïdes .....	104

## Liste des tables

Tableau 1. Dose équianalgésiques adaptée à l'étude Gomes et al. (12). .....	52
Tableau 2. Doses seuils d'opioïdes justifiant une surveillance hospitalière chez l'enfant de moins de 6 ans. ....	53

# Sommaire

Avertissement.....	11
Remerciements .....	12
Sigles.....	16
Liste des figures .....	17
Liste des tables.....	20
Sommaire .....	21
Introduction.....	26
Partie 1 : Épidémiologie des opioïdes .....	28
1 État des lieux des usages thérapeutiques.....	28
1.1 Les antalgiques .....	28
1.1.1 Les opioïdes forts.....	29
1.1.1.1 France .....	29
1.1.1.2 Hauts-de-France .....	31
1.1.2 Les opioïdes faibles .....	31
1.1.2.1 France .....	31
1.1.2.2 Hauts-de-France .....	32
1.2 Les TSO .....	33
1.2.1 France.....	33
1.2.2 Hauts-de-France .....	36
2 État des lieux des mésusages.....	36
2.1 Les opioïdes faibles et forts.....	36
2.2 Les TSO .....	39
3 État des lieux des usages récréatifs.....	39
3.1 France .....	39
3.2 Hauts-de-France.....	39
3.3 Union européenne.....	40
3.4 Les nouveaux opioïdes de synthèse .....	41

3.4.1	Les fentanylloïdes.....	41
3.4.2	Les nitazènes.....	41
3.4.3	Évolution de la consommation des nouveaux opioïdes de synthèse ....	42
4	La France est-elle menacée par une crise des opioïdes ? .....	43
4.1	Morbidité et mortalité en France.....	43
4.2	Mortalité en Europe .....	46
4.3	Mortalité aux États-Unis d'Amérique .....	47
4.4	Des signaux d'alerte appelant à la vigilance.....	47
	Partie 2 : Intoxication aiguë aux opioïdes .....	49
1	Mécanisme d'action.....	49
2	Toxicologie des opioïdes .....	50
2.1	Toxidrome opioïde.....	50
2.1.1	Dépression respiratoire.....	50
2.1.2	Troubles de la conscience .....	50
2.1.3	Myosis.....	50
2.2	Autres symptômes.....	51
2.3	Doses toxiques.....	51
2.4	Spécificité du tramadol .....	53
2.4.1	Syndrome sérotoninergique.....	53
2.4.2	Crises convulsives .....	54
2.4.3	Troubles métaboliques.....	54
2.4.3.1	La natrémie .....	54
2.4.3.2	La glycémie .....	54
2.4.4	Cardiotoxicité .....	55
2.5	Susceptibilité pharmacogénétique.....	55
3	Prise en charge en milieu hospitalier.....	55
3.1	Posologie adulte.....	56
3.2	Posologie pédiatrique .....	56

3.3	Effets indésirables .....	57
3.4	Cas particulier de la buprénorphine.....	57
3.5	Tramadol et utilisation de la naloxone .....	58
3.6	Évolution clinique et surveillance.....	58
Partie 3 : Intoxications aux opioïdes dans les Hauts-de-France : caractéristiques des cas enregistrés au CAPTV de Lille .....		
1	Introduction.....	59
2	Matériels et méthodes .....	59
2.1	Type d'étude.....	59
2.2	Population d'étude.....	59
2.3	Source des données.....	60
2.4	Traitement et analyses des données.....	60
3	Résultats .....	60
3.1	Population d'étude.....	60
3.2	Caractéristiques générales des cas.....	61
3.2.1	Évolution annuelle des cas d'intoxication enregistrés .....	61
3.2.2	Répartition géographique.....	62
3.2.3	Lieux de prise en charge.....	63
3.2.4	Imputabilité des cas .....	63
3.3	Caractéristiques démographiques.....	64
3.3.1	Âge .....	64
3.3.2	Répartition par sexe .....	66
3.4	Molécules impliquées .....	66
3.5	Gravité.....	70
3.6	Circonstances d'exposition .....	73
3.7	Signes cliniques .....	78
3.7.1	Signes neurologiques .....	78

3.7.2	Signes respiratoires .....	80
3.8	Utilisation de la naloxone.....	81
3.9	Évolution finale .....	84
4	Discussion .....	85
4.1	Évolution annuelle .....	85
4.2	Disparités départementales du nombre de cas .....	85
4.3	Caractéristiques des patients .....	86
4.4	Gravité et molécules impliquées.....	86
4.5	Signes cliniques et utilisation de la naloxone .....	90
4.6	Évolution finale .....	91
5	Forces de l'étude.....	92
5.1	Standardisation des données cliniques .....	92
5.2	Valeur ajoutée de l'étude.....	92
6	Les limites de l'étude.....	92
6.1	Nature rétrospective .....	92
6.2	Biais de sous-déclaration .....	93
6.3	Polyintoxications et imputabilité.....	93
6.4	Durée de l'étude .....	93
Partie 4 : Perspectives et rôle du pharmacien d'officine dans l'usage de la naloxone .....		94
1	La naloxone en kits prêts à l'emploi disponible en France .....	94
1.1	Nyxoid®.....	95
1.1.1	Posologie et mode d'administration .....	96
1.2	Prenoxad® .....	96
1.2.1	Posologie et mode d'administration .....	96
2	État des lieux de l'utilisation de la naloxone en kits prêts à l'emploi.....	97
2.1	France .....	97

2.2	Union européenne.....	98
2.3	États-Unis d'Amérique.....	98
3	Repérage de situations à risque de surdosage .....	99
3.1	Trouble de l'usage.....	99
3.2	Échelles de repérage du mésusage .....	99
3.2.1	Échelle Opioid Risk Tool (ORT).....	99
3.2.2	Échelle POMI.....	100
4	Les freins et leviers à la dispensation de la naloxone .....	101
5	Proposition d'un protocole de repérage de mésusage et prise en charge des surdosages aux opioïdes en officine .....	102
	Conclusion.....	105
	Références .....	107

## Introduction

Les opioïdes occupent une place centrale dans l'arsenal thérapeutique de la prise en charge de la douleur, tout en constituant un enjeu majeur de santé publique en raison de leur potentiel de mésusage, de dépendance et de toxicité. Utilisés depuis plusieurs décennies à des fins médicales, les opioïdes ont vu leur diffusion s'élargir au cours des dernières années, tant dans les indications antalgiques que dans le traitement des troubles liés à l'usage d'opioïdes (1). Parallèlement, l'émergence de nouveaux opioïdes de synthèse, caractérisés par une puissance pharmacologique élevée, a profondément modifié les profils de consommation et les risques associés (2).

Les intoxications aiguës aux opioïdes représentent l'une des manifestations les plus graves de ces usages, constituant une cause majeure de morbidité et de mortalité évitable. Elles se traduisent classiquement par une dépression respiratoire pouvant engager rapidement le pronostic vital, et sont fréquemment associées à des contextes de polyconsommation, de mésusage médicamenteux ou de consommation de substances illicites (3). À l'échelle internationale, ces intoxications s'inscrivent dans un contexte de crise des opioïdes, particulièrement marquée en Amérique du Nord, où l'augmentation exponentielle des surdosages a mis en évidence les limites des stratégies de prescription et de prévention mises en œuvre (1).

En France, bien que la situation reste différente de celle observée aux États-Unis, les données épidémiologiques récentes mettent en évidence une augmentation de la consommation d'antalgiques opioïdes, de la mortalité associée, accompagnée d'une évolution des profils d'intoxication. Celle-ci concerne à la fois les opioïdes prescrits, les traitements de substitution aux opiacés (TSO) et, plus récemment, les nouveaux opioïdes de synthèse. Les intoxications aiguës aux opioïdes constituent ainsi un indicateur sensible des usages à risque et des dynamiques émergentes, nécessitant une surveillance renforcée et une adaptation continue des stratégies de prise en charge (1,2,4,5).

Dans ce contexte, cette thèse a pour objectif d'analyser les intoxications aiguës aux opioïdes signalées au Centre Antipoison et de Toxicovigilance (CAPTV) des Hauts-de-France afin d'approfondir la compréhension de ce phénomène. Elle permettra également d'identifier des pistes d'amélioration pour la prévention et de proposer un protocole de prise en charge par le pharmacien d'officine en cas de patient présentant des symptômes d'intoxication aux opioïdes.

# Partie 1 : Épidémiologie des opioïdes

Cette section a pour objectif de fournir un aperçu complet de l'épidémiologie des opioïdes en s'appuyant sur deux sources principales :

1. Les données de la littérature scientifique, qui englobent la consommation d'opioïdes, qu'elles soient liées à des prescriptions médicales ou des situations de toxicomanie.
2. Les données de délivrance d'opioïdes en officine de ville de 2014 à 2023, obtenues à partir de la base OpenMedic (plateforme issue du Système National des Données de Santé).

## 1 État des lieux des usages thérapeutiques

### 1.1 Les antalgiques

En France, bien que les antalgiques non opioïdes demeurent majoritairement prescrits, les antalgiques opioïdes occupent une place significative dans la prise en charge de la douleur. En 2024, on estime que 12 millions de Français ont reçu une prescription d'antalgique opioïde, soit 22% de la consommation d'antalgique (1).

Les opioïdes faibles, comme la codéine et le tramadol, sont les plus prescrits. Néanmoins, entre 2010 et 2023, le rapport du Sénat fait état d'une baisse de 35% des dispensations d'opioïdes faibles et d'une augmentation de 59% des dispensations d'opioïdes forts en ville et à l'hôpital (1).

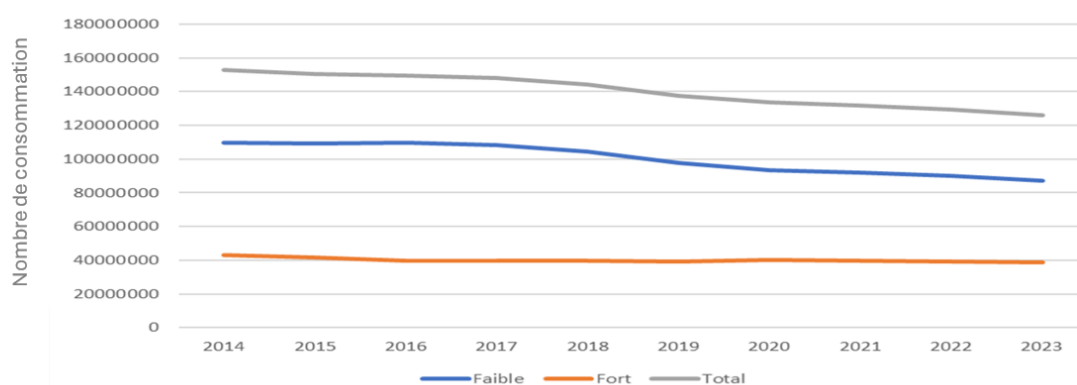


Figure 1. Consommation des médicaments opioïdes en France, en ville (6).

La base OpenMedic montre également une diminution des délivrances en officine de ville (Figure 1). Elle peut s'expliquer par l'entrée en vigueur d'une réglementation de prescription et de délivrance plus stricte en réponse aux mésusages préoccupants des médicaments opioïdes. Depuis 2017, tous les opioïdes sont soumis à une prescription médicale obligatoire. La durée de prescription est limitée à vingt-huit jours pour les opioïdes forts et à douze semaines pour la codéine et le tramadol (1).

### **1.1.1 Les opioïdes forts**

Dans le cadre de la prise en charge de la douleur, plusieurs spécialités contenant des opioïdes disposent d'une autorisation de mise sur le marché en France. Parmi elles, certaines sont classées comme stupéfiants, aussi appelés opioïdes forts, par exemple : le fentanyl (Durogésic®), l'oxycodone (Oxynorm®), le sulfate de morphine (Actiskenan®, Skenan®).

Le programme Antalgiques, Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées (ASOS) réalise depuis 2001 une enquête annuelle portant sur l'utilisation des opioïdes forts dans un cadre thérapeutique. Il analyse notamment la population exposée aux opioïdes forts ainsi que les modalités de prescription (7).

#### **1.1.1.1 France**

Le sulfate de morphine (Actiskenan® et Skenan®) est l'opioïde fort majoritairement prescrit. Il représente 35,7% des prescriptions d'opioïdes, devant l'oxycodone (31,5%) et le fentanyl (26,2%) (8).

L'enquête ASOS montre également que les prescriptions d'antalgiques opioïdes forts se font majoritairement en ville. Environ 80% des prescripteurs sont des médecins libéraux, principalement des médecins généralistes tandis que 19,7% sont des prescripteurs hospitaliers (8).

Les opioïdes forts sont majoritairement prescrits dans le contexte de douleurs chroniques, représentant 60,5% des cas. Parmi ces prescriptions, 21,3% correspondent à l'initiation d'un nouveau traitement, tandis que 37,1% concernent des thérapeutiques instaurées depuis plus d'un an. L'âge médian est de 67,6 ans et 35,2% des patients ont plus de 75 ans (8).

Selon l'enquête ASOS et les données d'OpenMedic, les femmes consomment plus d'antalgiques opioïdes que les hommes (6,8) (Figure 2).

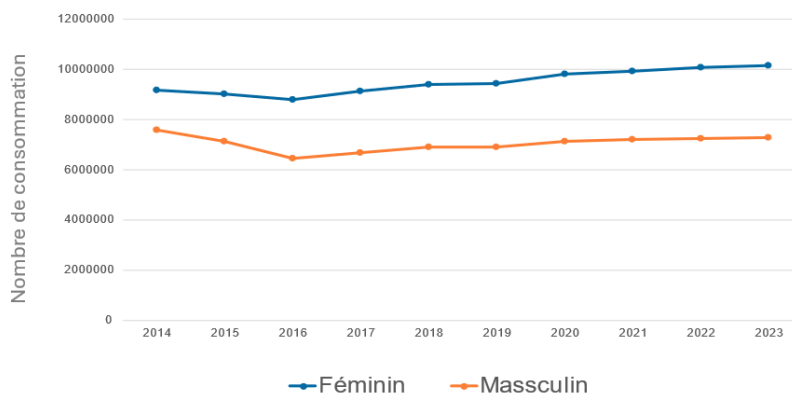


Figure 2. Nombre de boîtes d'opioïdes forts délivrées en ville de 2013 à 2024 (6).

Le résumé de l'enquête ASOS de 2021 met l'accent sur l'évolution des prescriptions d'antalgique stupéfiant en fonction des spécialités pharmaceutiques existantes (Figure 3) (7).

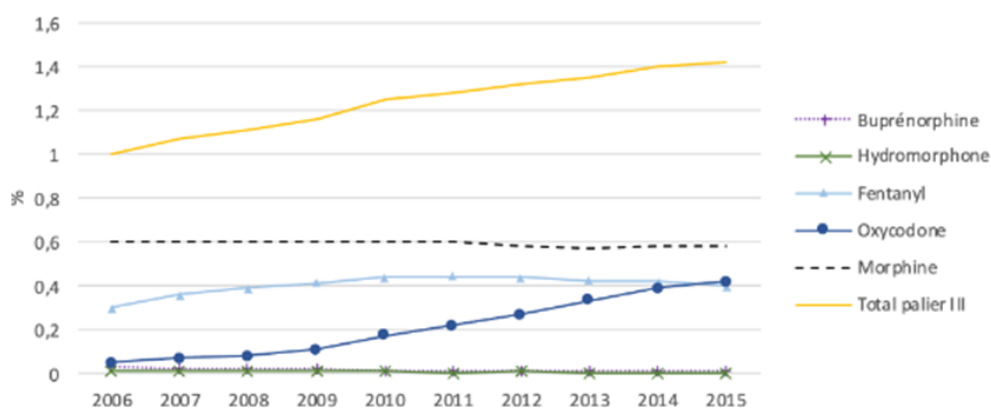


Figure 3. Prévalence de prescription des antalgiques stupéfiants (7).

On constate une augmentation progressive des prescriptions d'oxycodone de 2006 à 2015 jusqu'à atteindre une utilisation comparable à celle du fentanyl.

Ce phénomène résulte de l'extension des indications de l'oxycodone consécutive à la modification de son autorisation de mise sur le marché en 2010, incluant désormais les douleurs chroniques non cancéreuses. Dès lors, l'oxycodone a pu être prescrite pour les douleurs rhumatologiques et neuropathiques (7).

Entre 2006 et 2015, les prescriptions de fentanyl demeurent globalement stables. L'enquête ASOS met toutefois en évidence un taux de prescriptions non conformes supérieur à 30% pour le fentanyl transmuqueux, principalement parce qu'elles ne respectent pas son indication.

En effet, ce traitement est réservé aux épisodes douloureux paroxystiques chez des patients atteints de douleurs cancéreuses chroniques déjà traités par un opioïde à

action prolongée. Or, il est également prescrit pour des douleurs aiguës ou neuropathiques, sans association à un opioïde à action prolongée (7).

### 1.1.1.2 Hauts-de-France

Les délivrances enregistrées dans la base OpenMedic pour la région des Hauts-de-France (Figure 4) montrent que le sulfate de morphine est l'opioïde fort majoritairement délivré, avec une nette tendance à la hausse depuis 2019. L'oxycodone est plus délivrée que le fentanyl depuis 2014 et ses délivrances restent stables de 2014 à 2023.

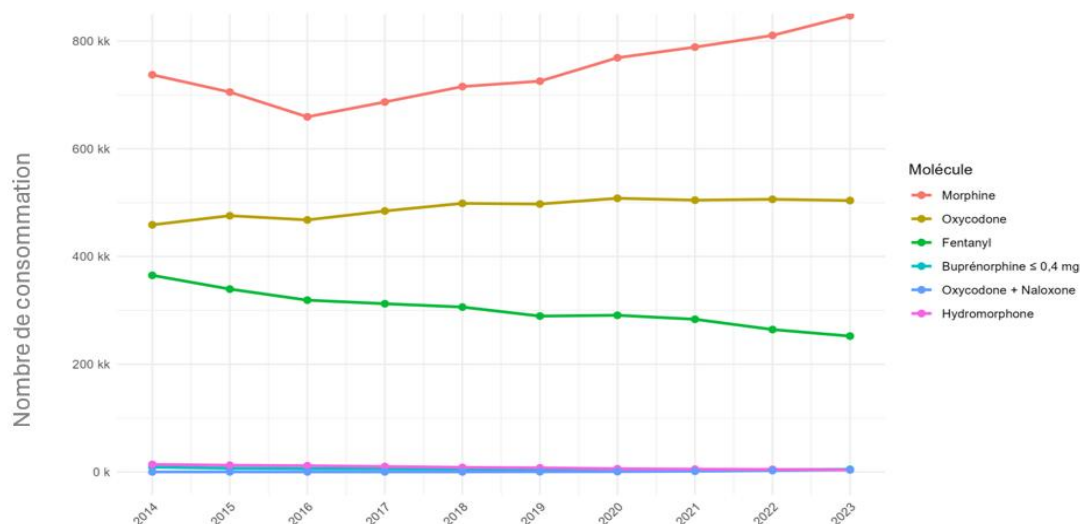


Figure 4. Délivrances d'opioïdes forts en ville dans les Hauts-de-France (6).

### 1.1.2 Les opioïdes faibles

Comme évoqué, les opioïdes faibles sont les antalgiques opioïdes les plus prescrits en médecine de ville (1).

#### 1.1.2.1 France

D'après le rapport du Sénat, en ce qui concerne les opioïdes faibles, le tramadol est l'opioïde faible le plus dispensé en établissement hospitalier et la codéine est l'opioïde faible le plus délivré en ville, comme l'illustre la Figure 5 (1).

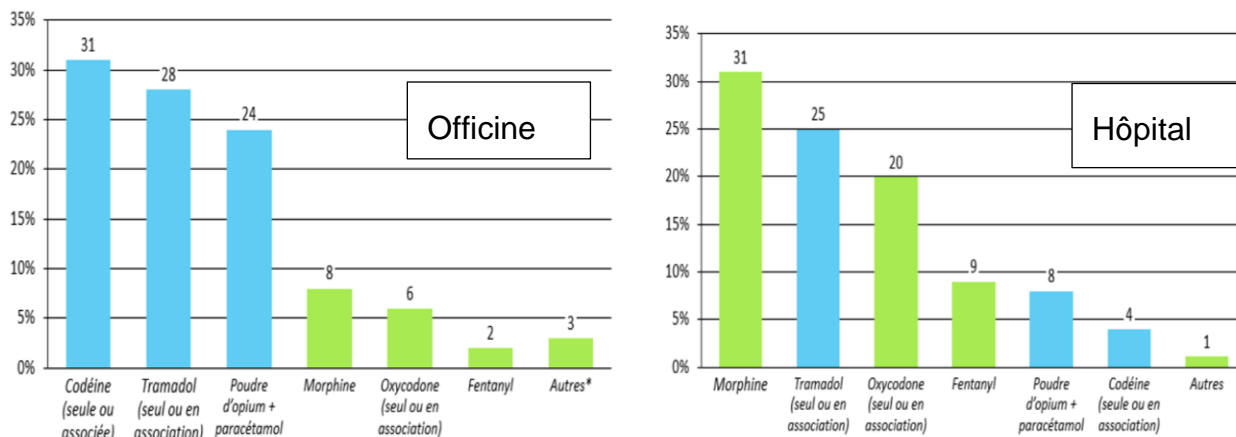


Figure 5. Antalgiques opioïdes les plus délivrés en officine (gauche) et en établissements hospitaliers (droite) (1).

À l'instar des opioïdes forts, les médecins généralistes sont les principaux prescripteurs (1) et les femmes consomment plus d'opioïdes faibles que les hommes, comme l'illustre la Figure 6 (6).

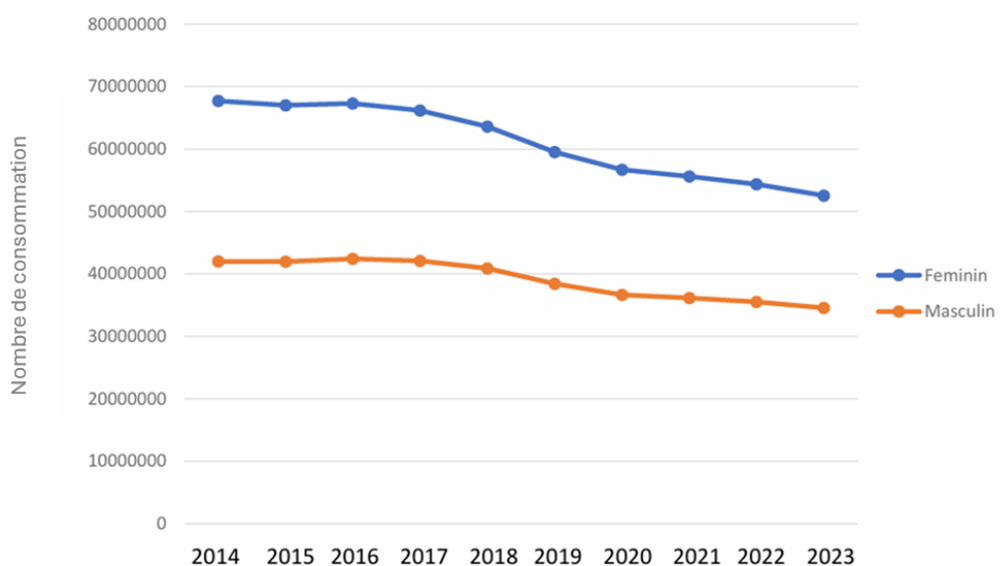


Figure 6. Répartition homme/femme de la consommation d'opioïdes faibles en ville en France (6).

### 1.1.2.2 Hauts-de-France

À l'échelle régionale, les tendances observées reflètent celles rapportées au niveau national dans le rapport du Sénat (1). En ville, la codéine est devenue l'opioïde faible le plus délivré depuis 2021. Le tramadol prédominait auparavant. Les délivrances de médicaments contenant de la poudre d'opium sont stables (Figure 7).

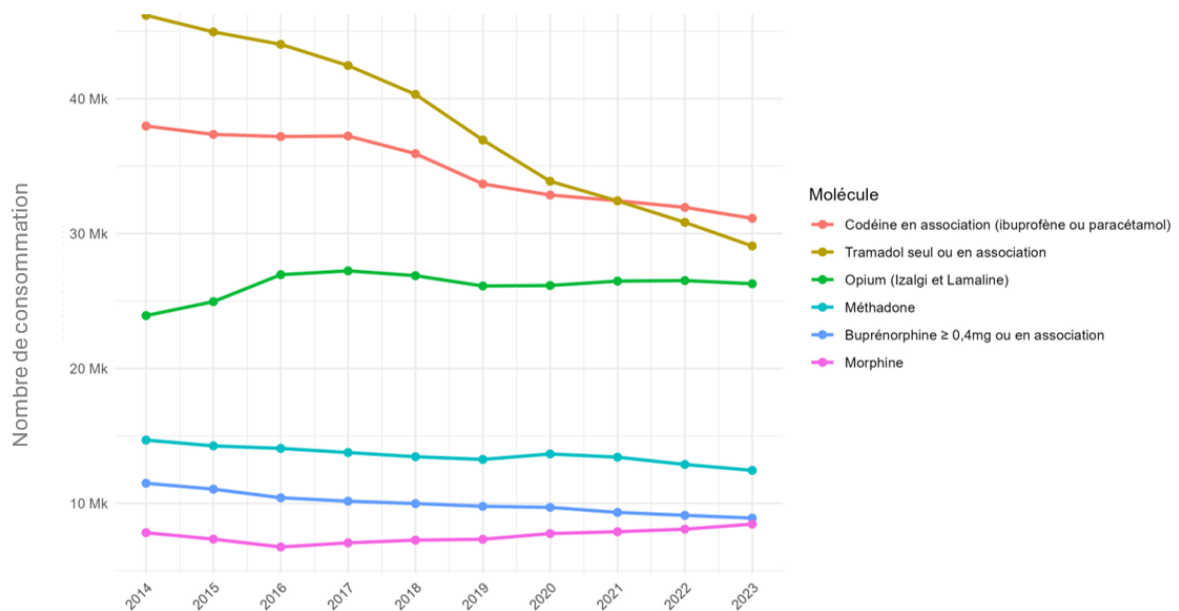


Figure 7. Délivrances d'opioïdes faibles en ville dans les Hauts-de-France (6).

## 1.2 Les TSO

Les TSO sont indiqués dans la prise en charge de la pharmacodépendance majeure aux opioïdes. En France, les trois spécialités actuellement autorisées sur le marché sont la buprénorphine à haut dosage (Subutex® et ses génériques), la buprénorphine en association avec de la naloxone (Suboxone®) et la méthadone (9).

L'Observatoire Français des Drogues et des Tendances addictives (OFDT) publie chaque année un bilan concernant les traitements par agonistes opioïdes en France. Ces bilans annuels permettent de suivre l'évolution des traitements au fil des années. Le plus récent a été publié en décembre 2025 (10).

### 1.2.1 France

Selon l'OFDT, 154 331 personnes ont bénéficié d'une prescription de TSO en ville en 2024. La buprénorphine à haut dosage constituait la majorité des prescriptions, à 52,8%, tandis que la méthadone concernait 46,8% des bénéficiaires. Les délivrances de buprénorphine à haut dosage associées à la naloxone demeuraient marginales (Figure 8) (10).

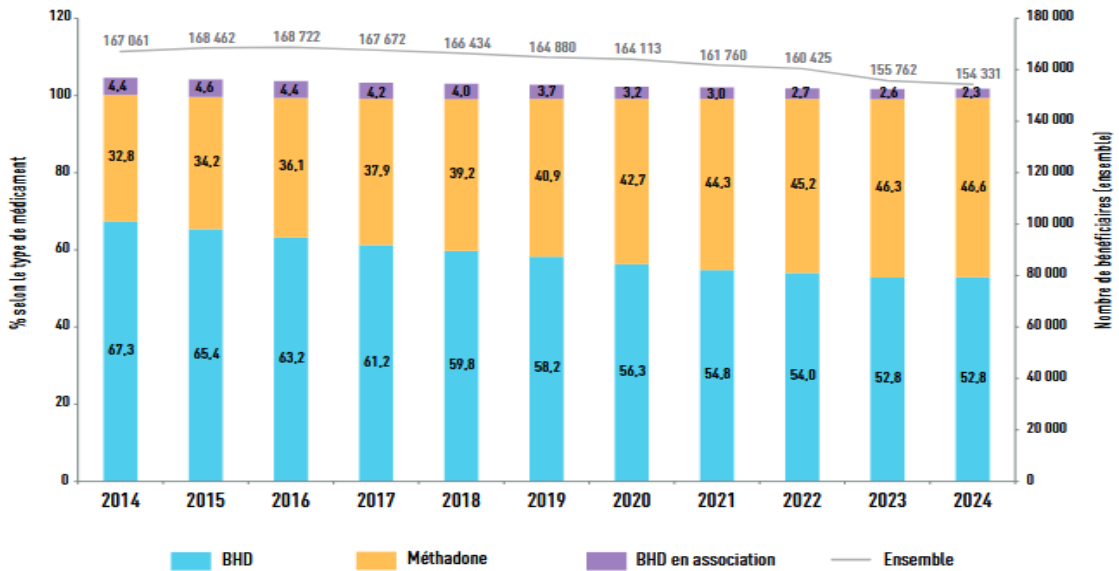


Figure 8. Évolution du nombre de bénéficiaires ayant eu au moins un remboursement de TSO en ville, de 2014 à 2024 (10).

On observe une légère diminution des bénéficiaires de TSO en ville depuis 2017, pouvant s'expliquer par une diminution des personnes entrant dans les soins. Les délivrances de buprénorphine à haut dosage diminuent depuis 2014 tandis que celles de la méthadone augmentent (10).

À l'instar des traitements antalgiques, les médecins généralistes constituent les principaux prescripteurs de TSO. Ils sont à l'origine de 90,4% des prescriptions selon le rapport du Sénat (1).

Les bénéficiaires de TSO étaient majoritairement des hommes (76%) (10).

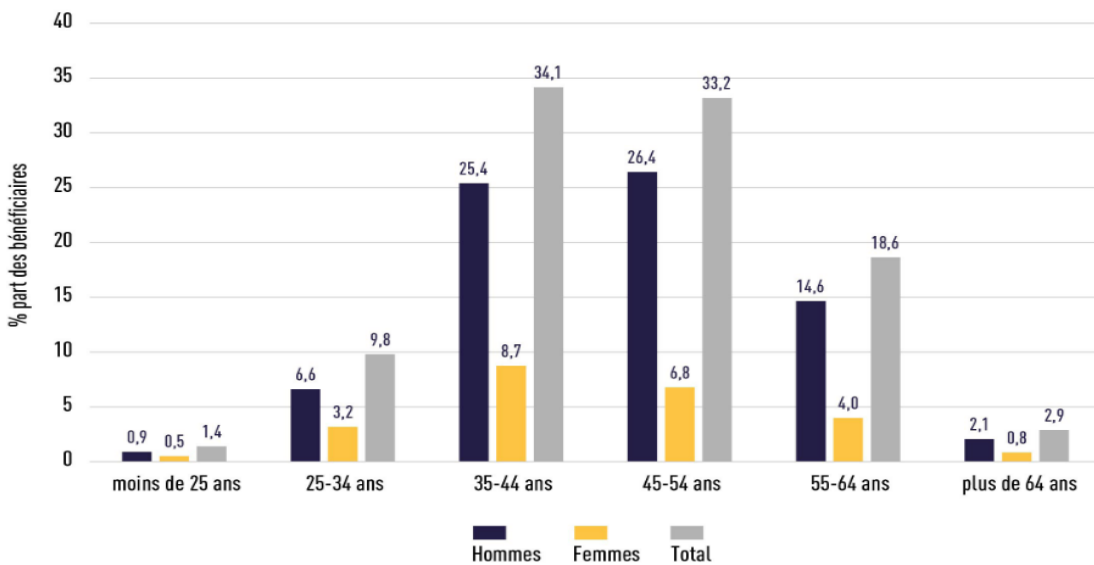


Figure 9. Répartition par tranche d'âge et sexe des bénéficiaires de TSO en 2024 (10).

Les bénéficiaires sont majoritairement des personnes âgées de 35 à 54 ans (Figure 9) avec une moyenne d'âge de  $46,2 \pm 10,4$  ans. Cet âge moyen augmente depuis 2011 (+9,4 ans) (9), traduisant un vieillissement des patients traités par TSO (10).

La France fait partie des dix pays européens dont la couverture en traitements de substitution aux opioïdes dépasse 50%. Bien que la couverture soit estimée à 87%, l'accès aux soins reste inégal sur le territoire français, comme l'illustre la Figure 10. Certains usagers d'héroïne ou d'autres opioïdes qui souhaitent bénéficier d'un TSO rencontrent encore des difficultés pour y accéder (9,11).

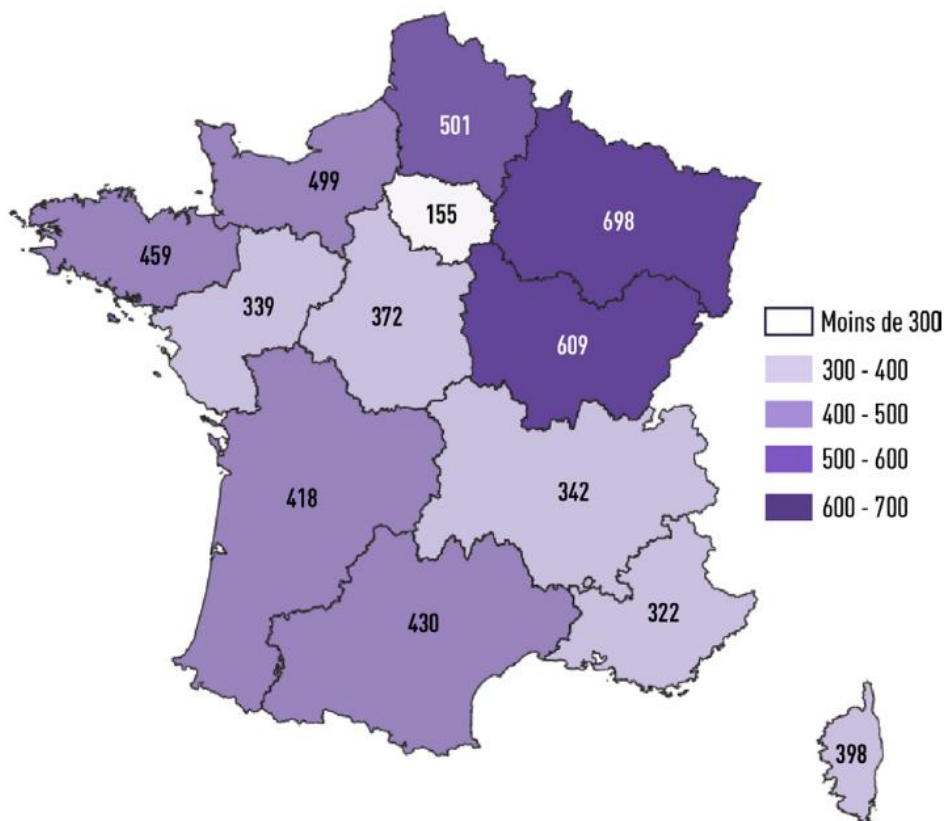


Figure 10. Nombre de bénéficiaires de TSO en ville pour 100 000 habitants âgés de 15 à 64 ans, 2024 (10).

La situation demeure contrastée selon les territoires. Le Grand Est et la Bourgogne-Franche-Comté ont les niveaux les plus élevés, avec plus de 600 bénéficiaires pour 100 000 habitants. À l'inverse, l'Île-de-France enregistre la part la plus faible avec 155 bénéficiaires pour 100 000 habitants. Les Hauts-de-France se situent à un niveau élevé avec environ 500 bénéficiaires pour 100 000 habitants (10).

## 1.2.2 Hauts-de-France

Il existe des disparités au sein de la région, comme l'illustre la Figure 11 (10).

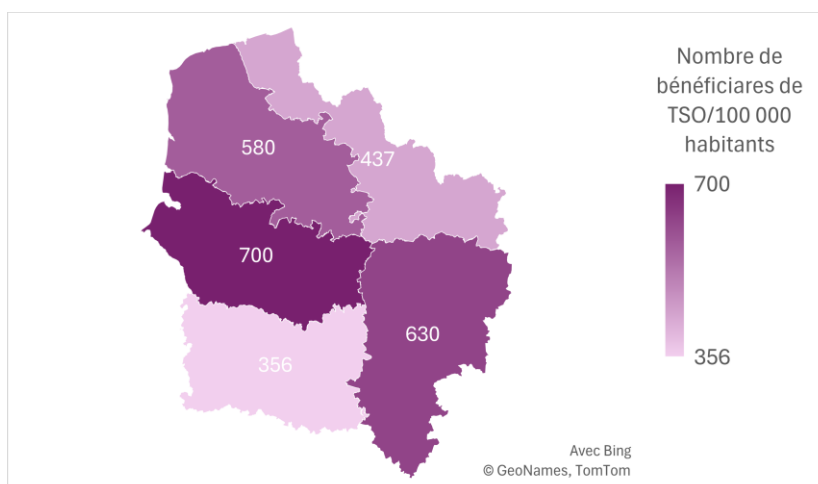


Figure 11. Nombre de bénéficiaires de TSO en ville pour 100 000 habitants âgés de 15 à 64 ans dans les Hauts-de-France en 2024 (10).

La Somme compte 700 bénéficiaires de TSO pour 100 000 habitants, suivie de l'Aisne, du Pas-de-Calais, du Nord et de l'Oise (10).

## 2 État des lieux des mésusages

Le mésusage se définit par un comportement d'utilisation inapproprié du médicament, en dehors des conditions de son autorisation de mise sur le marché. Le mésusage peut évoluer vers une addiction s'il est prolongé (12).

### 2.1 Les opioïdes faibles et forts

Une étude française publiée en 2022 par Laporte *et al.* (13) permet de décrire le profil des patients pouvant présenter un usage abusif d'antalgiques opioïdes. Selon les critères retenus dans l'étude, 20,6% des patients sont concernés. Dans ce groupe :

- 63% sont des femmes,
- L'âge moyen est de 46,9 ans,
- Sur le plan professionnel : 45,2% sont actifs, 38,7% sont en situation de handicap, 9,7% sont inactifs et 6,5% sont retraités,
- Parmi les catégories socioprofessionnelles renseignées : 80% sont employés, 16,7% sont indépendants et 3,3% sont cadres (13).

Le programme OSIAP (Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus Possible) est un dispositif national de surveillance déployé par les centres d'addictovigilance. Ce système repose sur la collecte, par les pharmaciens d'officine, des ordonnances suspectes d'abus ou de détournement. Il permet d'identifier les médicaments les plus concernés, de suivre l'évolution de leur mésusage et de détecter l'émergence de nouveaux comportements de détournement.

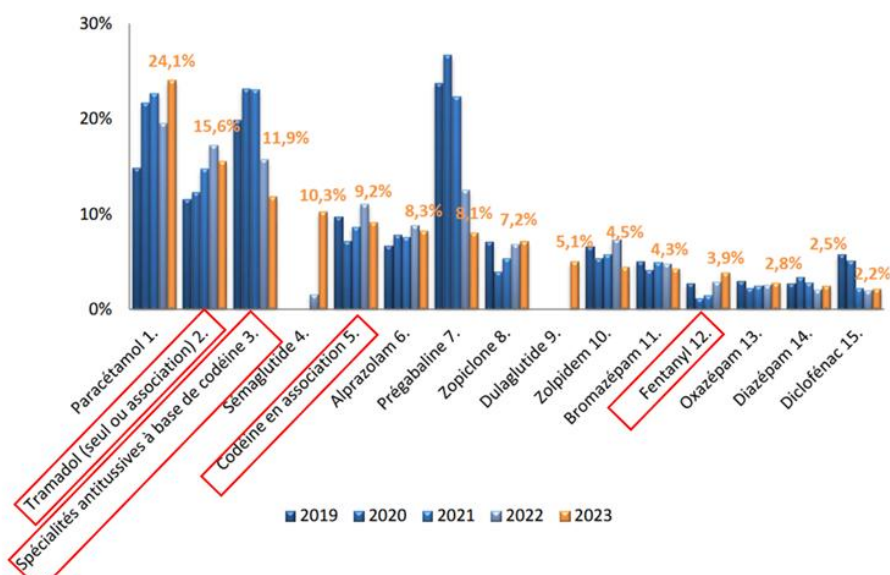


Figure 12. Médicaments les plus fréquemment cités dans le cadre du dispositif OSIAP, évolution entre 2019 et 2023 (14).

En 2023, quatre opioïdes figuraient parmi les quinze médicaments les plus fréquemment identifiés. Le tramadol, seul ou en association, occupe la deuxième position des médicaments les plus cités (Figure 12) (14).

Les spécialités antitussives à base de codéine occupaient la troisième position des médicaments les plus fréquemment cités. Cette catégorie est largement représentée par l'Euphon®. On observe que les formes sirops sont davantage rapportées que la codéine en comprimé. Cette tendance pourrait s'expliquer, au moins en partie, par la pratique du « purple drank », mélange associant des sirops à base de codéine, des antihistaminiques et des sodas (14,15).

Le fentanyl, bien que cité dans une proportion plus faible que les molécules précédemment mentionnées (3,9%), se distingue néanmoins par une augmentation notable depuis 2020 (14).

Il est pertinent de mettre en lien le rapport OSIAP avec le programme OPPIDUM (Observations des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) qui est mené auprès des patients dépendants pris en charge dans des structures spécialisées en addictologie (16).

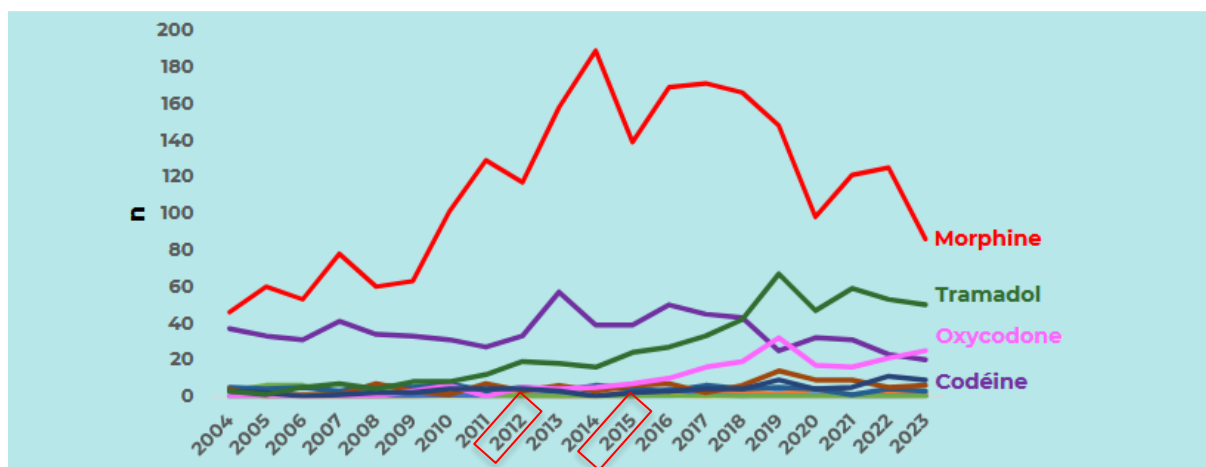


Figure 13. Nombre de patients présentant un abus en fonction des molécules, OPPIDUM 2023 (16).

Bien que la morphine demeure majoritaire en termes de nombre de cas de dépendance, elle amorce un déclin significatif depuis 2015 (Figure 13). Cette régression s'accompagne de l'émergence préoccupante de l'oxycodone et du tramadol.

L'émergence d'abus pour l'oxycodone s'explique par l'augmentation de ses prescriptions depuis 2006 (7).

Les cas de dépendance du tramadol augmentent à partir de 2012 (Figure 13). Cette évolution coïncide avec la hausse des prescriptions observée après le retrait du dextropropoxyphène en 2011. Selon un rapport de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé publié en 2013, ce retrait s'est accompagné d'une augmentation de 67% des prescriptions de tramadol associé au paracétamol et de 47% des prescriptions de tramadol seul (17).

Selon le programme OPPIDUM 2023, de plus en plus de patients déclarent le tramadol comme premier produit ayant entraîné la dépendance (16).

## 2.2 Les TSO

L'élargissement de l'accès aux TSO, ainsi que le recul du marché de l'héroïne consécutif à la décision d'interdire la culture du pavot à opium en Afghanistan en 2023 (18), s'accompagnent d'un mésusage croissant des TSO, se traduisant par des pratiques de troc et de revente sur le marché noir. En 2023, l'OFDT confirme la persistance d'un marché de rue, en particulier pour le Subutex®. Souvent utilisée comme support de transaction, la méthadone est également proposée à la vente sur des comptes de trafiquants via les réseaux sociaux (9).

Les usagers de méthadone sont le plus souvent des polyconsommateurs, associant notamment alcool, cocaïne, crack et héroïne (16).

Par ailleurs, le bilan de l'OFDT souligne que le nomadisme médical et pharmaceutique constitue un indicateur de mésusage (9).

## 3 État des lieux des usages récréatifs

### 3.1 France

Selon le rapport de l'OFDT de 2023, l'héroïne est l'opioïde le plus consommé dans le cadre d'un usage récréatif (19) et sa consommation reste stable depuis 1992 (20). On estime que 850 000 personnes âgées de 11 à 75 ans ont déjà expérimenté de l'héroïne. Un expérimentateur se définit comme une personne ayant eu au moins un usage de la substance au cours de sa vie (18). Les hommes (3%) sont plus consommateurs d'héroïne que les femmes (1,1%). L'héroïne reste très peu consommée chez les jeunes adultes. Les personnes âgées de 35 à 44 ans représentent à la fois la plus forte proportion d'usagers et d'expérimentateurs (20).

### 3.2 Hauts-de-France

En 2023, la consommation d'héroïne était légèrement inférieure à la moyenne nationale dans la région. Elle atteint 1,7% des usages de produits psychoactifs chez les personnes âgées de 18 à 64 ans. Les hommes consomment plus d'héroïne que les femmes. En 2022, moins de 0,5% des jeunes de 17 ans de la région ont expérimenté l'héroïne. L'usage de cette drogue reste donc marginal chez les adolescents (21).

### 3.3 Union européenne

Le rapport de l'European Union Drugs Agency sur l'héroïne et les autres opioïdes présente la répartition par âge des usagers d'héroïne en Europe en 2013 et en 2023 (Figure 14) (22).

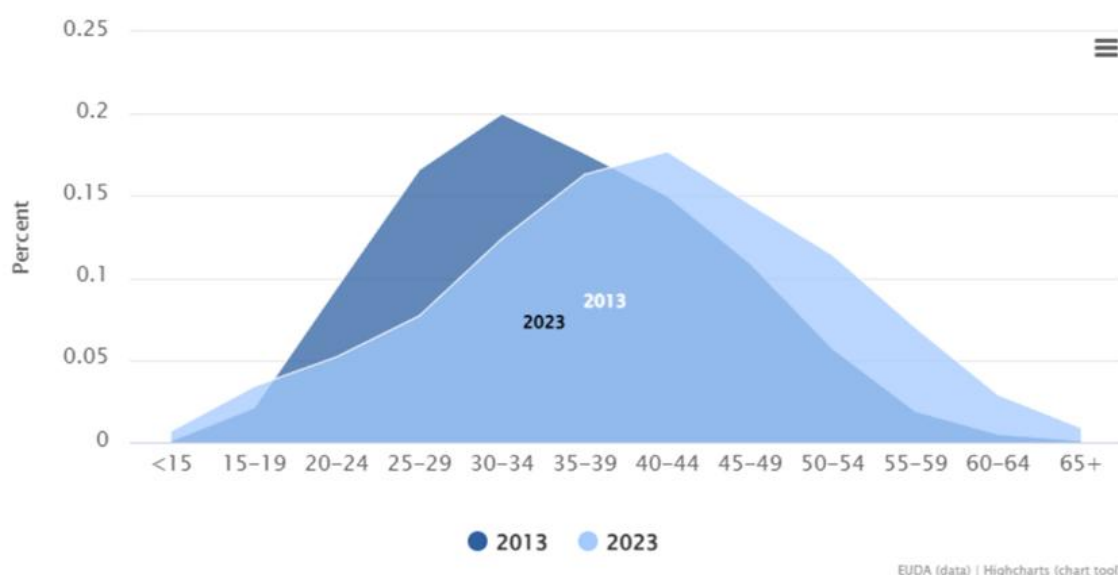


Figure 14. Répartition par âge des usagers dont l'héroïne était la drogue principale avant les soins, 2013 et 2023 (22).

En Europe, on observe une modification majeure de l'âge des usagers d'héroïne en 2013 et en 2023, marquée par un vieillissement de cette population et une diminution de la consommation chez les sujets les plus jeunes. Le pic de prévalence s'est déplacé de manière significative vers des tranches d'âge supérieures. Alors qu'en 2013, les usagers âgés de 30 à 34 ans représentaient le groupe le plus important avec près de 20% des patients en traitement, cette proportion a chuté à environ 12% en 2023. Dans le même temps, la distribution s'est recentrée sur les usagers âgés de 40 à 44 ans, qui constituent le pic de la courbe en 2023. Ce glissement générationnel de dix ans témoigne du vieillissement d'une cohorte d'usagers installés dans une consommation chronique (22).

Parallèlement à cette évolution démographique, les modes d'administration de l'héroïne ont eux aussi connu des transformations notables (22) :

- L'injection a diminué, passant d'environ 50% en 2013 à 30% en 2023,
- L'inhalation de fumée a considérablement augmenté, passant de 30% à près de 50% sur la même période, devenant la voie d'administration la plus courante.

## **3.4 Les nouveaux opioïdes de synthèse**

Les nitazènes et la plupart des fentanylloïdes appartiennent à la famille des nouveaux opioïdes de synthèse qui eux-mêmes appartiennent à la famille des nouveaux produits de synthèse (2).

### **3.4.1 Les fentanylloïdes**

Le rapport de l'OFDT de 2021 « États des lieux sur le fentanyl et les fentanylloïdes en France » révèle l'identification de 34 fentanylloïdes en Europe dont 10 en France en 2019 (2).

Bien que les experts s'accordent à dire que les fentanylloïdes sont présents de manière marginale en Europe, l'émergence de cas, notamment en France, reste préoccupante (2). Les fentanylloïdes sont actuellement responsables de la quatrième vague de la crise des opioïdes aux États-Unis (1). L'OFDT rapporte également une hausse des recherches d'informations relatives à la consommation de fentanylloïdes sur les forums d'utilisateurs. Cet accroissement fait suite à la vente illicite par le biais des plateformes en ligne qui existe depuis 2017 (2).

### **3.4.2 Les nitazènes**

Les nitazènes ont été synthétisés pour la première fois dans les années 1950. Oubliés pendant plusieurs décennies, ils réémergent en 2019. Depuis 2023, sept centres d'addictovigilance rapportent la présence de nitazènes sur le territoire français, avec neuf signalements documentés. En Occitanie, un cluster impliquant de l'isotonitazène a été identifié chez des utilisateurs ayant acheté ce qu'ils pensaient être de l'héroïne « chinoise » au printemps 2023. À La Réunion et Mayotte, entre juin 2023 et janvier 2024, vingt cas impliquant vraisemblablement du protonitazène ont entraîné plusieurs hospitalisations en réanimation (23).

Les nitazènes occupent une place de plus en plus importante sur le marché des drogues illicites. En 2023, les quantités de poudre détectées ont triplé par rapport à 2022 en Europe (24).

### 3.4.3 Évolution de la consommation des nouveaux opioïdes de synthèse

Le rapport de l'European Union Drugs Agency sur les nouvelles substances psychoactives permet de connaître le signalement pour la première fois des nouveaux opioïdes de synthèse et de suivre leur évolution de 2009 à 2024 (Figure 15) (24).

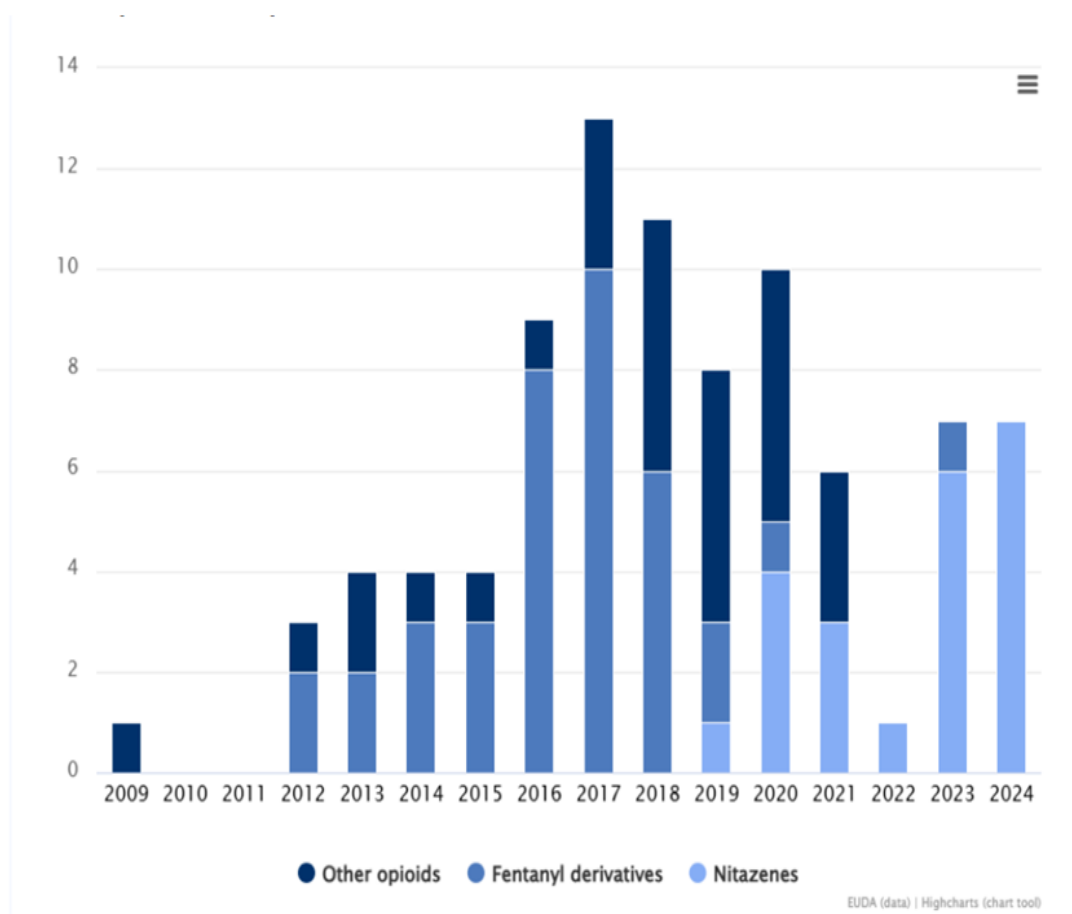


Figure 15. Nombre de nouveaux opioïdes signalés pour la première fois au système d'alerte précoce européen, 2009 à 2024 (24).

Au cours de la dernière décennie, la dynamique s'est inversée. De 2012 à 2018, les nouveaux opioïdes signalés étaient majoritairement des dérivés du fentanyl, avec un pic en 2017. Les signalements de nitazènes n'ont cessé de progresser depuis 2019 (24).

## **4 La France est-elle menacée par une crise des opioïdes ?**

Les données épidémiologiques permettent de conclure que la consommation d'opioïdes forts, les situations de mésusage et de dépendance sont en hausse. Ces signaux d'alerte sont comparables à ceux des différentes vagues de la crise des opioïdes aux États-Unis. Cependant, bien que ces signaux deviennent préoccupants, la France n'atteint pas l'ampleur de la crise américaine.

### **4.1 Morbidité et mortalité en France**

D'après le réseau national d'Organisation de la Surveillance Coordonnée des Urgences, les hospitalisations après un passage aux urgences pour trouble de l'usage des opioïdes ont atteint 15 966 cas entre 2010 et 2018, soit en moyenne 78,4 hospitalisations pour 10 000 visites. La proportion des patients hospitalisés après un passage aux urgences pour un trouble de l'usage des opioïdes est passée de 41,9% à 48,8%, entre 2010 et 2018 (25).

En ce sens, le rapport du Sénat confirme la morbidité liée à la consommation des antalgiques opioïdes. Le nombre d'hospitalisations liées à la consommation d'antalgiques opioïdes sur prescriptions médicales a augmenté de 167% entre 2000 et 2017 (1).

Les bénéficiaires des TSO constituent une population particulièrement concernée par les hospitalisations. En 2024, 23,5% des bénéficiaires de TSO ont été hospitalisés au moins une fois en médecine, chirurgie et obstétrique, contre 17,8% en population générale. Parmi eux, 3% ont présenté un trouble de l'usage des opioïdes. Moins de 1% des bénéficiaires hospitalisés l'ont été pour une intoxication aux opioïdes, dont plus de la moitié pour une intoxication par méthadone (10).

L'enquête des Décès Toxiques par Antalgiques (DTA) identifie les molécules impliquées et suit leur évolution en France. Elle exclut les décès liés à un abus ou survenus dans un contexte de toxicomanie (5).

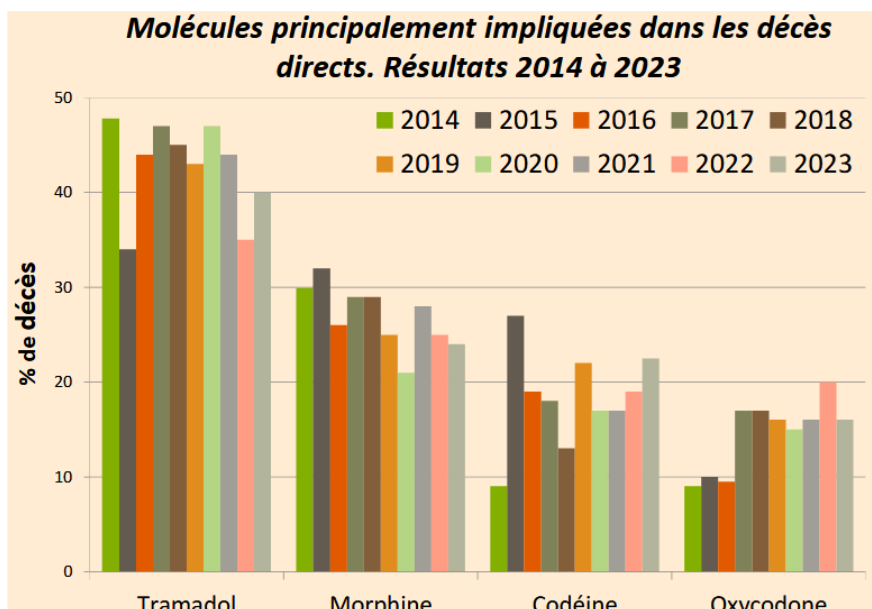


Figure 16. Molécules principalement impliquées dans les décès directs (5).

Selon l'enquête DTA de 2023 (Figure 16), les quatre principales molécules impliquées dans les décès liés aux antalgiques sont toutes des opioïdes. Le tramadol demeure la première cause de décès, représentant environ 40% des décès liés aux antalgiques, dont un tiers dans un contexte suicidaire (5).

La morphine occupe la deuxième place avec 24% des décès, suivie de la codéine (23%) et de l'oxycodone (16%). On observe toutefois que l'incidence des décès liés à l'oxycodone a presque doublé (5).

Le fentanyl était impliqué dans environ 5% des décès recensés par l'enquête DTA de 2023 (5) contre 3% des décès en 2022 (26).

Le sexe-ratio (homme/femme) est de 0,7. Ce ratio témoigne d'une surmortalité féminine dans les décès liés aux antalgiques. L'âge médian est de 50 ans, avec des extrêmes allant de 3 à 96 ans (5).

De manière complémentaire à l'enquête DTA, il est pertinent de s'intéresser aux données de l'enquête des Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances (DRAMES). Contrairement à l'enquête DTA, l'enquête DRAMES exclut les décès par suicide, les intoxications accidentelles et inclut les décès où la drogue est la cause indirecte (chute, noyades, etc.), ceux liés à la dépendance, l'abus et les troubles de l'usage

L'âge médian de l'enquête DRAMES est de 39 ans, avec des valeurs extrêmes allant de 16 à 72 ans. Les décès concernaient majoritairement les hommes (80%). On note que dans 68% des cas, il y a des antécédents d'abus ou de dépendance. Le stade d'abus, documenté dans 36,7% des cas, révèle une consommation intermittente ou permanente chez 77,5% des sujets, tandis que 8% bénéficiaient d'un traitement de substitution (4).

La Figure 17 ci-dessous, issue de l'enquête DRAMES de 2023, présente le pourcentage de décès liés aux stupéfiants depuis 2017 (4).

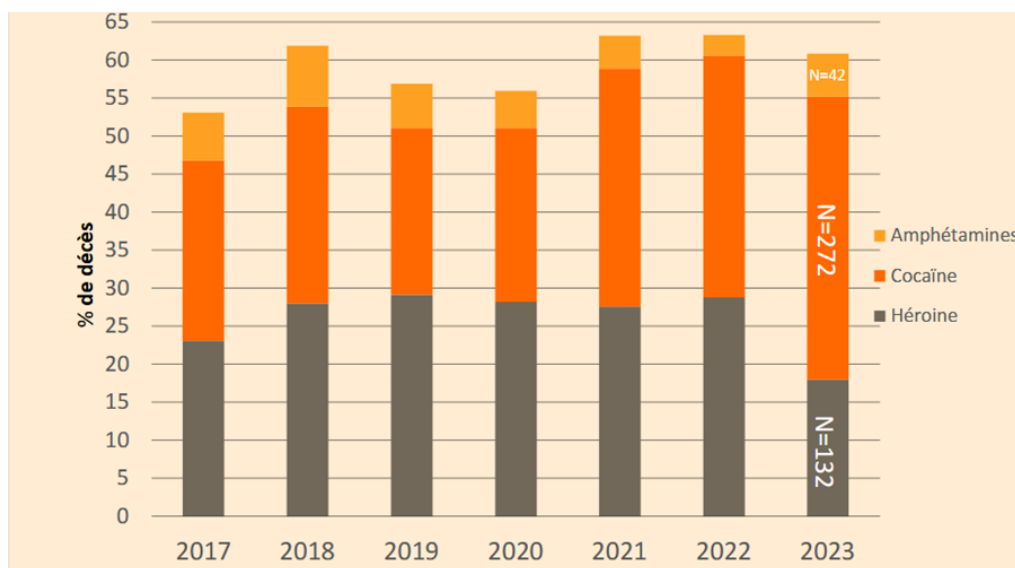


Figure 17. Pourcentage de décès pour les stupéfiants illégaux de 2017 à 2023 (4).

Bien que l'héroïne occupe une place de plus en plus marginale dans les pratiques de consommation au profit d'autres drogues, elle demeure impliquée dans 18% des décès en 2023 (4).

Les TSO sont impliqués dans la moitié des décès, toutes substances confondues, avec 291 décès impliquant la méthadone et 70 décès impliquant la buprénorphine en 2023 (10).

Par ailleurs, l'association méthadone-cocaïne constitue la combinaison la plus fréquemment retrouvée dans les décès impliquant au moins deux substances (4).

Selon l'enquête DRAMES de 2023, le nombre de décès liés à des opioïdes licites tend à diminuer significativement. La morphine est l'opioïde licite responsable du plus grand nombre de décès suivie du tramadol puis du fentanyl (4).

L'année 2023 marque également l'émergence des premiers cas de décès impliquant les nitazènes, avec 7 décès recensés en France (4).

## 4.2 Mortalité en Europe

Le rapport de l'European Union Drugs Agency concernant les décès liés à l'usage des drogues permet de situer la France par rapport aux autres pays d'Europe (Figure 18).

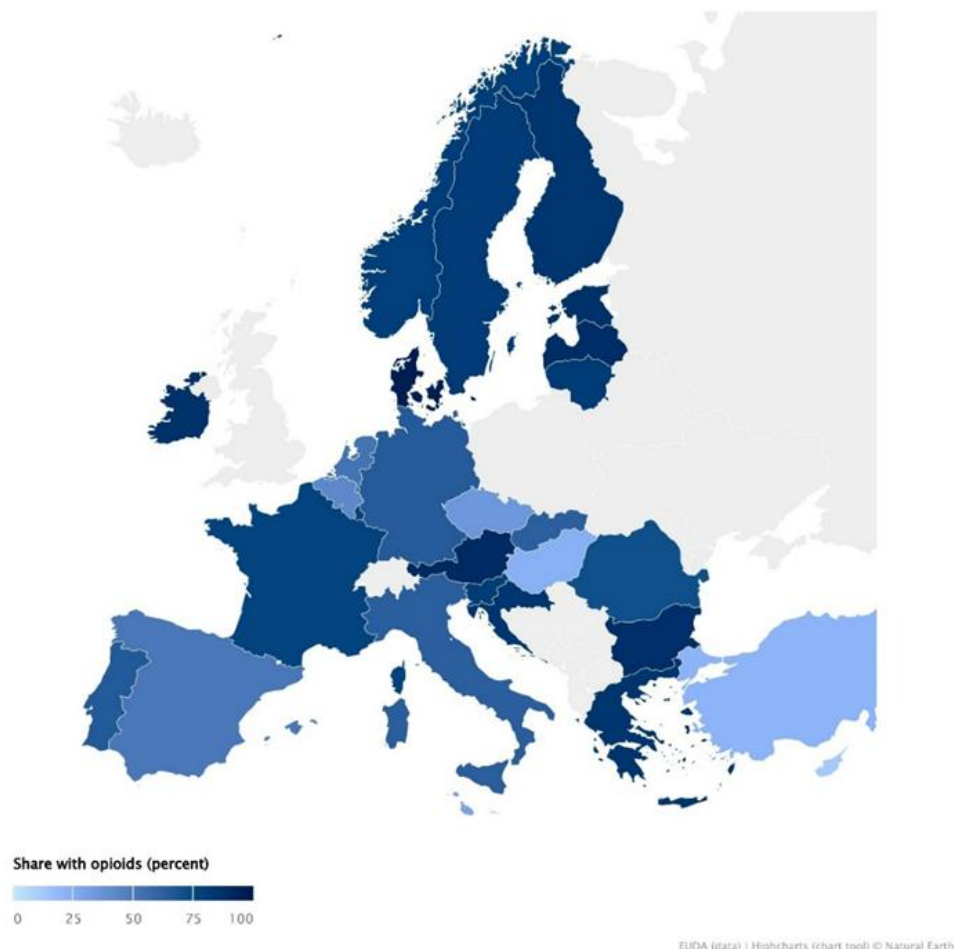


Figure 18. Proportion des décès impliquant les opioïdes en 2023 (27).

En 2023, les opioïdes comptaient le plus grand nombre de décès liés à la drogue. Ils étaient impliqués dans sept cas sur dix de surdose mortelle. L'héroïne est responsable d'environ 1600 décès et près d'un décès sur quatre impliquait la méthadone (27).

La morphine, l'oxycodone et le fentanyl ont été retrouvés respectivement dans 25%, 20% et 4% des décès enregistrés en 2022 dans le registre des décès liés à l'usage détourné de médicaments (27).

Le fentanyl et ses dérivés sont impliqués dans 153 décès en 2023, l'Allemagne étant le pays qui enregistre le plus grand nombre de décès (27).

### 4.3 Mortalité aux États-Unis d'Amérique

La crise des opioïdes dure depuis 25 ans aux États-Unis d'Amérique et a déjà entraîné environ 800 000 décès avec un pic de 120 000 morts en 2022 (1).

Plusieurs facteurs contribuent à cette crise :

1. Dans les années 1990, la prise en charge de la douleur a occupé une place croissante. Cette évolution a favorisé une augmentation des prescriptions d'opioïdes.
2. Dans le même temps, l'industrie pharmaceutique a déployé des stratégies commerciales agressives en minimisant les risques de dépendance. Elles visaient directement les médecins et encourageaient la prescription (1).
3. Dans ce contexte, le non-respect des conditions de prescription a favorisé l'installation d'une dépendance chez une part importante des personnes exposées aux opioïdes. La prise de conscience de l'ampleur de la crise a conduit les pouvoirs publics à durcir rapidement les modalités de prescription, entraînant une baisse d'environ 45% des délivrances entre 2011 et 2019. Une partie des personnes dépendantes s'est alors tournée vers le marché noir, dominé par l'héroïne. Une forte augmentation des décès par overdose d'héroïne a alors été observée durant cette période (1).
4. La mortalité a ensuite continué à progresser avec l'essor des fentanylloïdes et d'autres opioïdes de synthèse. En quelques années, le fentanyl est devenu la première cause de mortalité chez les personnes âgées de 18 à 49 ans aux États-Unis. Il était responsable d'environ 75% des overdoses et de 75 000 décès en 2023 (1).

### 4.4 Des signaux d'alerte appelant à la vigilance

L'interdiction de la culture du pavot à opium en Afghanistan en 2023 a entraîné une diminution majeure de la production mondiale d'opium, estimée à 74%. Bien qu'une augmentation de la production en Asie du Sud-Est soit anticipée, celle-ci apparaît insuffisante pour compenser intégralement cette baisse. Ce contexte international pourrait favoriser une recomposition des marchés, marquée par une diversification de l'offre et une place accrue des nouveaux opioïdes de synthèse sur le marché européen (18,28).

En France, les données issues de la littérature scientifique et de la base OpenMedic mettent en évidence une progression de la consommation d'antalgiques opioïdes. Parallèlement, l'émergence de nouveaux opioïdes de synthèse s'accompagne d'une augmentation des situations de dépendance, de mésusage, et de la mortalité associée. Bien que l'usage de l'héroïne soit devenu marginal depuis plusieurs années, elle demeure impliquée dans un nombre non négligeable de décès par surdosage.

À ce jour, la situation française ne présente toutefois pas les caractéristiques d'une crise des opioïdes comparable à celle observée aux États-Unis d'Amérique. Néanmoins, l'existence de signaux d'alerte justifie une vigilance soutenue de la part des autorités sanitaires. Le renforcement des stratégies de prévention, de surveillance épidémiologique et d'accompagnement des usages apparaît indispensable afin de prévenir l'émergence d'une dynamique de crise et de limiter les conséquences sanitaires, sociales et économiques associées aux opioïdes.

## Partie 2 : Intoxication aiguë aux opioïdes

Comme le montre l'épidémiologie, l'incidence des intoxications aux opioïdes reste préoccupante en France. Cette partie a pour objectif de décrire les manifestations cliniques typiques afin de mieux comprendre l'intoxication aiguë, les traitements disponibles et les modalités actuelles de prise en charge sur le territoire français.

### 1 Mécanisme d'action

Il existe plusieurs sous-types de récepteurs opioïdes mais les trois principaux sont les récepteurs  $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$ . Ces récepteurs font partie de la famille des récepteurs membranaires couplés aux protéines G. La liaison des agonistes opioïdes à ces récepteurs inhibe l'adénylate cyclase et diminue la concentration en adénosine monophosphate cyclique, entraîne une hyperpolarisation par ouverture des canaux potassiques et empêche l'entrée du calcium au niveau neuronal par fermeture des canaux calciques. L'excitabilité neuronale et la libération de neurotransmetteurs sont réduites (3).

La Figure 19 ci-dessous présente les différents effets des opioïdes au niveau central et périphérique par action agoniste sur les récepteurs  $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$  ou par d'autres mécanismes comme l'action sur les muscles lisses, sur les récepteurs dopaminergiques  $D_2$  de la Chemoreceptor Trigger Zone (CTZ) et la libération d'histamine (3).

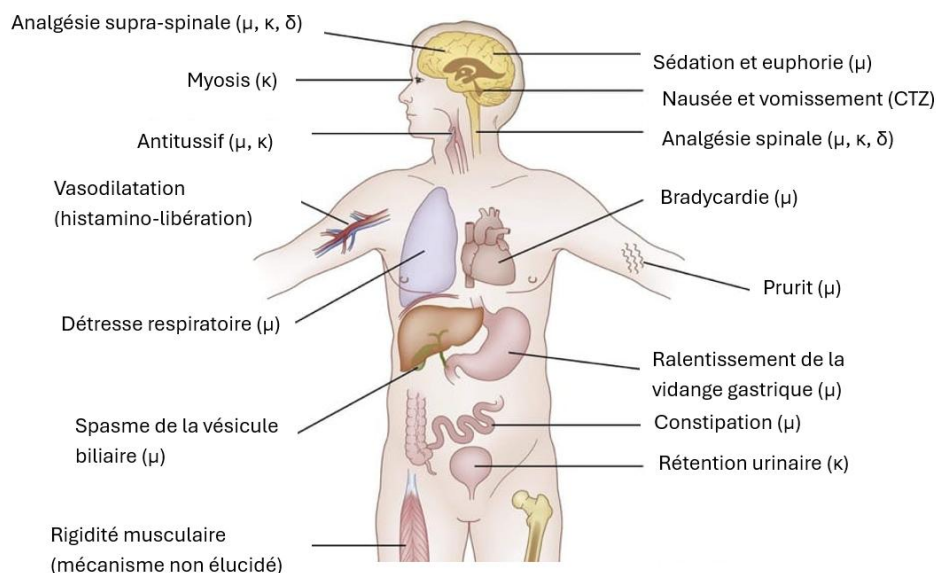


Figure 19. Effets des opioïdes (3,29).

## 2 Toxicologie des opioïdes

### 2.1 Toxidrome opioïde

Les intoxications aiguës aux opioïdes se manifestent par une triade pathognomonique correspondant au toxidrome des opioïdes, aussi appelé syndrome opiacé ou syndrome morphinomimétique : dépression respiratoire, dépression du système nerveux central (sédation ou coma), myosis (30).

#### 2.1.1 Dépression respiratoire

La dépression respiratoire est caractérisée par une bradypnée définie par une fréquence respiratoire inférieure à 12 cycles par minute chez l'adulte. On peut également observer une respiration périodique de Cheyne-Stockes voire une apnée centrale. La dépression respiratoire peut se compliquer d'une leucoencéphalopathie toxico-hypoxique (36)

Les opioïdes provoquent une diminution de la pression artérielle en oxygène et une augmentation de la pression artérielle en dioxyde de carbone à l'origine d'une acidose respiratoire (31,32).

#### 2.1.2 Troubles de la conscience

Les opioïdes provoquent une dépression du système nerveux central, se manifestant par une sédation et une somnolence pouvant aller jusqu'au coma calme, hypotonique et hyporéflexique (31,32).

#### 2.1.3 Myosis

Par stimulation des neurones parasympathiques pupillo-constricteurs (3), les opioïdes peuvent provoquer un myosis serré bilatéral, dit « en tête d'épingle » (Figure 20) (31).



*Figure 20. Myosis serré « en tête d'épingle » (33).*

## 2.2 Autres symptômes

### Cardiovasculaires :

- Bradycardie (3),
- Troubles de la repolarisation, allongement de l'intervalle QT pouvant entraîner des torsades de pointe (en particulier pour la méthadone et le tramadol) (3,34,35),
- Vasodilatation entraînant une hypotension artérielle (3).

### Neurologiques :

- Convulsions (3)
- Syndrome sérotoninergique : des cas ont été rapportés avec la buprénorphine, le dextrométhorphan, le fentanyl, la méthadone, l'oxycodone et le tramadol (34).

### Respiratoires :

- Bronchoconstriction (37),
- Syndrome de détresse respiratoire aiguë pouvant survenir lors d'un sevrage brutal des opioïdes induit par l'administration de naloxone (3).

### Digestifs :

- Constipation (3),
- Nausées (37),
- Vomissements (37).

## 2.3 Doses toxiques

Les revues de la littérature sur les intoxications aiguës aux opioïdes ne permettent pas de statuer précisément sur un seuil unique de dose en dessous duquel le risque de surdosage est éliminé (3,38). Cela s'explique par la variabilité individuelle de la réponse aux opioïdes qui dépend de l'âge, du poids, de l'état de santé, de la tolérance développée liée à un usage chronique et des facteurs génétiques (39).

Néanmoins, certains auteurs proposent des doses toxiques pour certains opioïdes. Selon l'étude de Spiller *et al.* (40), la dose minimale de tramadol chez l'adulte ayant entraîné des convulsions, une tachycardie, une hypertension artérielle ou une agitation est de 500 mg. La dose minimale ayant entraîné un coma et une dépression respiratoire est de 800 mg.

La publication de l'European Union Drugs Agency définit la dose létale du fentanyl à 2 mg (41).

L'étude de Gomes *et al.* (42) montre que les doses d'opioïdes excédant l'équivalent de 200 mg de morphine orale par jour sont liées à un risque plus élevé de décès. En se basant sur la table de conversion des opioïdes en équivalent morphine présentée par le Réseau de Prévention des Addictions (Tableau 1), nous pouvons estimer une dose totale d'opioïde en équivalent morphine pouvant atteindre un seuil préoccupant (12).

Tableau 1. Doses équianalgésiques adaptée à l'étude Gomes *et al.* (12).

	Équivalences (mg)	Rapport	Seuil (mg)
Morphine orale	10	1	200
Morphine intraveineuse	3,3	3	66,7
Morphine sous-cutanée	5	2	100
Codéine	60	1/6	1200
Tramadol	50	1/5	1000
Oxycodone	5	2	100
Hydromorphone	1,33	7,5	26,7
Méthadone	1	10	20
Buprénorphine	0,33	30	6,67
Fentanyl transdermique	25µg/60 mg	Environ 160	Environ 1,25

En complément de ces études, plusieurs auteurs proposent des doses seuils au-delà desquels une surveillance hospitalière est recommandée chez les enfants de moins de 6 ans (Tableau 2) (43,44).

*Tableau 2. Doses seuils d'opioïdes justifiant une surveillance hospitalière chez l'enfant de moins de 6 ans.*

Opioïde incriminé	Dose seuil nécessitant une surveillance hospitalière
<b>Codéine</b>	2 mg/kg (44) ≥ 5mg/kg (43)
<b>Fentanyl</b>	Toute exposition (43)
<b>Hydrocodone</b>	≥ 0,42 mg/kg (43)
<b>Hydromorphone</b>	≥ 0,31 mg/kg (43)
<b>Méthadone</b>	Toute exposition (43) 4 mg/kg (44)
<b>Morphine</b>	≥ 2,5 mg/kg (43)
<b>Oxycodone</b>	≥ 0,42 mg/kg (43)
<b>Tramadol</b>	≥ 4,8 mg/kg (78)

Concernant la dose toxique pédiatrique de tramadol, l'étude de Stassinis *et al.* (78) a révélé que, bien que 95,7 % des cas impliquant une dose supérieure ou égale à 4,8 mg/kg n'aient entraîné aucun effet ou seulement des effets mineurs, un cas de convulsion a été rapporté à cette dose.

## 2.4 Spécificité du tramadol

Le tramadol est un dérivé synthétique dont la toxicité repose sur ses effets opioïdes, noradrénergiques et sérotoninergiques (3).

### 2.4.1 Syndrome sérotoninergique

En raison de son mécanisme d'action, une intoxication au tramadol, ou son association à dose thérapeutique avec des médicaments qui inhibent la recapture de la sérotonine, peut provoquer un syndrome sérotoninergique (30).

Le syndrome sérotoninergique se caractérise principalement par les symptômes suivants (45) :

- Agitation, confusion, délire,
- Hyperactivité du système nerveux autonome : diarrhée, hyperthermie, hypersudation, tachycardie, vomissements,
- Hyperactivité musculaire : convulsions, hyperréflexie, myoclonie, tremblement.

## **2.4.2 Crises convulsives**

Des crises convulsives ont été décrites lors de l'utilisation de tramadol et seraient liées à plusieurs hypothèses (46) :

1. L'inhibition de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine,
2. L'abaissement du seuil épileptogène par inhibition des récepteurs GABA-A à des doses élevées de tramadol.

## **2.4.3 Troubles métaboliques**

### **2.4.3.1 La natrémie**

Une hyponatrémie peut survenir lors de l'utilisation de tramadol, le plus souvent dans le cadre d'un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique. La physiopathologie de ce syndrome repose sur l'inhibition de la recapture de la noradrénaline et surtout sur l'augmentation de la libération de la sérotonine induite par le tramadol (47).

Cette complication reste rare et a été rapportée principalement chez des patients âgés, avec une normalisation de la natrémie après l'arrêt du tramadol et une restriction hydrique. Une surveillance de la natrémie est recommandée en cas de troubles neurologiques (47).

### **2.4.3.2 La glycémie**

Selon le Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance, certaines études mettent en évidence une fréquence significativement plus élevée d'hypoglycémies associées au tramadol comparativement à l'ensemble des autres opioïdes (48).

Les mécanismes proposés pour expliquer la survenue d'hypoglycémies associent la stimulation des récepteurs opioïdes  $\mu$ , ainsi que l'inhibition de la recapture de la sérotonine et un effet impliquant les récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate). Ainsi, une hypoglycémie inexplicite survenant quelques jours après le début du traitement par tramadol doit faire évoquer son imputabilité (48).

#### **2.4.4 Cardiotoxicité**

Les mécanismes impliqués dans la cardiotoxicité du tramadol restent discutés (30). Elle peut s'expliquer par une diminution de la contractibilité cardiaque (30).

Un choc cardiogénique par effet stabilisant de membrane peut survenir à dose toxique nécessitant une assistance circulatoire périphérique (30).

Par ailleurs, ses propriétés sérotoninergiques pourraient contribuer aux troubles de la repolarisation, notamment via le blocage des canaux potassiques. Enfin, ses effets noradrénergiques, avec stimulation des récepteurs alpha-2 adrénergiques, favoriseraient une vasoconstriction et donc une augmentation de la pression artérielle (49).

### **2.5 Susceptibilité pharmacogénétique**

La codéine, l'oxycodone et le tramadol sont des prodrogues transformées en métabolites actifs par le cytochrome CYP2D6 sujet à un polymorphisme génétique modifiant fortement son activité qui se distingue par quatre profils (50) :

- Les métaboliseurs « lents » : activité faible voire absente du CYP2D6,
- Les métaboliseurs « intermédiaires » : activité ralentie du CYP2D6,
- Les métaboliseurs « normaux » : activité normale du CYP2D6,
- Les métaboliseurs « ultrarapides » : les plus à risque lors d'une intoxication aux opioïdes.

## **3 Prise en charge en milieu hospitalier**

La prise en charge des intoxications aux opioïdes repose sur l'administration de la naloxone et d'une oxygénothérapie. Dans le cadre de cette thèse, nous décrirons uniquement l'utilisation de la naloxone qui est l'antidote spécifique des intoxications aux opioïdes.

La naloxone est un antagoniste pur, spécifique et compétitif des récepteurs aux opioïdes capable de contrer les effets toxiques des opioïdes sur le système nerveux et la respiration (31,51).

La naloxone est présente sous forme d'ampoule de 0,4 mg dans 1 mL (51) et son administration se fait préférentiellement par voie intraveineuse (3). Si la voie intraveineuse n'est pas possible, les voies intramusculaire ou sous-cutanée sont envisageables (52).

### **3.1 Posologie adulte**

La posologie et les modalités d'administration de la naloxone diffèrent selon l'indication (52) :

#### **1. Le diagnostic différentiel des comas toxiques**

Selon le Résumé des Caractéristiques du Produit, dans le cadre du diagnostic différentiel des comas toxiques, il est recommandé d'administrer une ampoule de 0,4 mg/1 mL en intraveineuse, renouvelable trois fois à cinq minutes d'intervalle. En cas de persistance du coma, des réinjections à doses plus élevées peuvent être réalisées, jusqu'à une dose totale maximale de 10 mg. En l'absence de réponse à ces doses, une intoxication aux opioïdes est considérée comme peu probable (52).

#### **2. Le traitement des intoxications aux opioïdes**

En pratique, la Société de Réanimation de Langue Française recommande de réaliser dans un premier temps une titration en diluant une ampoule de naloxone soit 0,4 mg dans 10 mL de NaCl à 0,9%. Un millilitre de la dilution est administré par voie intraveineuse directe toutes les minutes jusqu'à l'obtention d'une fréquence respiratoire supérieure à 15 cycles par minute (53).

Ensuite, une perfusion en dose d'entretien sera réalisée en intraveineuse à la seringue électrique, avec un débit horaire correspondant à la moitié de la dose nécessaire au réveil, sans dépasser 10 mg sur 24 heures. Le débit de perfusion sera adapté à la réponse clinique souhaitée (53).

### **3.2 Posologie pédiatrique**

Selon la Société de Réanimation de la Langue Française, la posologie de la naloxone chez l'enfant est de 0,004 mg/kg en titration toutes les 3 minutes pour lever une sédation trop profonde sous opioïdes sans dépression respiratoire majeure (53).

Dans le cas d'une dépression respiratoire induite par opioïdes, la titration de naloxone sera de 0,01 mg/kg toutes les 3 minutes jusqu'à l'obtention d'une fréquence respiratoire supérieure au seuil d'alerte qui sont pour (53) :

- Les patients âgés de moins de 1 an : moins de 20 cycles respiratoires par minute,
- Les patients âgés de 1 à 5 ans : moins de 15 cycles respiratoires par minute,
- Les patients âgés de plus de 5 ans : moins de 10 cycles respiratoires par minute.

### **3.3 Effets indésirables**

La naloxone est généralement très bien tolérée chez les patients naïfs aux opioïdes. Cependant, l'administration de la naloxone peut provoquer des vomissements et expose les patients à un risque d'inhalation lorsque l'état de conscience n'est pas suffisamment rétabli et que les voies aériennes ne sont pas protégées (3).

Chez les patients ayant des antécédents cardiovasculaires, la naloxone doit être administrée avec précaution. La réversion brutale des effets hémodynamiques des opioïdes peut provoquer une hypertension artérielle et une tachycardie (52).

Un syndrome de sevrage aigu peut survenir si le patient a des antécédents de dépendance aux opioïdes (3).

### **3.4 Cas particulier de la buprénorphine**

La buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs  $\mu$  et un antagoniste des récepteurs  $\kappa$  des opioïdes à doses thérapeutiques. À forte dose, elle devient un antagoniste des récepteurs  $\mu$ , provoquant un effet plafond sur l'effet analgésique et sur la dépression respiratoire (30). De ce fait, l'efficacité de la réversion de la dépression respiratoire par la naloxone est difficilement prédictible (3).

Jusqu'à 10 mg de naloxone peuvent être nécessaires pour entraîner une réversion partielle et retardée. Cela s'explique par la forte affinité de la buprénorphine pour les récepteurs opioïdes  $\mu$ , qui rend difficile son déplacement par la naloxone au niveau de ces récepteurs (30).

### 3.5 Tramadol et utilisation de la naloxone

L'utilisation de la naloxone lors des intoxications au tramadol doit se faire de manière prudente, car il persiste une question non résolue sur la majoration du risque convulsif (54). Cependant, selon l'étude de Nakhaee *et al.* l'administration de naloxone ne semble pas augmenter la fréquence des crises convulsives (46).

Il est donc recommandé d'évaluer le rapport bénéfice/risque en tenant compte des facteurs de risque comme les antécédents de convulsions, le mésusage du tramadol, la polyintoxication (55).

### 3.6 Évolution clinique et surveillance

La naloxone a une durée d'action par voie intraveineuse de 20 à 30 minutes et une demi-vie plasmatique de 45 à 90 minutes (52).

Les durées d'action et les demi-vies des opioïdes étant plus longues que celle de la naloxone, une remorphinisation, induisant la réapparition d'une dépression neurologique et respiratoire, est possible après une administration de naloxone (3,51).

La durée de surveillance doit se faire jusqu'à ce que le risque de remorphinisation soit exclu. En général, la durée de surveillance dépend de (34,56) :

- L'examen clinique,
- L'opioïde incriminé : de sa demi-vie d'élimination, de sa forme galénique (libération immédiate ou prolongée),
- La dose supposée ingérée,
- La présence d'autres toxiques pouvant entraîner une dépression du système nerveux central,
- Des antécédents médicaux du patient.

Pour les patients admis avec une bradypnée ou une hypoxie sévère, il est recommandé que la surveillance hospitalière soit au moins de 24 heures car ils sont à risque de développer un syndrome de détresse respiratoire aiguë ou une leucoencéphalopathie post-hypoxique (3).

# **Partie 3 : Intoxications aux opioïdes dans les Hauts-de-France : caractéristiques des cas enregistrés au CAPTV de Lille**

## **1 Introduction**

Le Centre Antipoison et de Toxicovigilance (CAPTV) des Hauts-de-France est un service médical composé de professionnels de santé spécialisés en toxicologie clinique. Disponibles 24 h/24 et 7 j/7 au 0 800 59 59 59, ils aident au diagnostic, à la prise en charge et au traitement des intoxications par téléphone. Le CAPTV participe également à la vigilance sanitaire.

Cette étude propose une analyse rétrospective des intoxications liées aux opioïdes, en caractérisant les cas enregistrés par le CAPTV de Lille. L'objectif est de décrire le profil des patients, les molécules impliquées et les circonstances d'exposition afin de mieux comprendre les tendances régionales et d'orienter la prise en charge et la prévention.

## **2 Matériels et méthodes**

### **2.1 Type d'étude**

Nous avons mené une étude épidémiologique observationnelle, descriptive et rétrospective recensant les cas d'intoxication aux opioïdes dans les Hauts-de-France, sur une période de cinq ans, du 1<sup>er</sup> janvier 2020 au 31 décembre 2024, à partir de la base nationale du Système d'Information des Centres Antipoison (SICAP).

### **2.2 Population d'étude**

La population d'étude comprend l'ensemble des cas d'intoxication aux opioïdes survenus entre le 1<sup>er</sup> janvier 2020 et le 31 décembre 2024. Tous les cas pour lesquels un ou plusieurs opioïdes étaient codés comme agents d'exposition ont été inclus. Seuls les cas d'intoxication ayant eu lieu dans l'un des cinq départements des Hauts-de-France et enregistrés dans la base SICAP ont été inclus.

## 2.3 Source des données

L'ensemble des données provient de la base informatisée SICAP. La requête a été réalisée à partir de la liste des opioïdes suivants : buprénorphine, carfentanil, codéine, dextrométhorphan, dextromoramide, dextropropoxyphène, dihydrocodéine, fentanyl, héroïne, hydrocodone, hydromorphone, méthadone, morphine, nicomorphine, nitazène, noscapine, opium, oxycodone, papavérine, pentazocine, péthidine, tapentadol, thébaine, tilidine, tramadol.

Pour chacun des cas, les données suivantes ont été recueillies :

- Le numéro de dossier,
- La date du premier événement,
- Le sexe,
- L'âge,
- Le département d'exposition,
- La gravité de l'intoxication,
- Les circonstances de l'intoxication,
- La ou les opioïdes impliquées dans l'intoxication,
- Les symptômes au cours de l'intoxication,
- Les éléments paracliniques,
- Les traitements mis en place,
- Le lieu de prise en charge,  
L'évolution finale.

## 2.4 Traitement et analyses des données

Les données collectées ont été extraites de la base de données SICAP à l'aide du logiciel Business Objects®. À chaque cas a été attribué un numéro de dossier. Tous les cas ont été relus et anonymisés. Les analyses ont ensuite été réalisées à l'aide des logiciels R® et RStudio®.

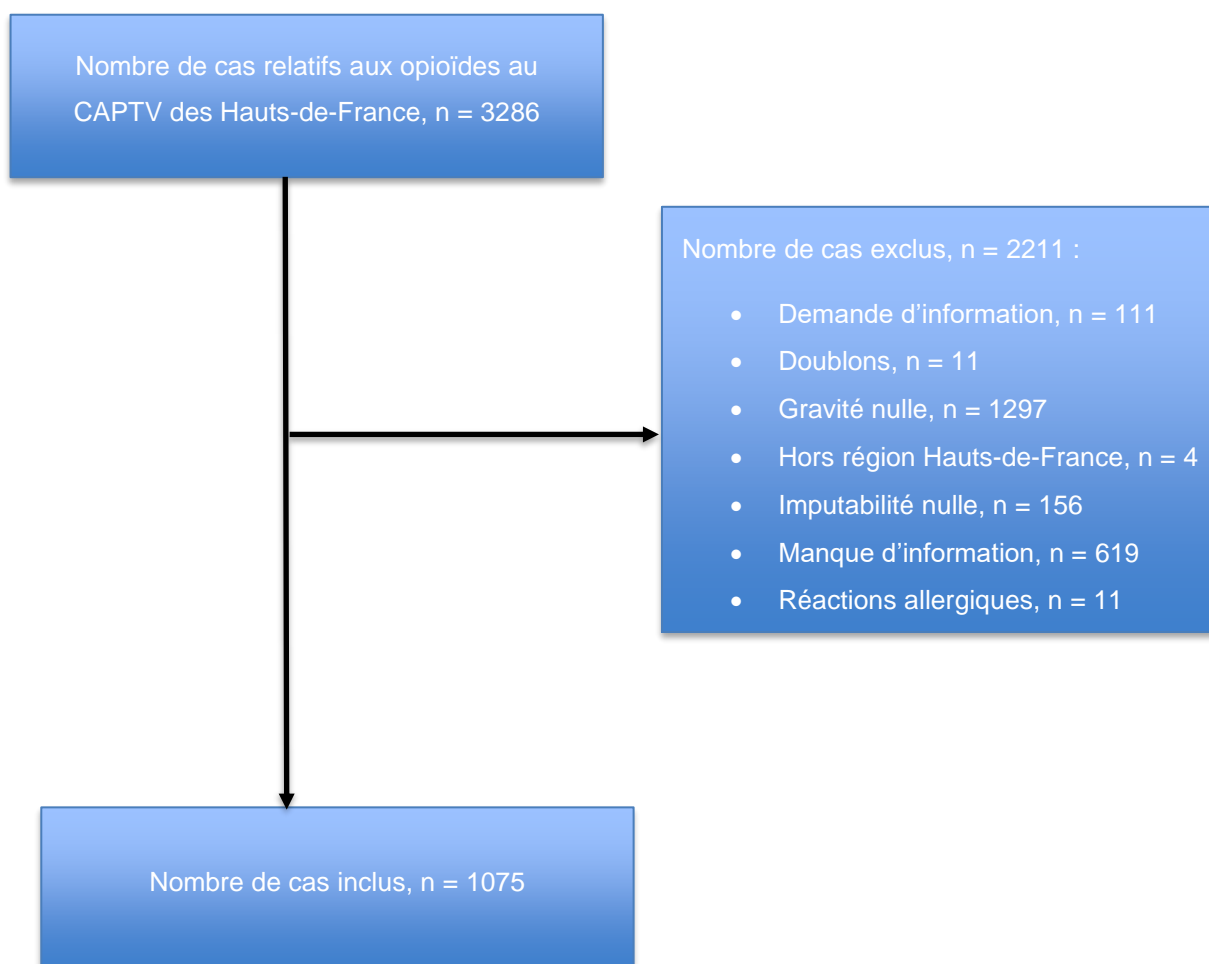
## 3 Résultats

### 3.1 Population d'étude

Les critères de la requête de la base de données SICAP ont permis d'extraire initialement 3286 cas. Les cas présentant une gravité faible, moyenne ou forte ont été inclus. Les cas avec une gravité nulle ont été exclus d'emblée, soit  $n = 1297$ .

Après une relecture de chacun des dossiers, 11 cas de réaction allergique, 4 cas dont l'incident a eu lieu hors de la région des Hauts-de-France et 13 doublons ont été exclus. Nous avons identifié 156 cas pour lesquels l'imputabilité des symptômes à l'intoxication aux opioïdes était nulle et 111 cas correspondaient à des demandes d'information. Enfin, les cas pour lesquels les informations disponibles étaient insuffisantes pour permettre une analyse complète ont été exclus, soit 619 cas.

Au total, 1075 cas ont été inclus.



## 3.2 Caractéristiques générales des cas

### 3.2.1 Évolution annuelle des cas d'intoxication enregistrés

En moyenne, le CAPTV des Hauts-de-France enregistre 215 cas d'exposition aux opioïdes par an. Aucune différence statistiquement significative du nombre de cas par an n'a été mise en évidence durant la période étudiée ( $p = 0,931$ ), comme l'illustre la Figure 21.

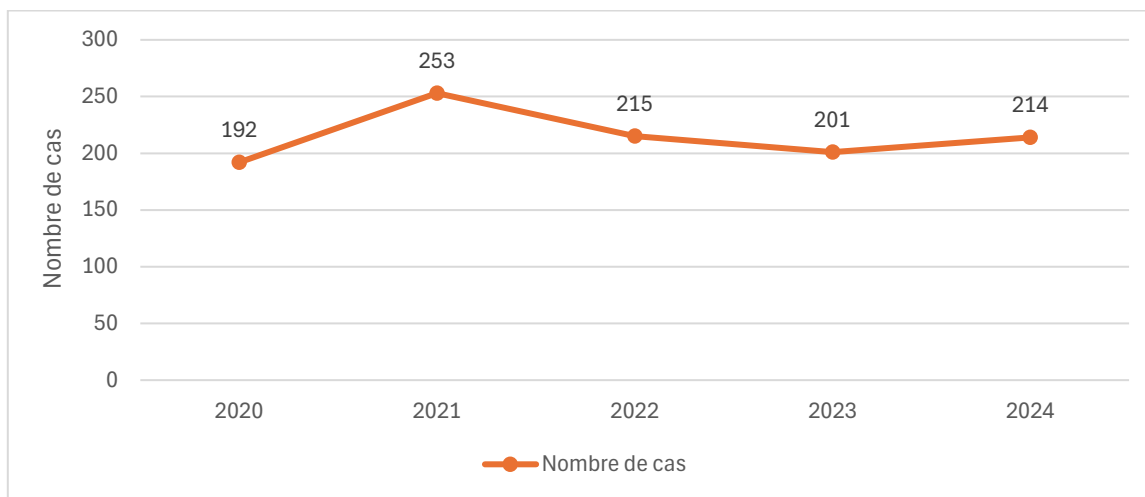


Figure 21. Évolution annuelle des cas.

### 3.2.2 Répartition géographique

La Figure 22 présente la répartition géographique des cas d'intoxication enregistrés au CAPTV des Hauts-de-France.

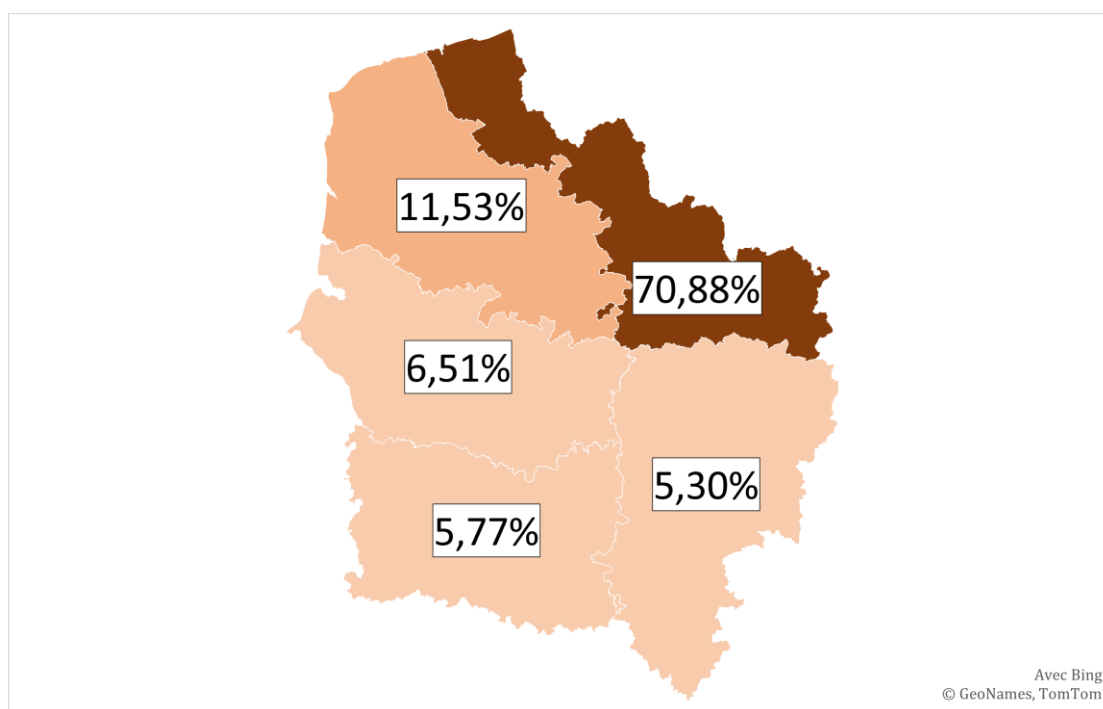
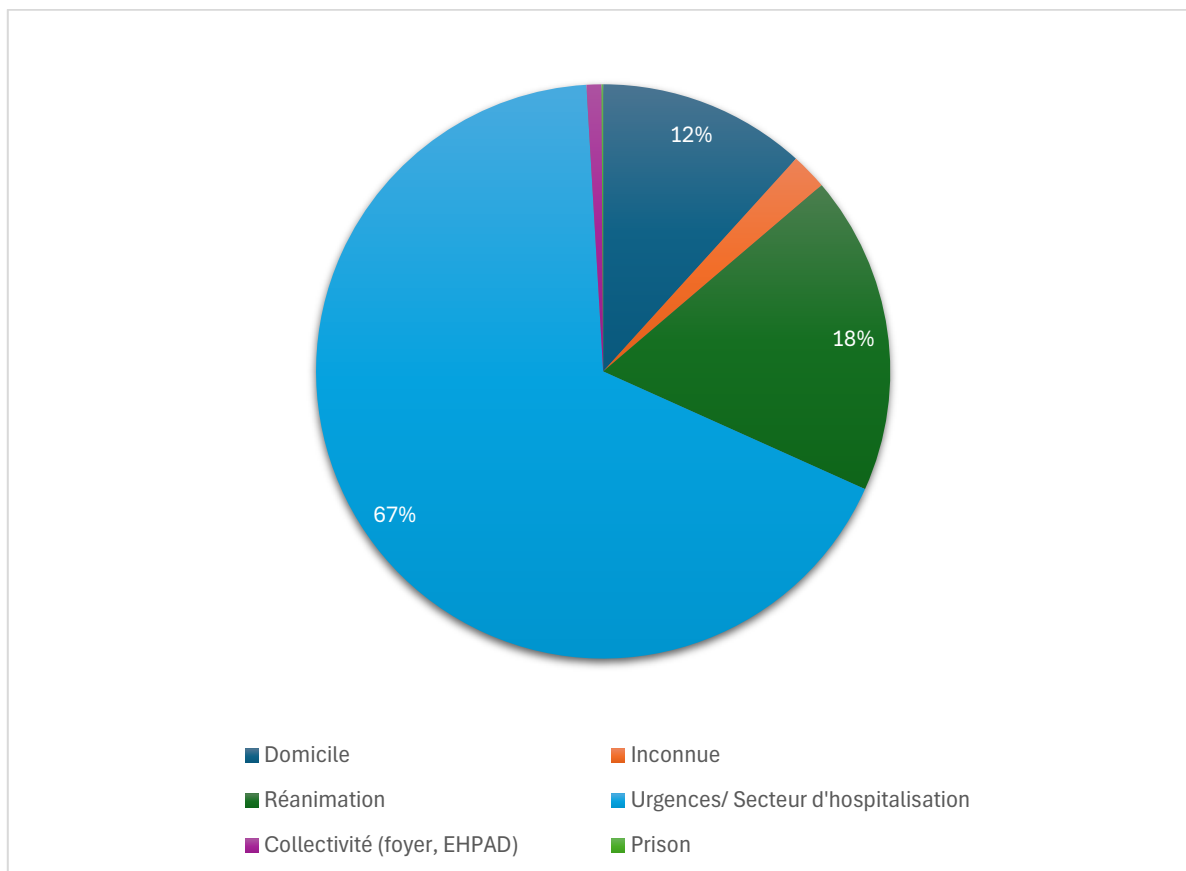


Figure 22. Répartition géographique des cas d'intoxication dans les Hauts-de-France.

Les cas d'intoxication étaient majoritairement enregistrés dans le département du Nord, environ 71% des cas.

### 3.2.3 Lieux de prise en charge

La Figure 23 présente la répartition des cas en fonction du lieu de prise en charge de l'intoxication.



*Figure 23. Répartition annuelle des cas d'intoxication en fonction du lieu de prise en charge.*

La majorité des cas (67%) ont été pris en charge aux urgences. On observe un passage en réanimation dans 18% des cas. Une surveillance à domicile était mise en place dans 12% des cas. Les cas pris en charge au sein de collectivités telles que les Établissements d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes (EHPAD), les foyers et les prisons, ainsi que ceux dont le lieu de prise en charge est inconnu, représentaient 3% des cas.

### 3.2.4 Imputabilité des cas

On note 820 cas de polyintoxication sur les 1075 cas étudiés. Ces cas impliquaient soit plusieurs opioïdes, soit un ou plusieurs opioïdes associés à d'autres substances. La Figure 24 ci-dessous présente la répartition des cas selon leur imputabilité.

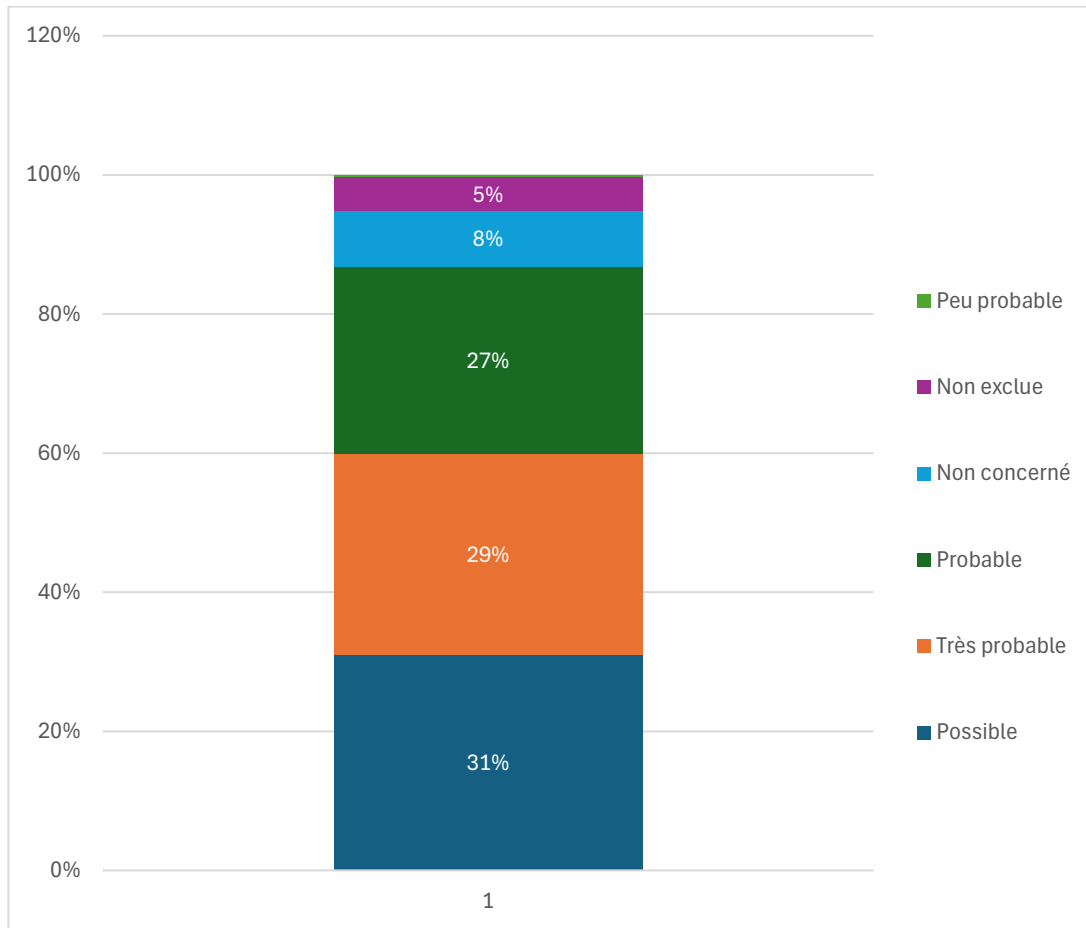


Figure 24. Répartition des cas selon leur imputabilité.

Les cas étaient majoritairement classés avec une imputabilité possible (31%), probable (27%) ou très probable (29%). Les cas classés comme « non concernés », correspondant aux cas asymptomatiques, représentaient 8% des cas.

### 3.3 Caractéristiques démographiques

#### 3.3.1 Âge

Entre 2020 et 2024, l'âge moyen des cas d'intoxication était de  $33,6 \pm 19,7$  ans. La répartition des cas d'intoxication selon les tranches d'âge révèle une prédominance des patients âgées de 25 à 44 ans (Figure 25).

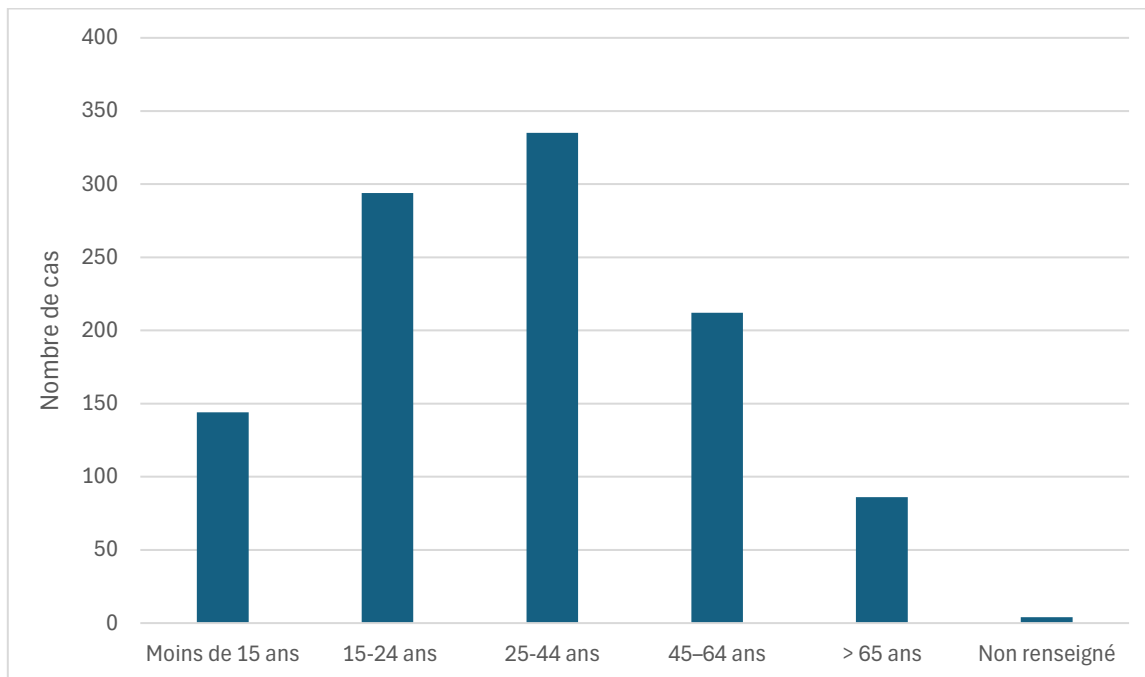


Figure 25. Répartition du nombre de cas en fonction de la tranche d'âge.

On constate que la répartition des cas d'intoxication aux opioïdes par tranche d'âge diffère selon le sexe comme l'illustre la Figure 26.

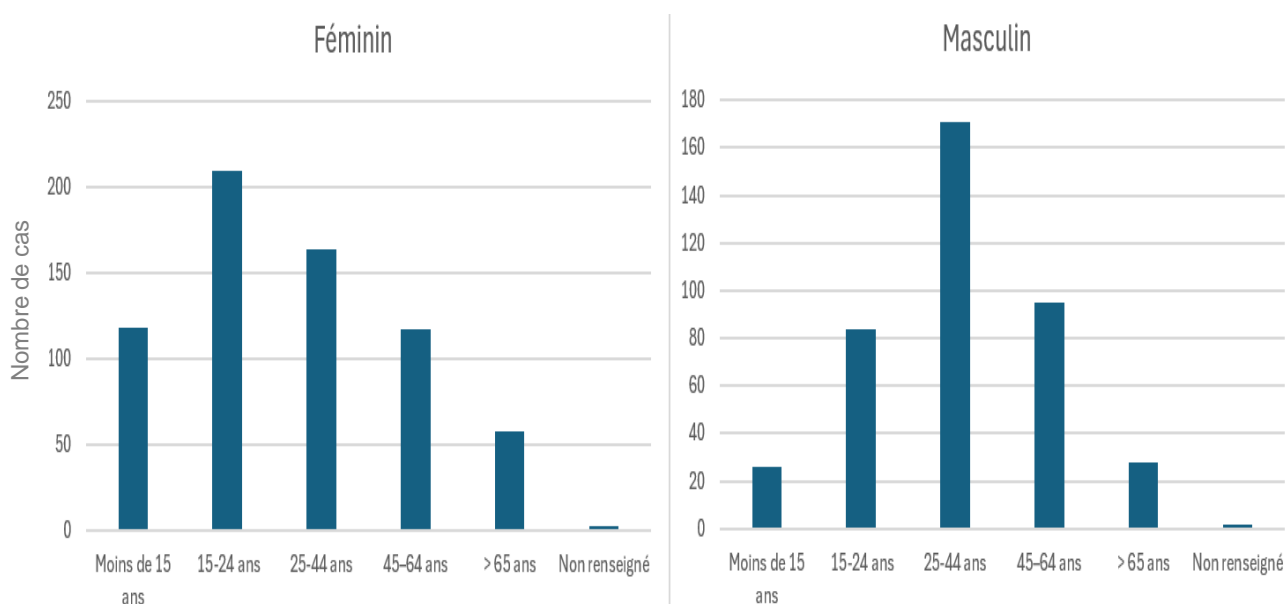


Figure 26. Répartition des cas par tranche d'âge selon le sexe.

On observe une majorité de cas chez les femmes âgées de 15 à 24 ans, tandis que chez les hommes, les cas concernaient principalement des patients âgés de 25 à 44 ans.

### 3.3.2 Répartition par sexe

Le nombre de cas diffère significativement selon le sexe, avec une proportion plus élevée de femmes ( $p = 0,001$ ). La Figure 27 présente la répartition des cas selon le sexe durant la période étudiée.

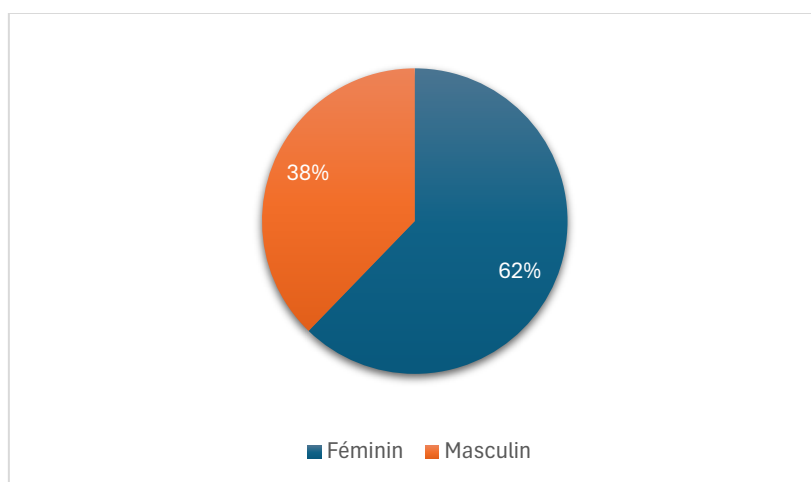


Figure 27. Répartition des cas selon le sexe.

### 3.4 Molécules impliquées

La Figure 28 présente la répartition des cas d'intoxication selon les différentes molécules impliquées.

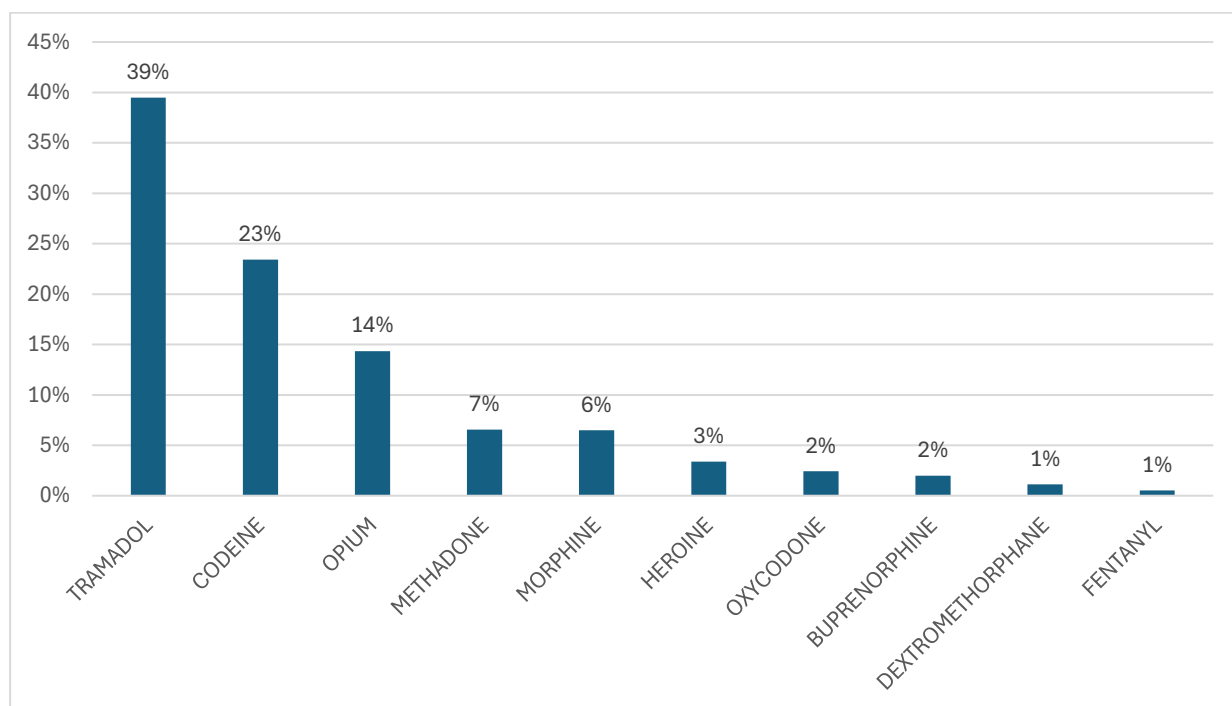


Figure 28. Répartition des cas selon les molécules impliquées.

Le tramadol est la molécule la plus impliquée dans les cas d'intoxication et représente 39% des cas, suivi de la codéine avec 23% et des médicaments à base de poudre d'opium avec 14%. L'ensemble des autres molécules, à savoir la buprénorphine, le dextrométhorphan, le fentanyl, l'héroïne, la méthadone, la morphine et l'oxycodone, représentent 22% des cas.

La Figure 29 présente l'évolution du nombre de cas d'intoxication aux opioïdes selon la molécule impliquée.

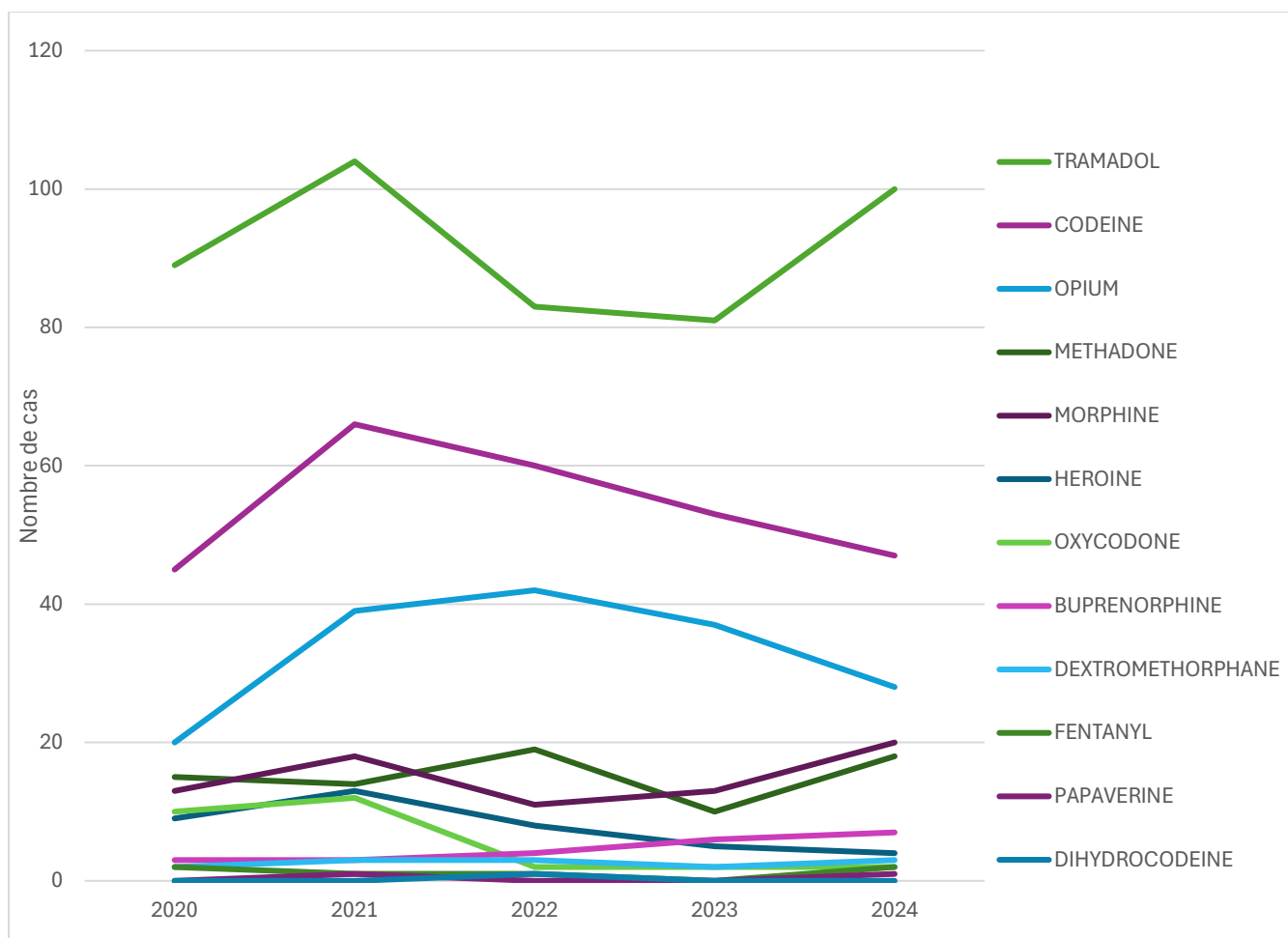


Figure 29. Évolution du nombre de cas en fonction de la molécule impliquée.

Après une baisse en 2022 et 2023, les cas d'intoxication au tramadol ont connu une hausse en 2023 et 2024. La codéine et les médicaments à base de poudre d'opium ont connu une hausse initiale, suivie d'une diminution progressive. Les autres substances, avec des effectifs plus faibles, n'ont pas montré d'évolution significative au cours de la période étudiée.

La Figure 30 présente la répartition des cas d'intoxication par molécule selon la tranche d'âge.

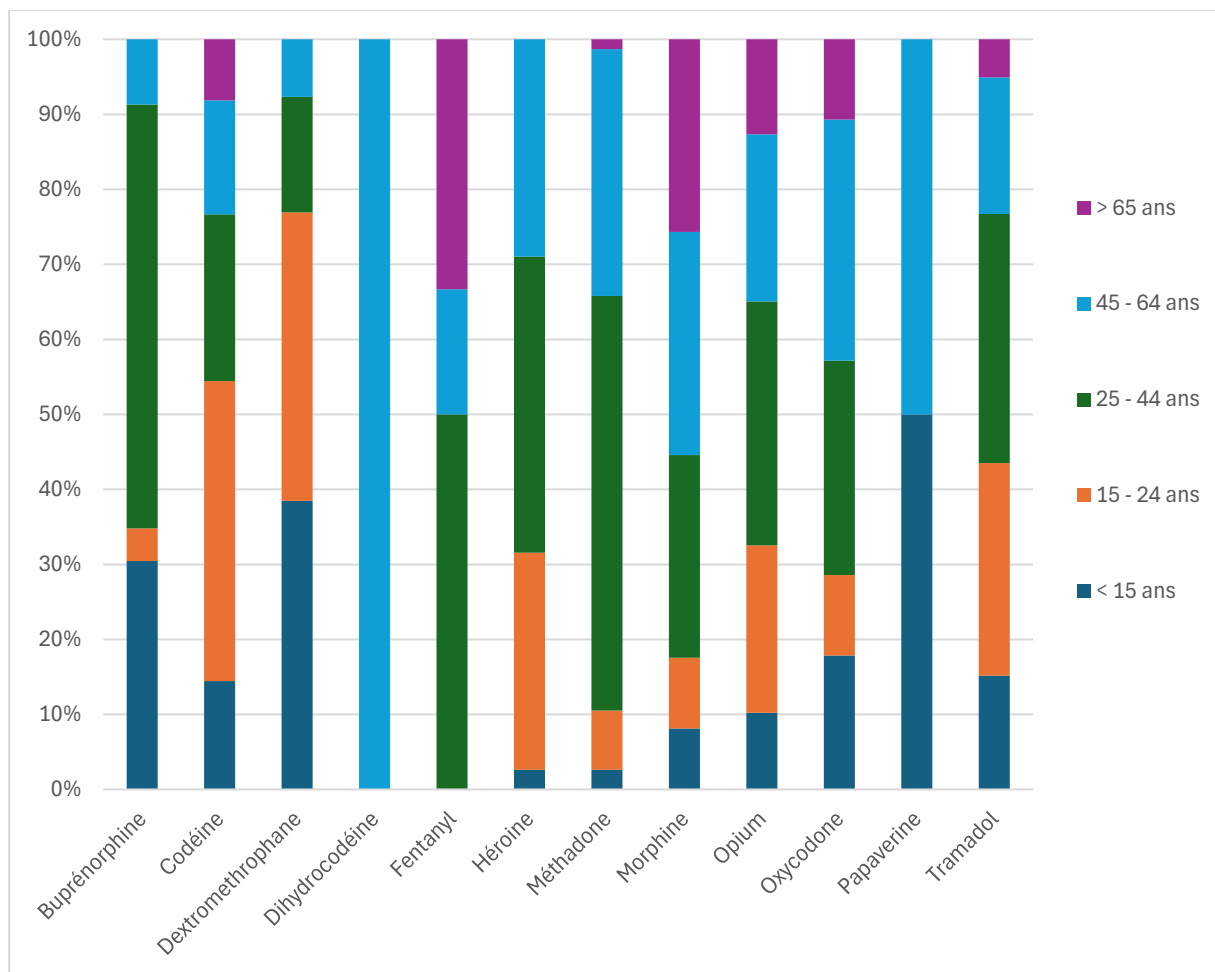


Figure 30. Répartition des cas par molécule selon la tranche d'âge.

La répartition des molécules impliquées variait selon les tranches d'âge :

- La codéine et le tramadol étaient impliqués chez les jeunes même si la codéine était impliquée de manière plus importante que le tramadol chez les patients âgés de 15 à 24 ans. En ce qui concerne le tramadol, il comptait un nombre plus important de cas chez les patients âgés de 25 à 44 ans. La codéine et le tramadol étaient peu impliqués chez les patients âgés de plus de 65 ans,
- Les médicaments à base de poudre d'opium étaient impliqués de manière équivalente chez les patients âgés de 25 à 44 ans, de 45 à 64 ans et de plus de 65 ans. Aux âges extrêmes, ces médicaments présentaient un nombre de cas notable, en particulier chez les patients de plus de 65 ans, où ils étaient plus fréquemment impliqués que les autres opioïdes faibles,

- Le dextrométhorpane était majoritairement impliqué chez les patients plus jeunes à savoir ceux âgés de moins de 15 ans et ceux âgés de 15 à 24 ans, plus de 70% des cas,
- L'oxycodone et la morphine étaient impliquées de façon comparable chez les patients âgés de 25 à 44 ans et chez ceux de 45 à 64 ans. En revanche, la répartition variait aux extrêmes d'âge. L'oxycodone était associée à un nombre plus élevé de cas chez les patients de moins de 15 ans, tandis que la morphine concernait davantage les patients âgés de plus de 65 ans,
- Les cas de fentanyl concernaient uniquement des patients adultes. Environ la moitié des patients étaient âgés de 25 à 44 ans. L'autre moitié regroupait les patients âgés de 45 à 64 ans ainsi que ceux de plus de 65 ans, avec une proportion plus élevée chez les patients de plus de 65 ans,
- La buprénorphine était majoritairement impliquée chez les patients âgés de 25 à 44 ans et plus rarement chez les patients âgés de 45 à 64 ans, tandis que la méthadone était impliquée de manière similaire dans ces deux tranches d'âge. Un nombre important de cas impliquant la buprénorphine était rapporté chez les patients âgés de moins de 15 ans,
- Pour l'héroïne, les patients âgés de 25 à 44 ans étaient les plus impliqués dans les cas d'intoxication. Cependant, on observe une part non négligeable de patients âgés de 15 à 24 ans et ceux âgés de 45 à 64 ans.

La Figure 31 présente la répartition des molécules impliquées dans les cas d'intoxication selon le sexe.

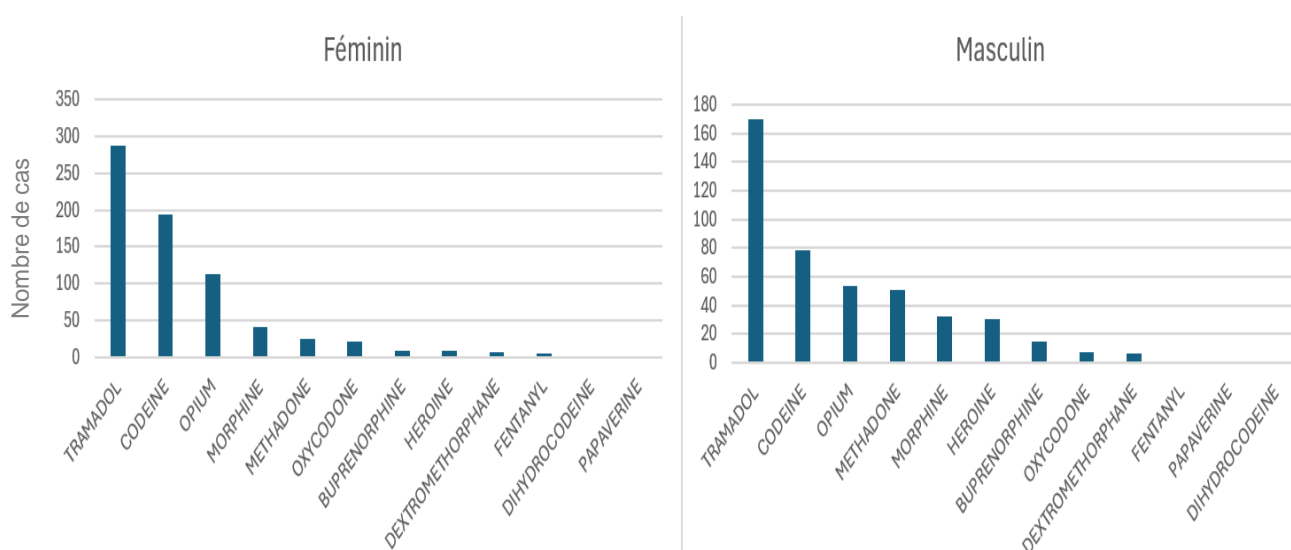


Figure 31. Répartition des molécules impliquées dans les cas d'intoxication selon le sexe.

Chez les hommes comme chez les femmes, la codéine, les médicaments à base de poudre d’opium et le tramadol étaient les molécules les plus fréquemment impliquées. La répartition différait ensuite selon le sexe :

- Chez les hommes, les opioïdes les plus souvent retrouvées après ces trois molécules étaient la méthadone, la morphine, l’héroïne et la buprénorphine,
- Chez les femmes, la morphine constituait le quatrième opioïde le plus impliqué, suivie de la méthadone, l’oxycodone et la buprénorphine

### 3.5 Gravité

La Figure 32 présente l’évolution de la répartition des cas selon la gravité.

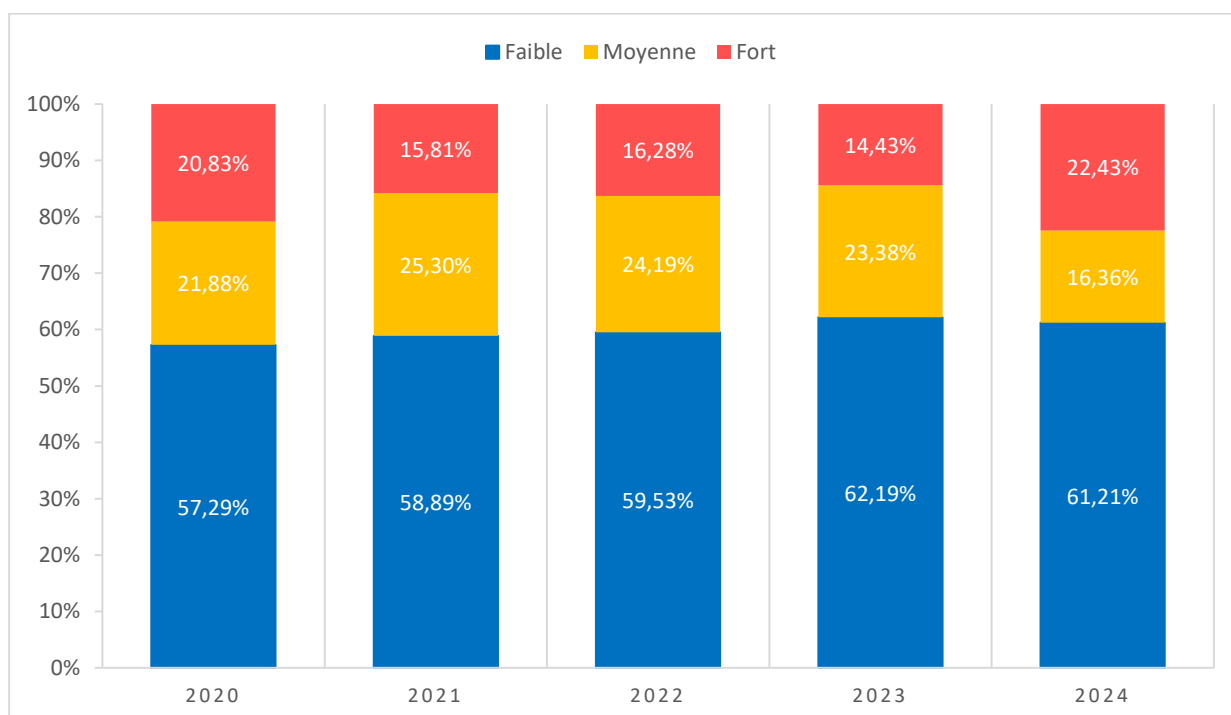


Figure 32. Évolution de la gravité.

La majorité des cas étaient de gravité faible, environ 60%, avec une proportion globalement stable de 2020 à 2024 ( $p = 0,659$ ). Chaque année, les cas de gravité moyenne et forte représentaient environ 40% des cas. Les cas de gravité moyenne ont connu une augmentation de 2020 à 2021, avant de décroître par la suite. En 2024, la proportion de cas de gravité forte a augmenté pour atteindre 22%, tandis que celle des cas de gravité moyenne a diminué pour atteindre 16%.

La répartition des niveaux de gravité diffère significativement selon les tranches d’âge (test exact de Fisher,  $p < 0,05$ ), comme l’illustre la Figure 33.

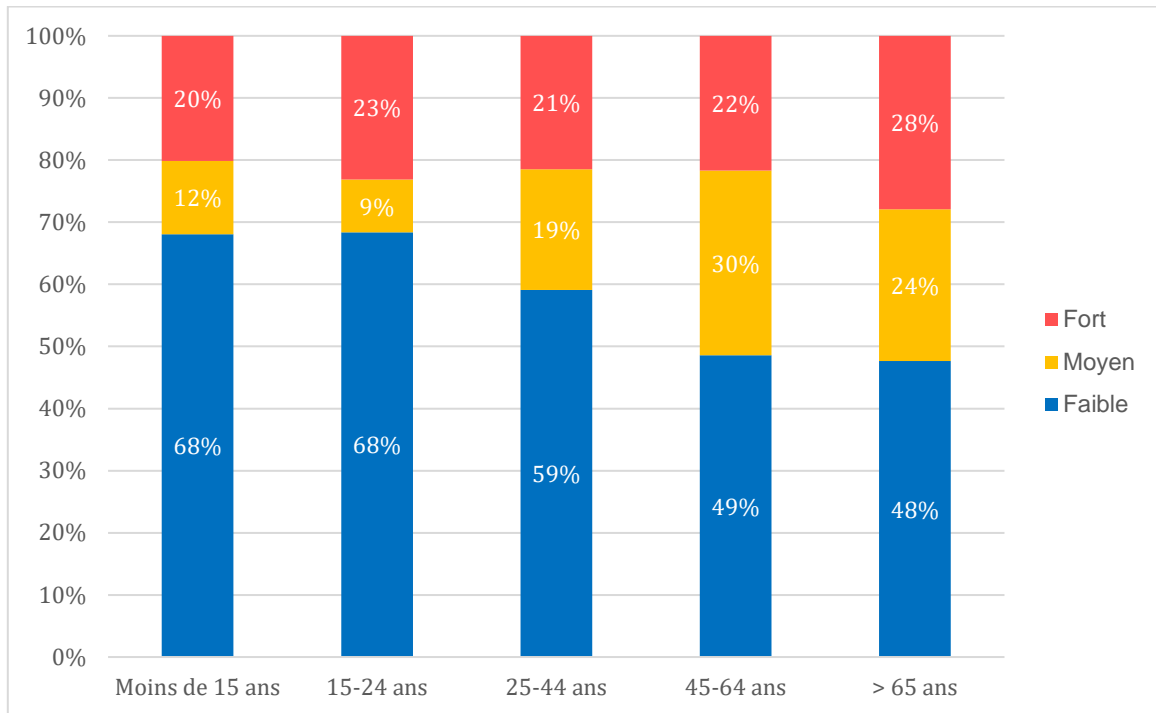


Figure 33. Répartition des cas par tranche d'âge en fonction de la gravité.

On note que :

- La proportion de cas de gravité faible est plus élevée chez les patients âgés de moins de 15 ans et ceux âgés de 15 à 24 ans,
- La proportion de cas de gravité moyenne est prédominante chez les patients âgés de 45 à 65 ans et ceux âgés de plus de 65 ans,
- Les patients âgés de plus de 65 ans ont eu plus de cas de gravité forte que les autres tranches d'âge.

La Figure 34 illustre la corrélation entre imputabilité et gravité. Plus la gravité est élevée, plus l'imputabilité de la molécule est certaine.

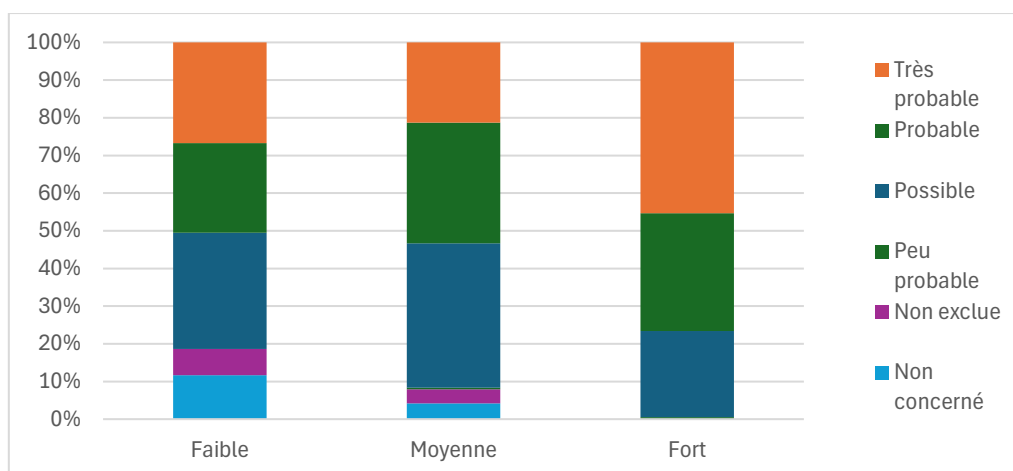


Figure 34. Répartition de l'imputabilité selon le niveau de gravité des cas.

La Figure 35 présente la répartition des cas d'intoxication selon la gravité et les molécules impliquées.

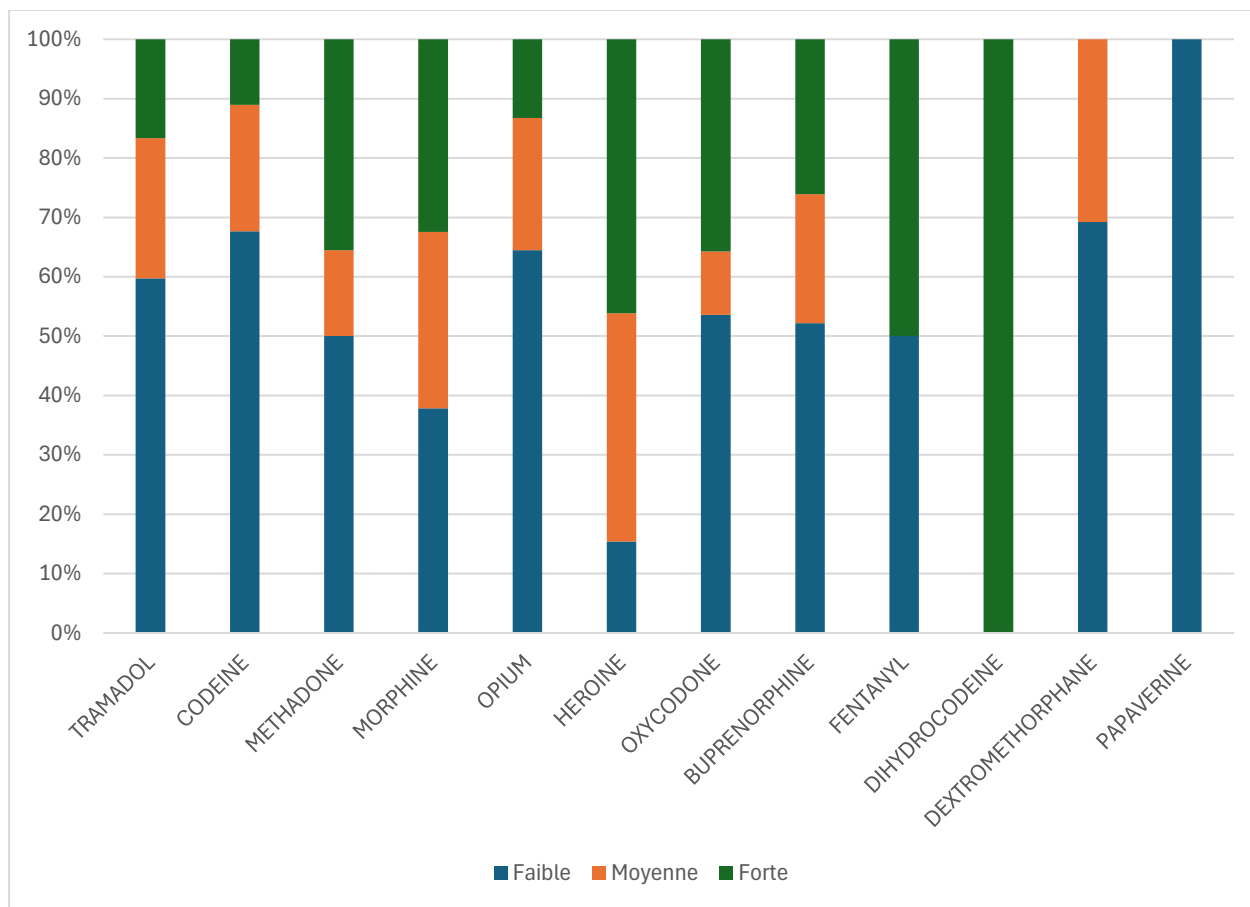


Figure 35. Répartition des cas par molécule en fonction de la gravité.

La codéine, les médicaments à base de poudre d'opium et le tramadol étaient majoritairement associés à des cas de gravité faible. En revanche, la moitié des cas impliquant le fentanyl étaient de gravité forte. Plus de 60% des cas impliquant la morphine étaient de gravité moyenne ou forte.

On retrouve presque 70% de cas de gravité faible pour le dextrométhorpane et aucun cas de gravité forte n'a été rapporté.

La majorité des cas d'oxycodone étaient de gravité faible, bien qu'environ 35% des cas étaient de gravité forte.

Les cas de gravité faible pour la buprénorphine et la méthadone étaient équivalents, cependant la méthadone comptait légèrement plus de cas de gravité forte que la buprénorphine. L'héroïne comptait une majorité de cas de gravité moyenne et forte.

Environ 15% des cas concernant l'héroïne étaient de gravité faible. Les cas de gravité moyenne étaient aussi nombreux que ceux de gravité forte.

### 3.6 Circonstances d'exposition

La Figure 36 présente la répartition des cas selon la circonstance d'exposition.

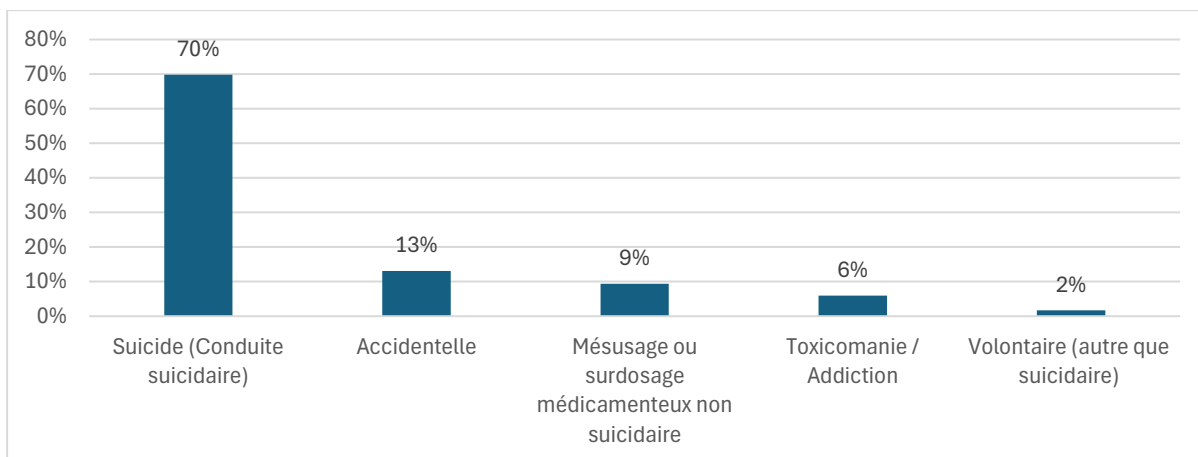


Figure 36. Répartition des cas d'intoxication par circonstances.

La majorité des intoxications aux opioïdes survenait dans un contexte suicidaire, représentant 70% des cas. Les intoxications accidentelles représentaient 13% des cas et incluaient les erreurs et les accidents thérapeutiques ainsi que le défaut de perception du risque. Les situations de mésusage et les cas de toxicomanie représentaient chacun moins de 10% des cas.

La Figure 37 présente l'évolution des circonstances d'exposition sur la période étudiée.

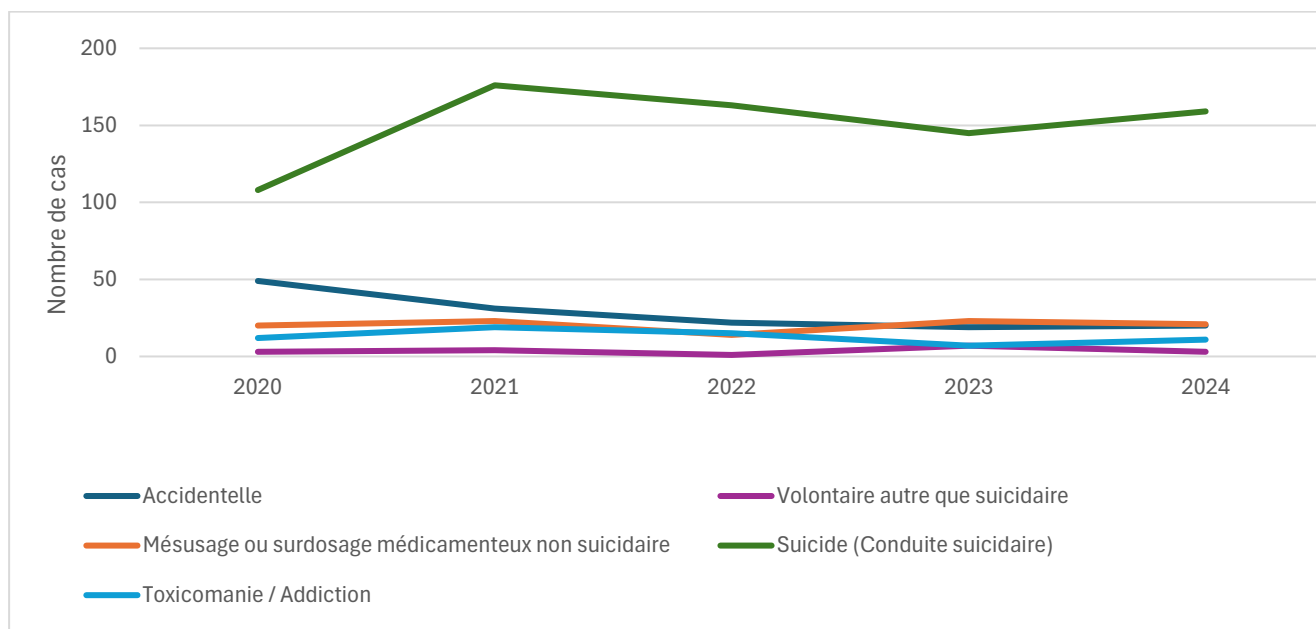


Figure 37. Évolution des circonstances d'exposition.

Sur l'ensemble de la période, les conduites suicidaires représentent la principale cause d'intoxication. Un pic est observé en 2021, suivi d'une légère baisse puis d'une nouvelle augmentation en 2024. Les intoxications accidentelles diminuent entre 2020 et 2021 tandis que les cas de mésusages augmentent légèrement à partir de 2022. Les cas de toxicomanie restent globalement stables.

La Figure 38 présente la répartition des tranches d'âge selon les circonstances d'exposition.

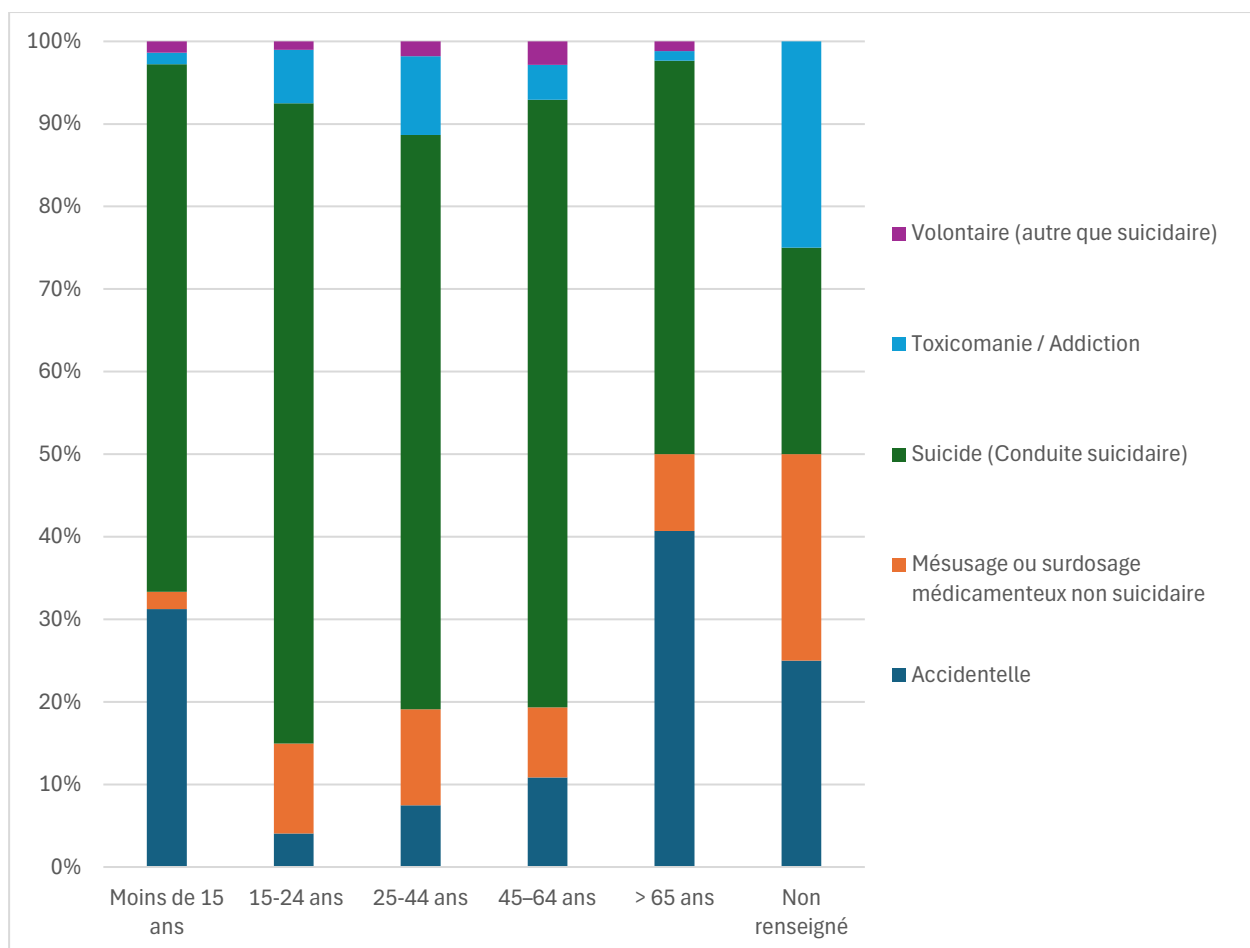


Figure 38. Répartition des tranches d'âge selon la circonstance d'exposition.

Les conduites suicidaires constituaient la circonstance majoritaire dans l'ensemble des tranches d'âge. Les intoxications accidentelles étaient plus fréquentes chez les patients âgés de moins de 15 ans et chez ceux âgés de plus de 65 ans. Les cas de toxicomanie étaient davantage observés chez les patients âgés de 15 à 24 ans et de 25 à 44 ans. Les cas de mésusage concernaient l'ensemble des tranches d'âge à partir de 15 ans, avec une légère prédominance chez les patients âgés de 15 à 24 ans et de 25 à 44 ans.

La Figure 39 présente les circonstances d'exposition selon le sexe.

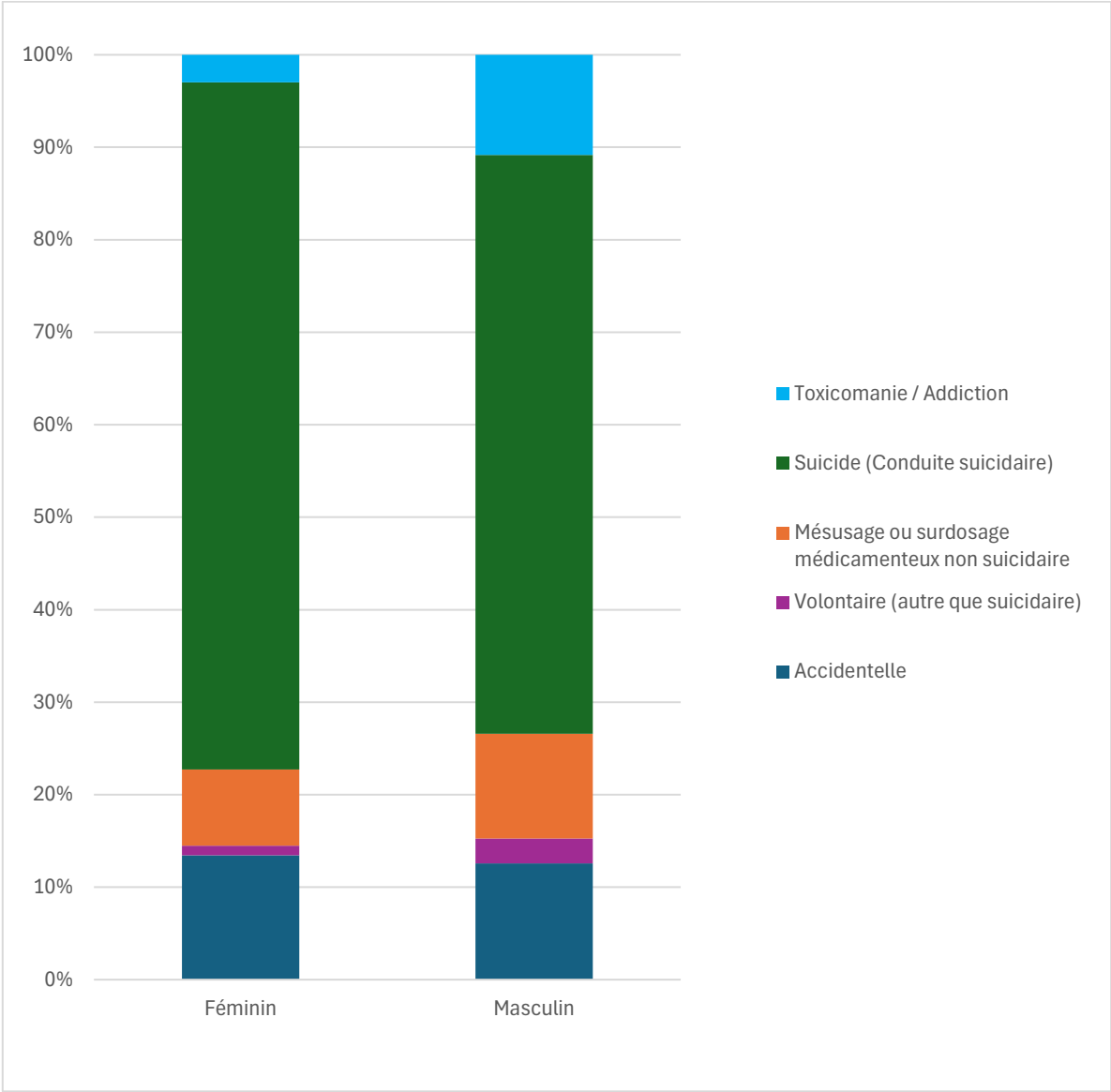


Figure 39. Circonstances d'exposition selon le sexe.

Pour les deux sexes, les conduites suicidaires constituaient la circonstance d'exposition la plus fréquente. Les cas de mésusage et de toxicomanie étaient plus fréquents chez les hommes.

La Figure 40 présente la répartition des circonstances d'exposition pour chacune des molécules.

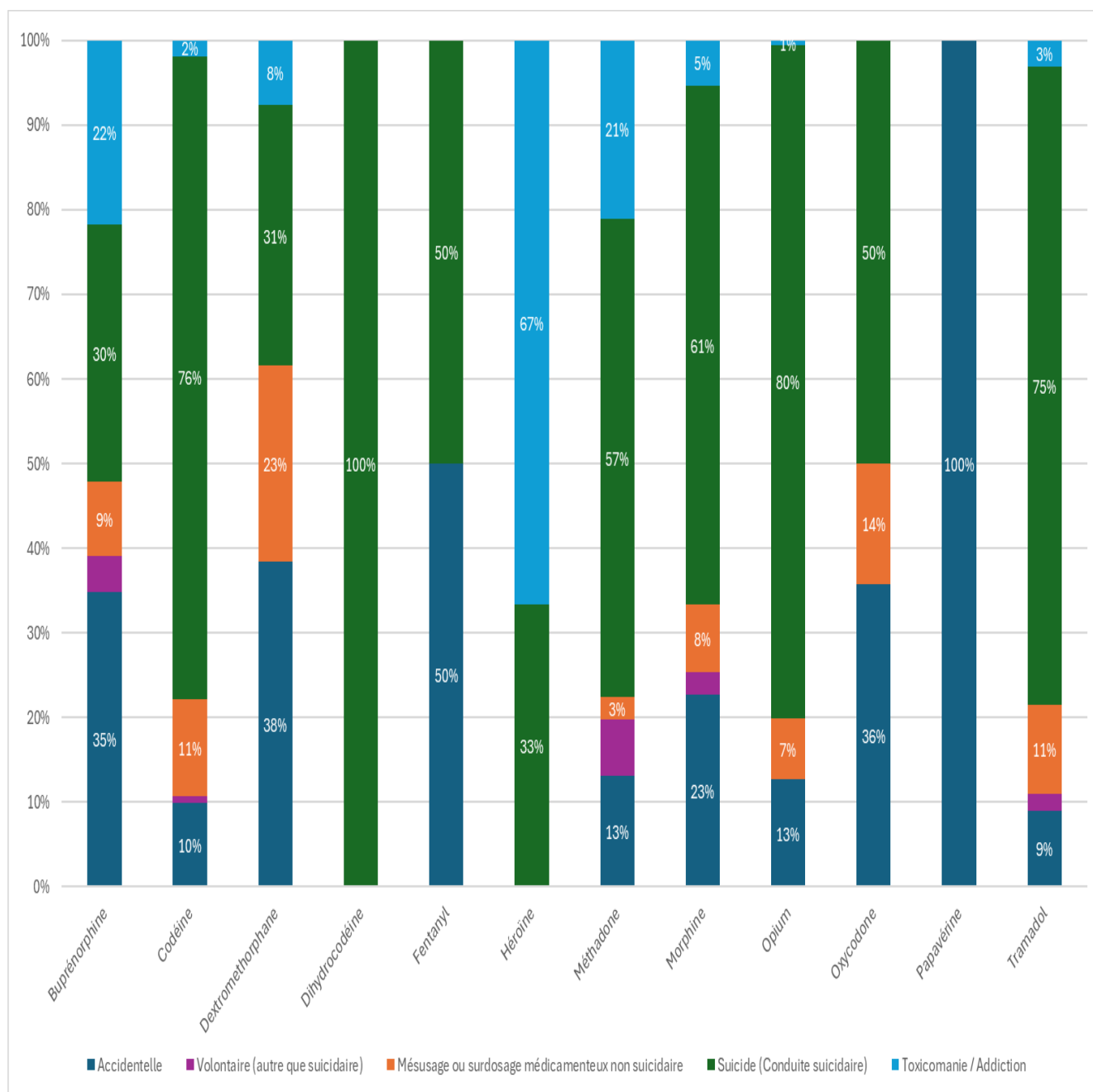


Figure 40. Répartition des circonstances d'exposition selon les molécules.

Toutes les molécules sont concernées par des conduites suicidaires à l'exception de la papavérine qui n'est concernée que par des circonstances accidentelles.

La codéine, les médicaments à base de poudre d'opium et le tramadol étaient impliqués dans des proportions comparables, quelle que soit la circonstance d'exposition. La dihydrocodéine était uniquement impliquée dans les conduites suicidaires.

Sur l'ensemble des cas impliquant le fentanyl, la moitié étaient liés à des expositions accidentelles et l'autre moitié à des tentatives de suicides.

Pour la morphine, outre la prédominance d'exposition dans un contexte suicidaire, on note une part non négligeable de circonstances accidentelles, ainsi que des cas de mésusage et de toxicomanie. Il en va de même pour l'oxycodone, même si l'on observe une part plus importante de circonstances accidentelles et de mésusage, sans aucun cas de toxicomanie.

Le dextrométhorphanne était moins impliqué dans les conduites suicidaires par rapport aux autres molécules mais présentait une part importante de cas survenus dans un contexte accidentel, de mésusage ou de toxicomanie.

En ce qui concerne les TSO, la buprénorphine était impliquée dans une proportion notable d'expositions accidentelles. La buprénorphine et la méthadone étaient impliquées de manière équivalente dans les cas de toxicomanie. Un mésusage plus important était observé pour la buprénorphine par rapport à la méthadone.

Pour l'héroïne, même si elle est majoritairement impliquée dans les cas de toxicomanie, un tiers des cas correspondent à des conduites suicidaires.

La Figure 41 présente la répartition de la gravité des cas selon la circonstance d'exposition.

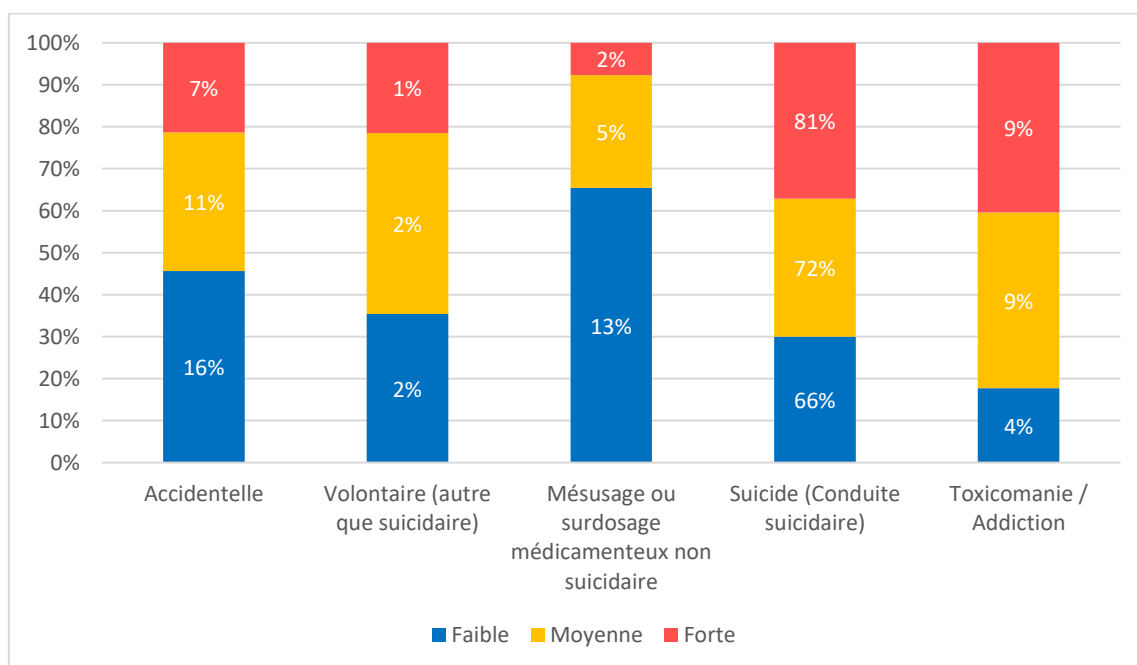


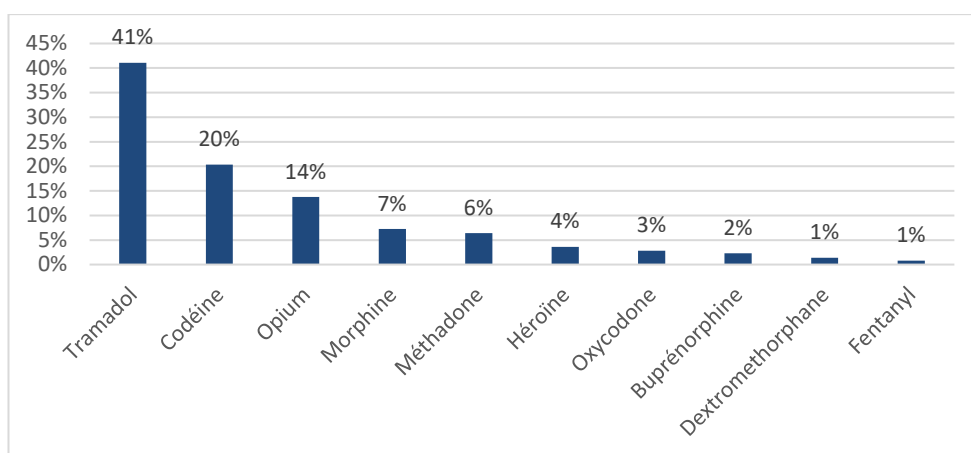
Figure 41. Répartition de la gravité des cas selon la circonstance d'exposition.

La majorité des cas de gravité moyenne et forte étaient liés à des tentatives de suicide. Les intoxications dues à la toxicomanie présentaient également une proportion élevée de cas de gravité moyenne et forte. En revanche, les expositions accidentelles ne montraient aucune différence significative dans la répartition des gravités. Quant aux situations de mésusage, elles étaient majoritairement caractérisées par des cas de gravité faible, bien qu'une part non négligeable de cas de gravité moyenne et forte ait également été observée.

### 3.7 Signes cliniques

#### 3.7.1 Signes neurologiques

Sur les 1075 cas étudiés, 95% (soit 1018 cas) présentaient des signes neurologiques. Parmi ces cas, 14% (soit 153 cas) présentaient un myosis. La majorité de ces cas étaient liés à un contexte suicidaire. La Figure 42 présente la répartition des cas ayant présenté des signes neurologiques selon la molécule impliquée dans l'intoxication.



*Figure 42. Répartition des cas présentant des signes neurologiques par molécule impliquée.*

Parmi les cas d'intoxication ayant présenté des signes neurologiques, le tramadol était la molécule la plus fréquemment impliquée à 41% suivie de la codéine et des médicaments à base de poudre d'opium.

La Figure 43 présente la répartition des cas pour lesquels des signes neurologiques ont été constatés en fonction de la gravité.

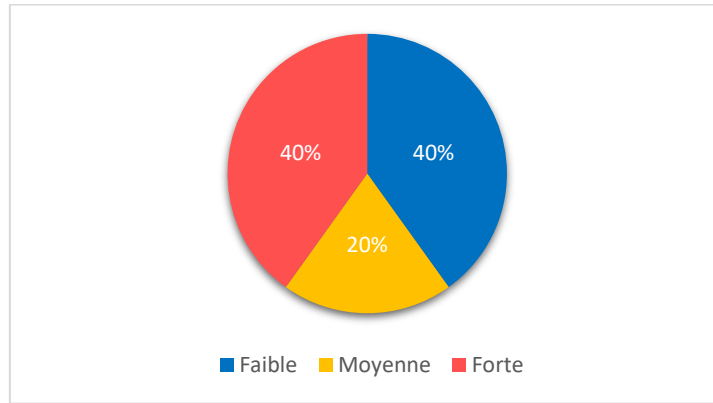


Figure 43. Répartition des cas présentant des signes neurologiques par gravité.

Parmi les cas pour lesquels des signes neurologiques ont été observés, on retrouve 40% de cas de gravité faible, 20% de cas de gravité moyenne et 40% de cas de gravité forte.

La Figure 44 présente les cas pour lesquels ont été observés des signes neurologiques selon la tranche d'âge.

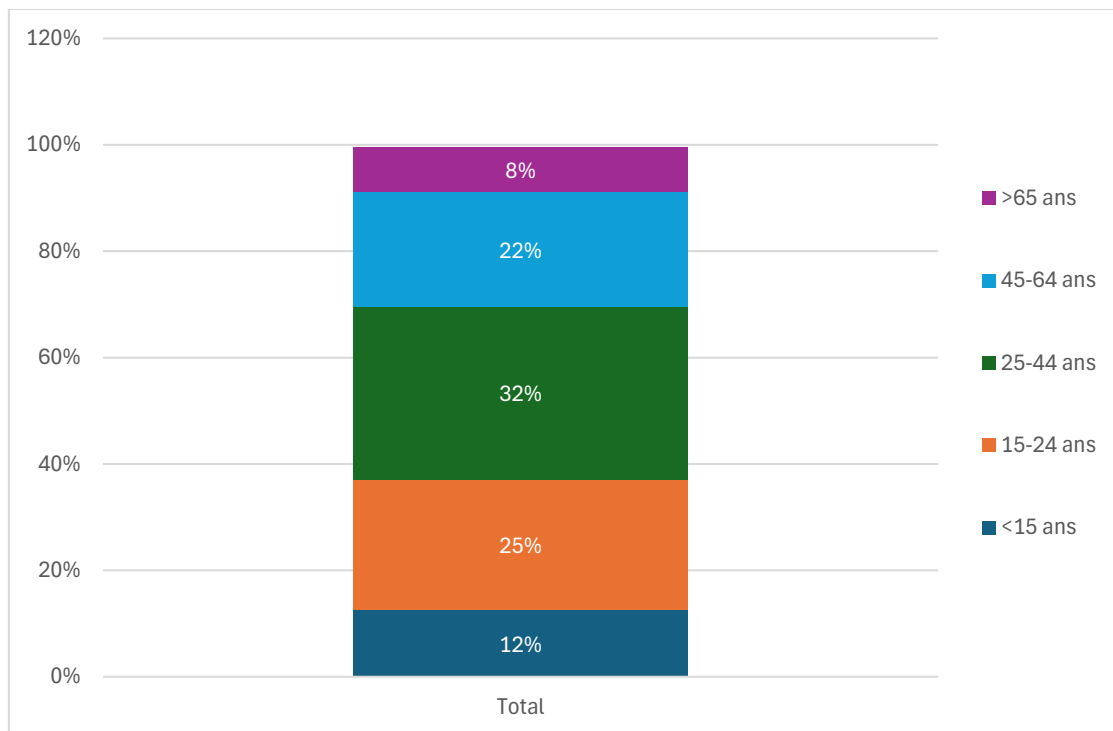


Figure 44. Répartition des cas présentant des signes neurologiques selon l'âge.

Les cas présentant des signes neurologiques concernaient principalement les patients âgés de 25 à 44 ans (32%), suivis des patients âgés de 15 à 24 ans (25%) et des patients âgés de 45 à 64 ans (22%).

### 3.7.2 Signes respiratoires

Sur les 1075 cas étudiés, 167 cas (soit 15,5%) présentaient des signes respiratoires. Parmi ces 167 cas, 80% étaient retrouvés dans un contexte suicidaire. La Figure 45 présente la répartition des cas d'intoxication ayant présenté une dépression respiratoire selon la molécule impliquée.

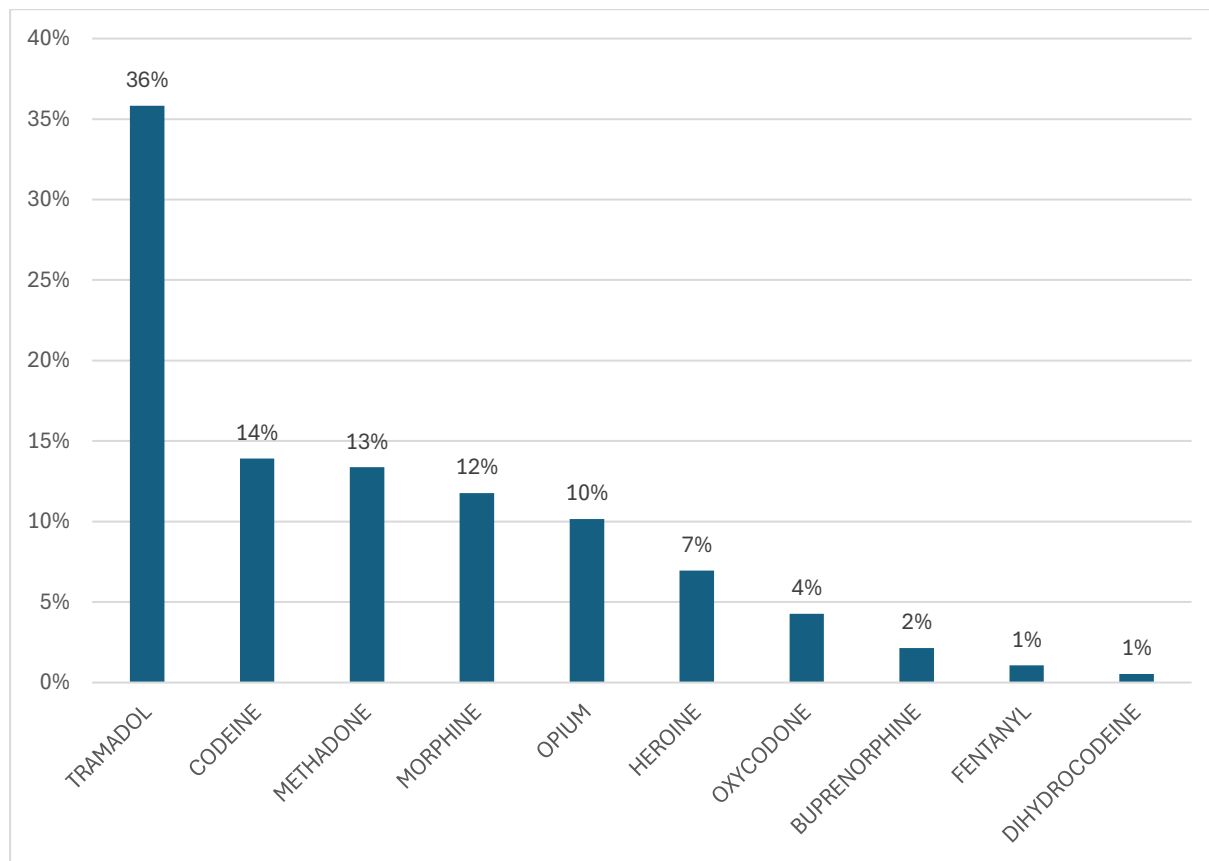


Figure 45. Répartition des cas de dépression respiratoire selon la molécule impliquée.

Parmi les cas d'intoxication ayant présenté une dépression respiratoire, le tramadol était la molécule la plus fréquemment impliquée, représentant 36% des cas. La codéine, la méthadone, la morphine et les médicaments à base de poudre d'opium représentaient chacune entre 10% et 14% des cas. L'héroïne était impliquée dans 7% des cas. Les autres molécules étaient impliquées dans moins de 5% des cas.

La Figure 46 présente la répartition des cas de dépression respiratoire selon l'âge.

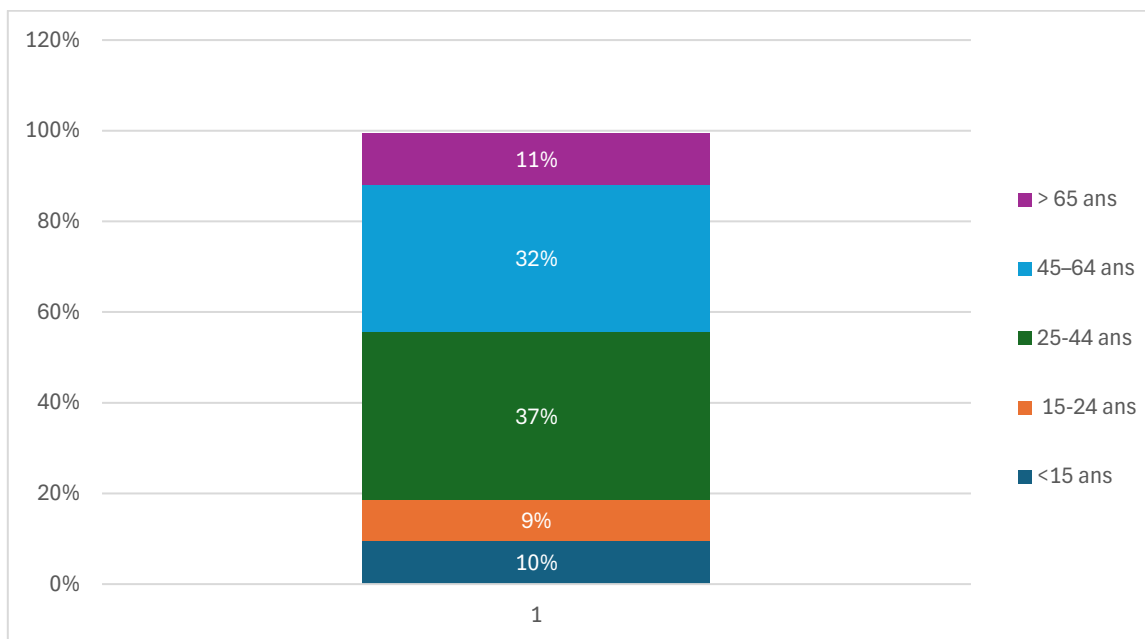


Figure 46. Répartition des cas de dépression respiratoire selon l'âge.

Les cas de dépression respiratoire concernaient majoritairement les patients âgés de 25 à 44 ans (37%) et les patients âgés de 45 à 64 ans (32%). Les autres tranches d'âge représentaient des proportions plus faibles.

### 3.8 Utilisation de la naloxone

La Figure 47 présente la répartition des cas pour lesquels la naloxone a été administrée en fonction de l'âge.

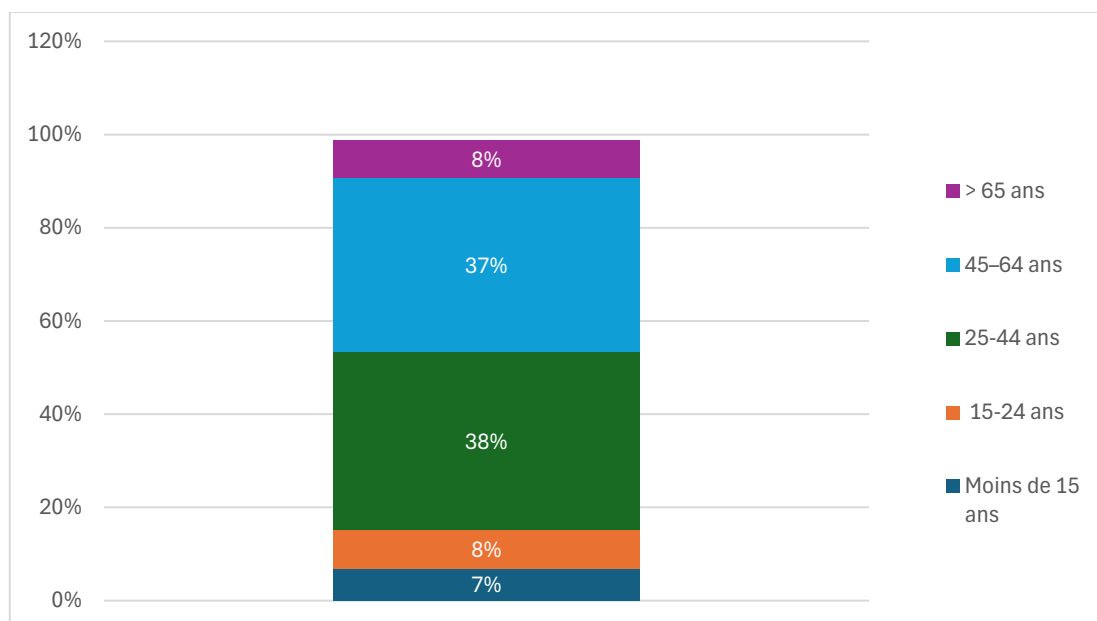
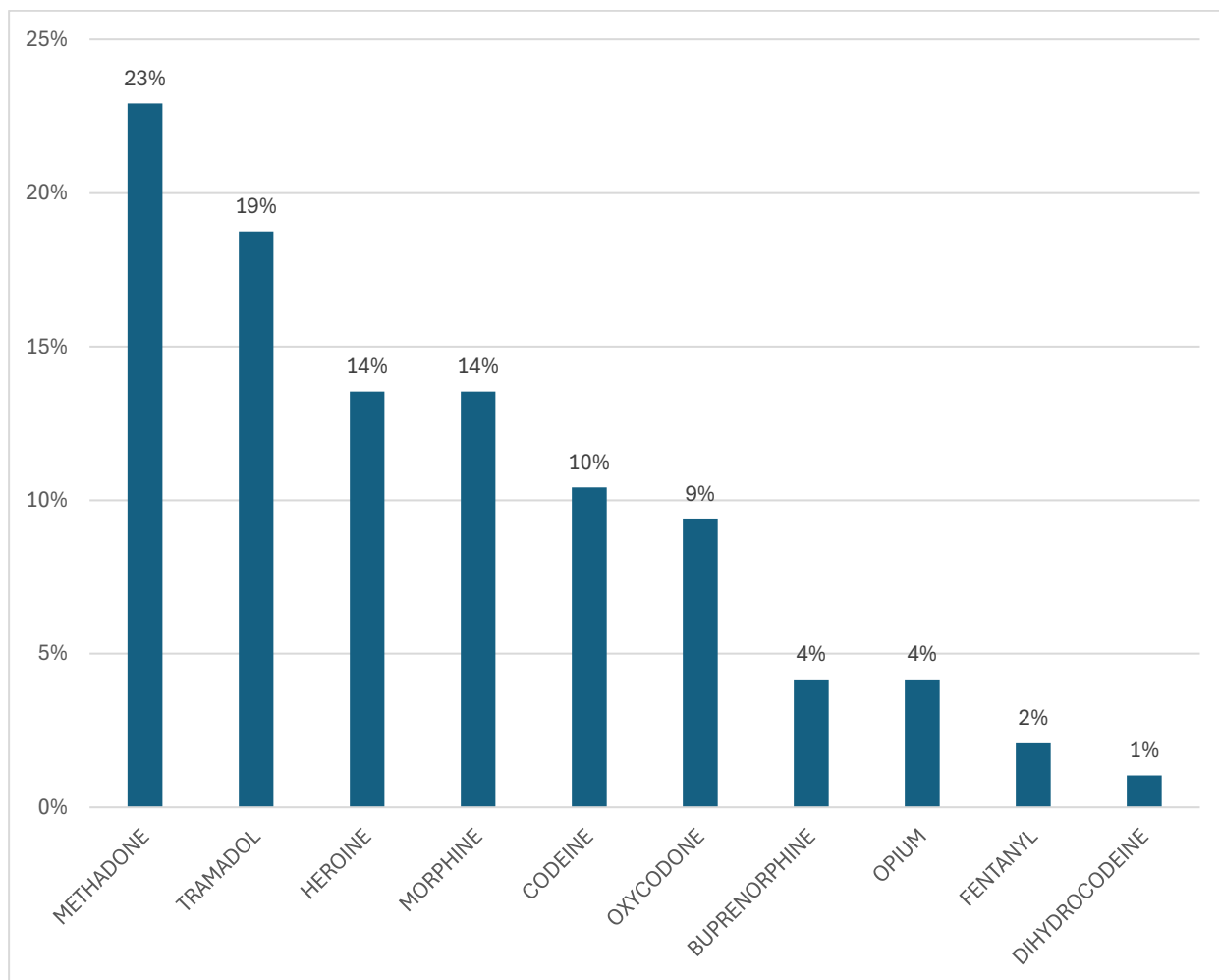


Figure 47. Répartition des administrations de naloxone selon la tranche d'âge.

La naloxone était principalement administrée chez les patients âgés de 25 à 44 ans (38%) et chez les patients âgés de 45 à 64 ans (37%).

L'administration de naloxone différait significativement selon la molécule impliquée (test exact de Fisher avec simulation Monte Carlo,  $p < 0,001$ ). La Figure 48 présente la répartition des cas pour lesquels une administration de naloxone était rapportée, selon la molécule impliquée.



*Figure 48. Répartition des cas avec administration de la naloxone selon la molécule impliquée.*

Parmi les cas ayant nécessité l'administration de naloxone, la méthadone et le tramadol étaient les molécules les plus fréquemment impliquées. La codéine, l'héroïne, la morphine et l'oxycodone représentaient également une part notable des cas.

La Figure 49 présente la répartition des cas pour lesquels la naloxone a été administrée selon la circonstance d'exposition.

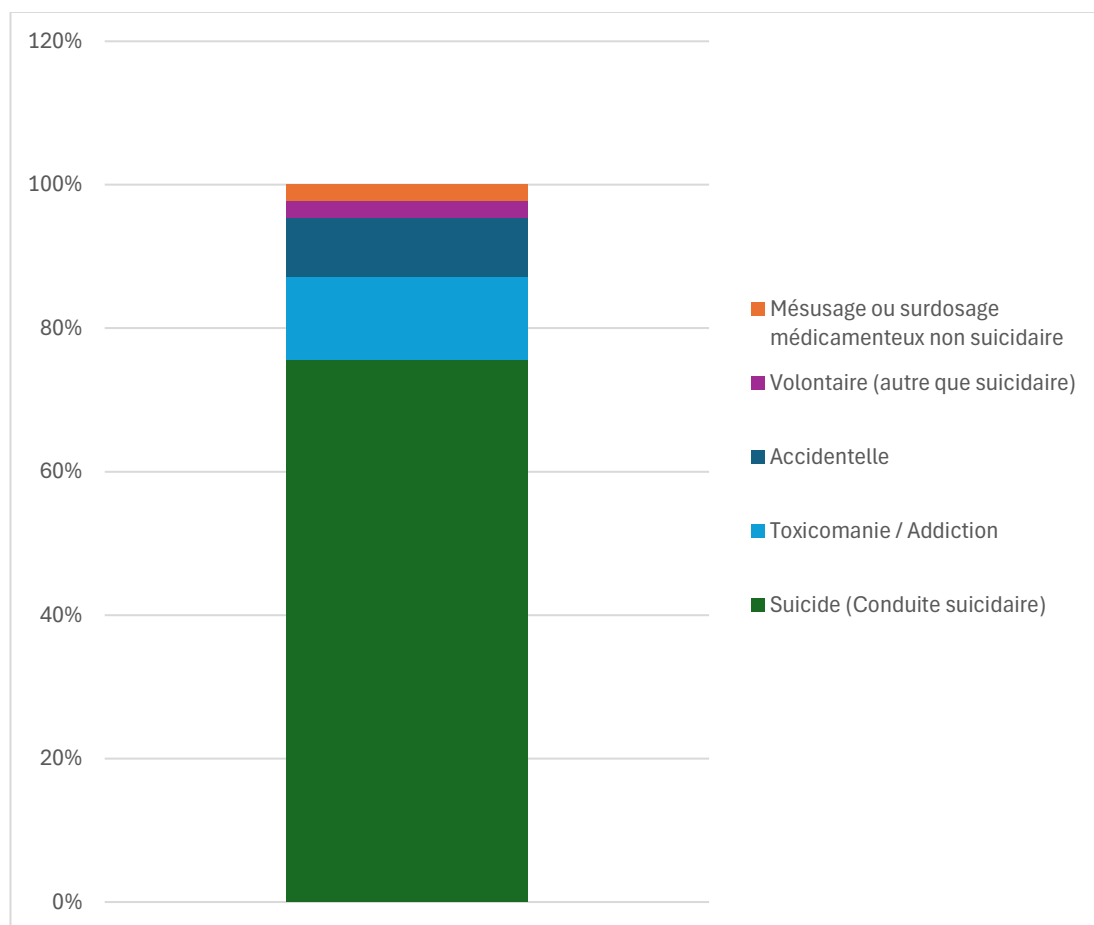


Figure 49. Répartition des cas avec administration de la naloxone selon la circonstance de l'exposition.

La naloxone était administrée dans 86 cas :

- Conduite suicidaire : 76% des cas (n = 65),
- Toxicomanie/addiction : 12% des cas (n = 10),
- Circonstances accidentelles : 8% des cas (n = 7),
- Circonstances volontaires (autre que suicidaire) : 2% des cas (n = 2),
- Mésusage ou surdosage médicamenteux non suicidaire : 2% des cas (n = 2).

L'administration de naloxone était significativement associée à la présence de signes neurologiques (test du Chi<sup>2</sup>, p < 0,001) ainsi qu'à la présence d'une dépression respiratoire (test du Chi<sup>2</sup>, p < 0,001).

### 3.9 Évolution finale

La Figure 50 présente l'évolution finale des cas d'intoxication aux opioïdes entre 2020 et 2024.

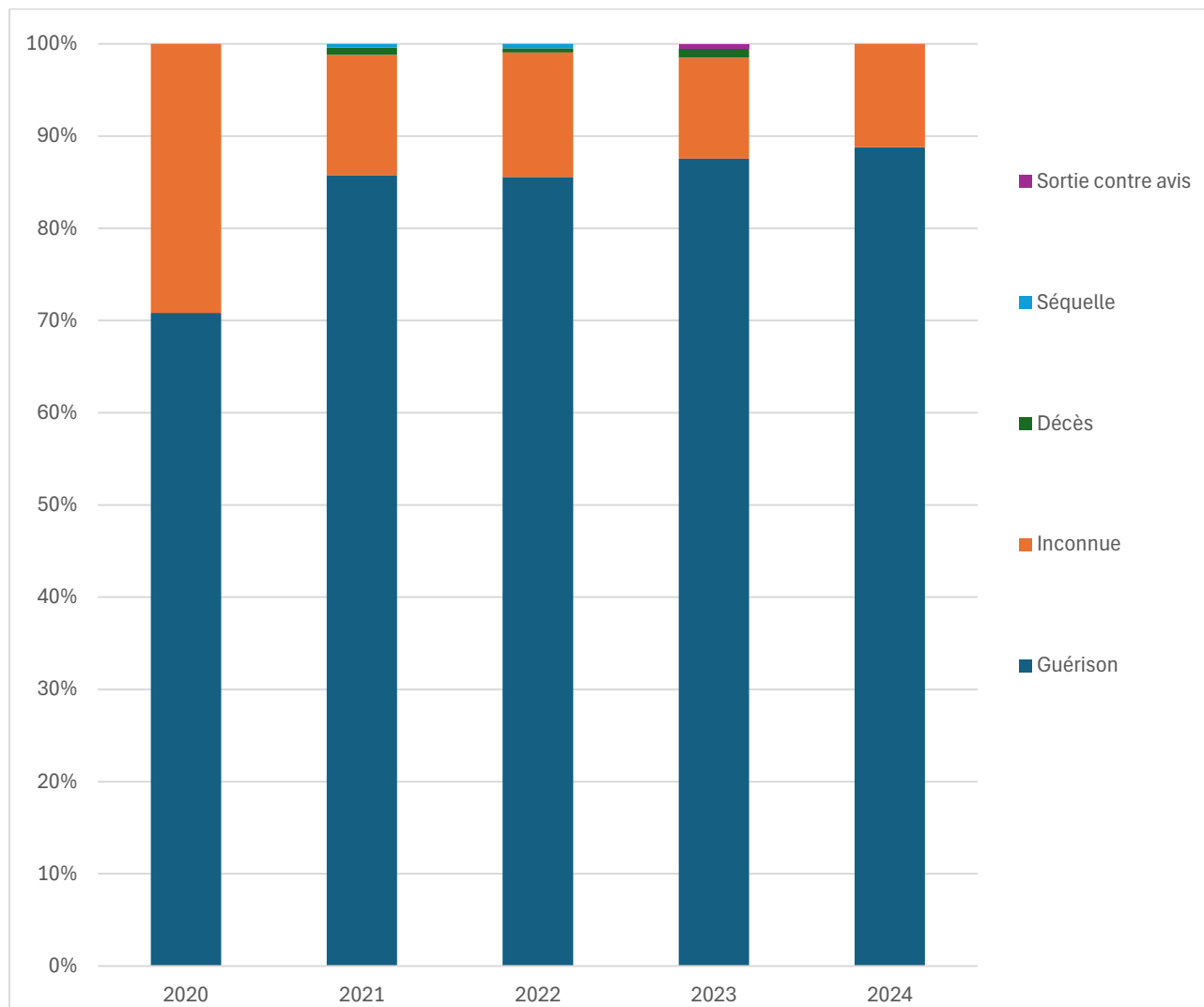


Figure 50. Évolution finale des cas.

Quelle que soit l'année considérée, la guérison constituait l'issue la plus fréquente, 84% des cas. Sur l'ensemble de la période étudiée, deux cas avec séquelles ont été rapportés, dont un cas de leucoencéphalopathie toxico-hypoxique. Cinq décès ont été recensés, dont trois femmes et deux hommes.

## 4 Discussion

Cette étude rétrospective menée sur cinq ans à partir des données du CAPTV des Hauts-de-France a contribué à caractériser les cas d'intoxication aux opioïdes en identifiant les molécules impliquées, les circonstances d'intoxication, la gravité des cas ainsi que leur prise en charge et leur évolution finale.

### 4.1 Évolution annuelle

Le nombre de cas est globalement stable sur la période étudiée. Cependant, on observe une augmentation des cas de 2020 à 2021 en miroir avec l'augmentation du nombre de cas survenant dans un contexte suicidaire. Cette évolution peut s'expliquer par les mesures de confinement mises en place pendant la crise sanitaire de la Covid-19.

Ces mesures semblent également avoir influencé le nombre de cas d'exposition accidentelle, avec une augmentation en 2020. Les intoxications accidentelles incluent les défauts de perception du risque, fréquemment observés chez les enfants en bas âge (moins de 6 ans). Le temps accru passé au domicile durant le confinement peut expliquer cette augmentation.

### 4.2 Disparités départementales du nombre de cas

La répartition géographique montre un nombre important de cas dans le département du Nord, qui regroupe environ 70% des cas, tandis que les autres départements représentent chacun environ 5% des cas. Ce contraste marqué peut s'expliquer par l'enregistrement *a posteriori* des cas issus du SAMU (Service d'Aide Médicale Urgente) du Nord ainsi que par le codage des cas pris en charge en réanimation au Centre Hospitalier Universitaire de Lille. Il est toutefois possible que les autres départements sous-déclarent leurs cas. Les cas pris en charge par les SAMU de l'Aisne, de l'Oise, du Pas-de-Calais et de la Somme, qui n'ont pas été transmis au CAPTV, ainsi que ceux pris en charge dans d'autres établissements hospitaliers de la région sans appel au CAPTV, sont probablement sous-représentés.

### 4.3 Caractéristiques des patients

Sur la période étudiée, on observe une prédominance féminine marquée parmi les cas d'intoxication, représentant 62% des cas. Cette prédominance féminine peut s'expliquer par :

- Une prescription plus importante d'opioïdes chez les femmes, comme le montre l'enquête ASOS (8) et les données d'OpenMedic (6),
- Un mésusage plus important chez les femmes démontré dans l'étude de Laporte *et al.* Les femmes représentaient environ 63% des patients présentant un usage abusif d'antalgiques opioïdes (13).

Concernant l'héroïne et les TSO, nous notons plus d'intoxications liées à la toxicomanie chez les hommes que les femmes. Un phénomène en adéquation avec les résultats de l'OFDT qui souligne une consommation plus élevée chez les hommes (10). Plusieurs éléments de notre étude démontrent cette prédominance masculine :

- Chez les hommes, l'héroïne était la sixième molécule la plus impliquée dans les cas d'intoxication, alors qu'elle occupait la huitième position chez les femmes,
- Chez les hommes, la méthadone était la quatrième molécule la plus impliquée dans les cas d'intoxication, alors qu'elle occupait la cinquième position chez les femmes.

Cette part plus importante des cas de toxicomanie chez les hommes peut expliquer la différence du nombre de cas par âge selon le sexe. Dans notre étude, les hommes présentent davantage de cas dans la tranche d'âge des 25 à 44 ans, tandis que chez les femmes, la tranche d'âge des 15 à 24 ans regroupe le plus grand nombre de cas. En effet, selon l'OFDT, l'héroïne est majoritairement consommée chez les personnes âgées de 35 à 44 ans et l'âge moyen des bénéficiaires de TSO est de  $46,2 \pm 10,4$  ans (10).

### 4.4 Gravité et molécules impliquées

Les services d'urgences constituent le principal lieu de prise en charge des intoxications aux opioïdes, ce qui peut s'expliquer par la proportion importante de conduites suicidaires, dont la prise en charge nécessite systématiquement une hospitalisation. Les services de réanimation représentent le deuxième lieu de prise en charge, en lien avec la part élevée de cas de gravité moyenne et forte.

La gravité diffère selon les circonstances d'exposition. Les cas survenus dans un contexte suicidaire étaient majoritairement de gravité moyenne ou forte, représentant au total 70% des cas de contexte suicidaire. Cela peut s'expliquer par le fait que, dans les conduites suicidaires, le nombre de comprimés ingérés peut être important, souvent en association avec d'autres molécules, qu'elles soient opioïdes ou non, ce qui augmente la sévérité des intoxications. Cette observation est illustrée par la proportion élevée de cas de polyintoxication retrouvée dans notre étude, avec 76% des cas.

Les cas de toxicomanie sont majoritairement de gravité moyenne et forte. Chez les patients toxicomanes, la consommation d'opioïdes se fait de façon régulière et les doses sont augmentées afin d'obtenir les effets recherchés par les usagers de drogues. Cette augmentation des doses peut rapidement conduire à une overdose, surtout chez des patients ayant déjà une certaine tolérance (12). Cela peut expliquer la proportion plus élevée de cas de gravité moyenne et forte. Nous émettons également l'hypothèse que cette différence s'explique par la fréquence de consultation, les patients toxicomanes ayant moins tendance à consulter pour des symptômes mineurs et se présentant plus souvent avec des signes cliniques d'intoxication sévère (57).

Le tramadol est la molécule la plus impliquée dans les cas d'intoxication sur la période étudiée. Il représente 39% des cas, suivi de la codéine avec 23% et des médicaments à base de poudre d'opium avec 14%. Selon les données de délivrance d'OpenMedic et le rapport du Sénat, la codéine est plus délivrée que le tramadol (1,6). Pourtant, le tramadol est impliqué dans presque deux fois plus de cas d'intoxication que la codéine et présente davantage de cas de gravité moyenne et forte. Cela peut s'expliquer par son mécanisme d'action particulier, reposant sur des effets opioïdes et non opioïdes (3). De plus, le tramadol est disponible sur le marché à de nombreux dosages et également sous forme de comprimés à libération prolongée, contrairement à la codéine, ce qui peut provoquer des intoxications plus sévères.

La répartition des cas pour la codéine et le tramadol selon les tranches d'âge est globalement similaire, à l'exception des patients âgés de 15 à 24 ans, pour lesquels on observe un nombre plus important de cas d'intoxication à la codéine. Dans notre étude, les cas de codéine regroupent la forme comprimée et la forme sirop. La part plus importante de cas chez les patients jeunes peut s'expliquer par le détournement

des sirops à base de codéine, mis en évidence dans l'enquête OSIAP de 2023 (14), le sirop constituant l'un des composants du « purple drank » (15).

Le rapport OSIAP ne fait état d'aucun détournement de dextrométhorphanes alors qu'il peut aussi être un composant du « purple drank » (15). Notre étude met en évidence une utilisation détournée, puisque plus de la moitié des cas impliquant le dextrométhorphanes surviennent dans un contexte de mésusage chez les patients âgés de moins de 15 ans et chez ceux âgés de 15 à 24 ans alors qu'uniquement 8% des cas surviennent dans un contexte de toxicomanie.

Concernant les opioïdes forts, la morphine est la plus fréquemment impliquée dans les cas d'intoxication, suivie de l'oxycodone puis du fentanyl. Cette répartition reflète celle des délivrances observées dans l'enquête ASOS (8) et les données OpenMedic (6), où la morphine est également l'opioïde fort le plus délivré, devant l'oxycodone et le fentanyl, suggérant une évolution parallèle entre l'augmentation des délivrances et celle du nombre de cas d'intoxication.

Les opioïdes forts sont davantage impliqués dans les cas d'intoxication chez les patients âgés de plus de 65 ans que les opioïdes faibles. Ce constat est cohérent avec les données de prescription issues de l'enquête ASOS, qui rapportent un âge médian de 67 ans en 2023 (8). Notre étude a révélé que la morphine et le fentanyl étaient impliqués dans un nombre plus élevé de cas chez les patients de plus de 65 ans, tandis que l'oxycodone était moins fréquemment associé à des cas d'intoxication dans cette tranche d'âge. Cette différence peut s'expliquer par le fait que les opioïdes forts sont principalement prescrits dans le cadre de douleurs chroniques d'ordre rhumatologique (8).

Chez les patients âgés de plus de 65 ans, les cas survenus dans un contexte accidentel représentent 40%. Cette tranche d'âge est caractérisée par la gravité des cas, directement liée à une consommation plus fréquente d'opioïdes. Cela entraîne des intoxications accidentelles plus sévères que celles impliquant des opioïdes faibles. Ces cas d'intoxications sont ainsi plus susceptibles de faire l'objet d'un appel au CAPTV des Hauts-de-France.

Le nombre important de cas de gravité moyenne et forte chez les patients âgés de plus de 65 ans peut également s'expliquer par le fait que, dans cette tranche d'âge, des comorbidités sont fréquemment présentes et peuvent ainsi aggraver le tableau clinique (58).

Pour les opioïdes forts, chez les patients âgés de moins de 15 ans, l'oxycodone est impliqué dans un nombre plus important de cas que la morphine. Aucun cas impliquant le fentanyl n'est observé dans cette tranche d'âge. Ces résultats sont à mettre en lien avec les cas survenus dans un contexte accidentel, majoritairement observés chez les patients les plus jeunes. Les cas accidentels incluent notamment le défaut de perception du risque chez les enfants de moins de 6 ans. Cette différence peut s'expliquer par le fait que les boîtes d'oxycodone contiennent un nombre plus important de comprimés et que l'oxycodone est fréquemment délivré sous forme de comprimés, tandis que la morphine est plus souvent retrouvée sous forme de gélules (6). Par ailleurs, la forme galénique du fentanyl, majoritairement sous forme de patch (bien qu'il existe des comprimés sublinguaux) et le fractionnement de sa dispensation réduisant les quantités disponibles au domicile, peut expliquer l'absence de cas observés chez les patients âgés de moins de 15 ans (12).

Tous les antalgiques opioïdes sont impliqués dans des cas de mésusage, à l'exception du fentanyl. L'oxycodone est la molécule qui compte le plus grand nombre de cas, suivie du tramadol, de la codéine et de la morphine. Si la plupart des cas de mésusage sont bénins, notre étude révèle, néanmoins, un nombre significatif de cas de gravité moyenne et forte.

La morphine et le tramadol sont les antalgiques opioïdes les plus impliqués dans les cas de toxicomanie. Ce résultat confirme les données du rapport OPPIDUM, qui identifie la morphine et le tramadol comme les deux molécules présentant le plus grand nombre de cas de dépendance (16). Ces situations de toxicomanie sont à l'origine de cas de gravité moyenne et forte.

En ce qui concerne les TSO, la méthadone est plus impliquée dans les cas d'intoxication que la buprénorphine, même si le rapport de l'OFDT montre que la buprénorphine est plus délivrée (10). En revanche, ils sont impliqués de manière équivalente dans les cas de toxicomanie. On pourrait s'attendre à une différence marquée des cas de gravité forte entre la méthadone et la buprénorphine de par leur différence pharmacologique, l'un agoniste pur et l'autre agoniste-antagoniste, pourtant le nombre de cas de gravité forte est équivalent pour les deux. La buprénorphine compte plus de cas de gravité moyenne que la méthadone. Cela peut s'expliquer par le fait que la naloxone est plus efficace dans le cadre d'une intoxication à la méthadone, permettant ainsi de limiter la sévérité des cas (30).

Dans notre étude, les cas d'intoxication à l'héroïne représentent 3% des cas et apparaissent relativement stables sur la période étudiée. Les données de l'OFDT confirment nos résultats car elles stipulent que la consommation d'héroïne est stable depuis 1992 (20). Par ailleurs, l'enquête DRAMES souligne que, malgré un usage marginal, l'héroïne est impliquée dans 18% des décès (14). Même si, dans notre étude, sur les 5 décès rapportés aucun ne concernait l'héroïne, 84% des cas impliquant de l'héroïne étaient de gravité moyenne ou forte, ce qui va dans le sens de l'enquête DRAMES. Cette part importante de gravité moyenne et forte peut s'expliquer par le fait que les cas d'héroïne présentent uniquement deux circonstances, la toxicomanie à 67% et les conduites suicidaires à 33%, de par leurs profils, augmentent la sévérité des intoxications.

Selon l'OFDT, les consommateurs d'héroïne sont majoritairement âgés de 35 à 44 ans. Sa consommation est très marginale chez les jeunes en France (20,21). Pourtant, dans notre étude, environ 30% des cas impliquant l'héroïne concernaient des patients âgés de 15 à 24 ans. Bien que les consommateurs d'héroïne jeunes soient peu nombreux, leurs usages semblent associés à des comportements plus à risque, comme en témoigne la proportion élevée de cas de gravité moyenne et forte pour cette molécule.

Entre 2020 et 2024, le CAPTV des Hauts-de-France n'a enregistré aucun cas lié aux nitazènes ou aux fentanylloïdes de synthèse.

Notre étude rapporte deux cas de papavérine retrouvés dans la composition d'un médicament vétérinaire, le Candilat®. Les cas sont uniquement accidentels et de gravité faible.

Un seul cas de dihydrocodéine est survenu dans un contexte suicidaire et a entraîné un décès, ce qui explique que nos graphiques montrent 100% de cas de conduite suicidaire et de gravité forte pour cette molécule.

#### **4.5 Signes cliniques et utilisation de la naloxone**

La méthadone ne représente que 7% des cas de notre étude, mais elle est la première molécule pour laquelle la naloxone est utilisée. Cela s'explique par le fait que les cas impliquant la méthadone surviennent le plus souvent dans des contextes suicidaires ou de toxicomanie, deux circonstances associées à des gravités moyenne et forte en raison des quantités ingérées pouvant être importantes.

Bien que l'utilisation de la naloxone soit controversée dans les cas d'exposition au tramadol, car il subsiste une question non résolue concernant l'augmentation du risque de convulsions (54), le tramadol est la deuxième molécule pour laquelle la naloxone est utilisée. Cela peut être expliqué par le fait que le tramadol est souvent impliqué dans des cas suicidaires qui comptent une proportion importante de cas de gravité moyenne et forte.

En témoigne le fait que le tramadol soit la première molécule ayant entraîné des signes neurologiques et respiratoires. Dans un contexte d'intoxication de gravité moyenne ou forte, la balance bénéfico-risque est en faveur d'une administration de la naloxone, laquelle doit se faire de manière prudente en raison du risque de convulsions.

Les signes neurologiques du toxidrome des opioïdes peuvent aller de la somnolence au coma calme, hypotonique et hyporéflexique. Dans notre étude, les signes neurologiques observés sont plus souvent associés à une gravité moyenne ou forte représentant au total 60% des cas avec des signes neurologiques.

#### **4.6 Évolution finale**

Dans notre étude, la majorité des cas évolue vers la guérison. Deux cas de séquelles ont été rapportés à la suite d'une intoxication par oxycodone, avec des lésions cérébrales dues à l'hypoxie, dont un cas de leucoencéphalopathie toxico-hypoxique et un autre cas dont la cause de l'hypoxie est incertaine car elle peut aussi être expliquée par une pendaison. Ces deux cas impliquaient des femmes, l'une âgée de 32 ans et l'autre de 73 ans, toutes deux en détresse suicidaire.

Sur les cinq décès rapportés, un cas impliquait quatre opioïdes : le fentanyl, la morphine, l'oxycodone et le tramadol. Les quatre autres décès impliquaient respectivement la buprénorphine, la codéine, la morphine et un médicament à base de poudre d'opium. Les cinq personnes impliquées, trois femmes et deux hommes, présentaient un large éventail d'âge, de 26 à 88 ans. Malheureusement, tous ces décès sont survenus dans un contexte suicidaire.

Le faible nombre de décès rend difficile la comparaison avec les enquêtes DRAMES et DTA, notamment concernant les molécules les plus impliquées et le profil des patients concernés. La forte proportion de cas de gravité moyenne et forte, qui représentent environ 40% des cas annuels, souligne la nécessité d'une surveillance accrue de la consommation d'opioïdes. Le faible nombre de décès observés dans notre étude, par rapport aux taux rapportés dans les enquêtes DRAMES et DTA (4,26), suggère une sous-déclaration des cas d'intoxication aux CAPTV.

## **5 Forces de l'étude**

### **5.1 Standardisation des données cliniques**

L'utilisation du Poisoning Severity Score permet une classification homogène de la gravité des intoxications. L'harmonisation du thésaurus des molécules (Anatomical Therapeutic Chemical) permet une extraction exhaustive des données.

### **5.2 Valeur ajoutée de l'étude**

L'étude a permis de recueillir des données sur les intoxications aiguës aux opioïdes, complémentaires à la base OpenMedic sur les délivrances des médicaments en ville et les données épidémiologiques de la littérature. Notre étude a révélé une proportion importante de cas de gravité moyenne à forte, malgré nos soupçons de sous-déclaration.

Le tramadol s'est révélé être la molécule la plus souvent signalée au CAPTV des Hauts-de-France et est largement délivré en pharmacie de ville. Les circonstances d'exposition étaient principalement suicidaires, mais une part non négligeable était due à des accidents, des mésusages et de la toxicomanie.

## **6 Les limites de l'étude**

### **6.1 Nature rétrospective**

Malgré la relecture de chacun des cas, la nature rétrospective de l'étude constitue une limite, l'analyse reposant uniquement sur les données renseignées dans les dossiers, sans possibilité de compléter les informations manquantes.

## **6.2 Biais de sous-déclaration**

L'ensemble des cas d'intoxication aux opioïdes survenus dans les Hauts-de-France ne fait pas systématiquement l'objet d'une déclaration auprès du CAPTV des Hauts-de-France.

## **6.3 Polyintoxications et imputabilité**

Dans de nombreux cas, plusieurs molécules étaient impliquées rendant l'imputabilité parfois difficile à affirmer.

## **6.4 Durée de l'étude**

L'étude, menée sur cinq ans, pourrait restreindre l'analyse de l'évolution à long terme des caractéristiques des intoxications aux opioïdes.

## **Partie 4 : Perspectives et rôle du pharmacien d'officine dans l'usage de la naloxone**

Les pharmacies d'officine jouent un rôle crucial dans le système de santé français grâce à leur accessibilité exceptionnelle. Avec une densité remarquable sur tout le territoire, 97% des Français peuvent atteindre une pharmacie en moins de dix minutes. De plus, les pharmaciens sont les seuls professionnels de santé disponibles sans rendez-vous, 24 heures sur 24 et 7 jours sur 7, grâce au système de garde mis en place en France (59).

Un rôle crucial en tant qu'acteur de santé publique de proximité qui est confirmé par l'Ordre National des Pharmaciens et le Comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française consacré à la réduction des risques et des dommages dans le champ de l'addiction aux opioïdes. La pharmacie d'officine est souvent perçue comme la seule source de santé accessible par certains usagers de drogues (60).

Grâce à sa proximité avec les patients et son accessibilité, le pharmacien a un rôle central dans la prévention de mésusages. Lors des délivrances, il est également en mesure de repérer rapidement les abus et les dépendances.

### **1 La naloxone en kits prêts à l'emploi disponible en France**

Les premières réflexions sur la naloxone en kits prêts à l'emploi dans un contexte d'urgence ont eu lieu en 1996. Au début des années 2000, les premières distributions de naloxone prête à l'emploi sous forme injectable en intramusculaire ont ensuite vu le jour en Allemagne, aux États-Unis d'Amérique, en Italie et au Royaume-Uni (61).

La naloxone en kits prêts à l'emploi par voie intranasale a ensuite été développée. Cette voie d'administration présente plusieurs avantages :

- Une absorption rapide avec un délai d'action d'environ 15 minutes due à la forte vascularisation de la muqueuse nasale,
- En situation d'urgence, elle est plus simple d'accès dès le premier contact avec la victime alors que l'abord d'une voie intraveineuse ou intramusculaire peut être plus difficile,
- Une utilisation plus facile pour le grand public, il n'y a pas d'assemblage du produit à réaliser,
- Elle ne comporte pas de risque d'accident d'exposition lié au sang (61).

Cependant, l'absorption de la naloxone par voie intranasale peut être réduite en cas d'anomalies de la cloison nasale, de saignements ou de sécrétions nasales et d'utilisation de substances vasoconstrictrices (61).

En France, le premier dispositif de naloxone en kits prêts à l'emploi par voie intranasale est le Nalscue®. Il a été mis sur le marché en juillet 2017. Faute d'accord sur son prix de vente et son remboursement, sa commercialisation est arrêtée en 2020 (62).

Les spécialités actuellement disponibles sur le marché en France sont :

- Nyxoid® : dispositif intranasal, disponible depuis septembre 2021 (63),
- Prenoxad® : seul dispositif sous forme injectable, disponible depuis mai 2019 (63),
- Ventizolve® : autre dispositif intranasal, il est disponible uniquement dans les CAARUD et les CSAPA depuis octobre 2023 (64).

## 1.1 Nyxoid®

Nyxoid® est disponible en pharmacie de ville depuis septembre 2023 (64). Nyxoid® se présente sous forme de pulvérisation intranasale en récipient unidose. Un pulvérisateur nasal délivre 1,8 mg de naloxone et une boîte contient deux doses (Figure 51) (65).

Selon le résumé des caractéristiques du produit, Nyxoid® est indiqué chez l'adulte et l'adolescent à partir de 14 ans dans le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes connus ou suspectés se manifestant par une dépression respiratoire et/ou du système nerveux central, à la fois dans un environnement non médical et un environnement de soins.



Figure 51. Boîte de Nyxoid® (66).

La délivrance de Nyxoid® n'est possible que sur ordonnance et est remboursé à 65% par l'assurance maladie (62).

### 1.1.1 Posologie et mode d'administration

Il est recommandé de pulvériser une unidose dans une narine soit 1,8 mg de naloxone. L'administration d'une deuxième dose dans l'autre narine est recommandée, 2 à 3 minutes après la première administration, si l'état du patient ne s'améliore pas. Il n'y a qu'une dose par pulvérisateur, il convient donc de ne pas amorcer ou tester le dispositif avant son administration (65).

## 1.2 Prenoxad®

Le Prenoxad® se présente sous forme de seringue préremplie de 2 mL contenant 1,82 mg de chlorhydrate de naloxone anhydre (Figure 52) (67).

Selon le Résumé des Caractéristiques du Produit, Prenoxad® est indiqué chez l'adulte dans le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, caractérisés ou suspectés, se manifestant par une dépression respiratoire et/ou du système nerveux central, dans l'attente d'une prise en charge par une structure médicalisée (67).



*Figure 52. Boîte de Prenoxad® (68).*

Prenoxad® n'est pas soumis à une prescription médicale obligatoire et est remboursé à 65% par l'assurance maladie sur ordonnance (62).

### 1.2.1 Posologie et mode d'administration

Prenoxad® s'administre par voie intramusculaire à l'aide de l'aiguille présente dans le kit, au niveau du muscle extérieur de la cuisse ou du haut du bras, directement à travers les vêtements si nécessaire.

La dose initiale est une dose de 0,4mL, soit une graduation. Une nouvelle dose doit être administrée 2 à 3 minutes après la première dose, si l'état du patient ne s'améliore pas (67). Les administrations doivent être progressives, il ne faut jamais injecter le contenu de la seringue en une fois (69).

## 2 État des lieux de l'utilisation de la naloxone en kits prêts à l'emploi

### 2.1 France

Pour rappel, la mortalité liée aux opioïdes reste préoccupante. Malgré les recommandations de la Haute Autorité de Santé de 2022, l'accès à la naloxone est insuffisant. L'utilisation de la naloxone permettrait pourtant d'empêcher 4 décès sur 5, selon le rapport du Sénat (1).

En 2023, plus de 29 000 kits prêts à l'emploi de naloxone ont été commandés (Figure 53) (9,11). Cependant, on observe une baisse des commandes en 2024 (10).

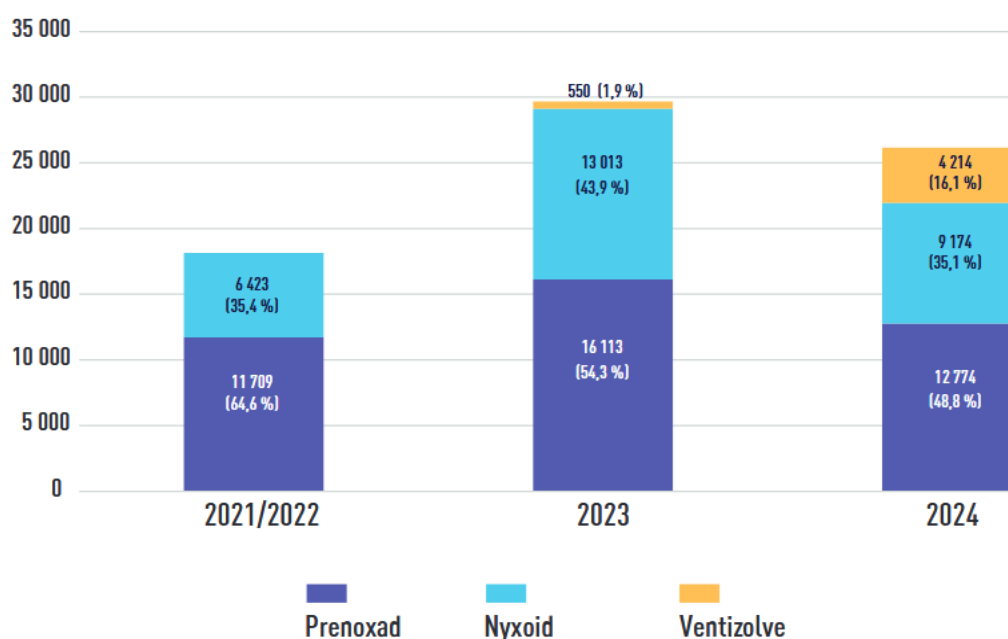


Figure 53. Évolution des commandes de naloxone selon la spécialité pharmaceutique entre 2021 et 2024.

L'enquête OPPIDUM de 2023 révèle que 67% des usagers d'opioïdes suivis dans les structures spécialisées dans les addictions avaient connaissance de la mise à disposition des kits contre 61% en 2022. Seulement 34% des usagers en avaient à disposition et 3% en ont utilisé en 2023 (16).

En ce qui concerne les patients traités par antalgiques opioïdes, il est difficile de déterminer combien de personnes à risque de surdosages ont effectivement reçu un kit. Toutefois, au regard du nombre total de kits délivrés et de la proportion élevée de patients exposés aux opioïdes antalgiques, il est probable que seule une minorité des patients concernés en ait bénéficié (70).



### 3 Repérage de situations à risque de surdosage

Les risques de surdosages d'opioïdes concernent autant les usages illicites que thérapeutiques.

#### 3.1 Trouble de l'usage

Pour rappel, les opioïdes possèdent des propriétés psychotropes (74), par conséquent leurs consommations peuvent être à l'origine de mésusages, de pharmacodépendance et de troubles liés à l'usage d'opioïdes (62). Ces situations exposent à des risques de surdosages et donc de décès par intoxication aiguë aux opioïdes (62).

#### 3.2 Échelles de repérage du mésusage

Dans ses recommandations de 2022 sur le bon usage des opioïdes, la Haute Autorité de Santé invite les professionnels de santé à recourir à des outils de repérage du mésusage. Ces outils peuvent être mobilisés à différents moments de la prise en charge, afin d'évaluer puis de réévaluer régulièrement le traitement au regard de la balance bénéfique/risque (74).

##### 3.2.1 Échelle Opioid Risk Tool (ORT)

L'échelle ORT permet d'évaluer le risque de mésusage avant l'initiation d'un antalgique opioïde (Figure 55) (74).

Antécédent familial d'abus d'une substance			Antécédent personnel d'abus d'une substance		
	Femme	Homme		Femme	Homme
Alcool	1	3	Alcool	3	3
Drogues illicites	2	3	Drogues illicites	4	4
Autre	4	4	Médicaments d'ordonnance	5	5
Age (sujet de 16 à 45 ans)	1	1	Trouble psychologique		
	Femme	Homme		femme	homme
Antécédent de violence sexuelle pendant l'enfance	3	0	Trouble de l'attention, trouble bipolaire, trouble obsessionnel compulsif, schizophrénie	2	2
			Dépression	1	1
Score	<input type="text"/>		Score	<input type="text"/>	

Figure 55. Échelle ORT (75).

Elle est utilisée chez les adultes présentant des douleurs justifiant la prescription d'opioïdes (75).

Chaque « oui » à un item correspond à un nombre de points selon le sexe. La somme des points permet de qualifier le risque de mésusage (12) :

- Score de 0 à 3 : risque faible,
- Score de 4 à 7 : risque modéré,
- Score supérieur à 7 : risque élevé.

Un score modéré ou élevé ne contre-indique pas la prescription d'antalgique opioïde si son utilisation est nécessaire. En revanche, une surveillance accrue et régulière doit être mise en place. Pour se faire, l'échelle Prescription Opioid Misuse Index (POMI) pourra être utilisée.

### 3.2.2 Échelle POMI

L'échelle POMI permet le dépistage du mésusage des antalgiques opioïdes. Elle peut être utilisée au cours du traitement afin de réévaluer la balance bénéfique/risque (Figure 56) (12). Par conséquent, elle peut être utilisée par le pharmacien lors de la prise en charge de patients ayant des antalgiques opioïdes afin de repérer les situations de mésusage.

ANTALGIQU(S) OPIOÏDE(S) CONCERNE(S) PAR CES QUESTIONS : Codéine, tramadol, poudre d'opium, morphine, oxycodone, fentanyl, hydromorphone		
	Oui	Non
Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) anti-douleur en QUANTITE PLUS IMPORTANTE, c'est-à-dire une quantité plus élevée que celle qui vous a été prescrite ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous déjà pris ce/ces médicaments anti-douleur PLUS SOUVENT SUE PRESCRIT(S) sur votre ordonnance, c'est-à-dire réduit le délai entre deux prises ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous déjà eu besoin de faire RENOUEVELER VOTRE ORDONNANCE de ce/ces médicament(s) anti-douleur PLUS TÔT QUE PREVU ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous déjà eu la SENSATION DE PLANER OU RESSENTI UN EFFET STIMULANT après avoir pris ce/ces médicament(s) anti-douleur ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) anti-douleur parce que vous étiez contrarié(e), c'est-à-dire pour SOULAGER OU SUPPORTER DES PROBLEMES AUTRES QUE LA DOULEUR ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous déjà CONSULTÉ PLUSIEURS MEDECINS, y compris aux urgences pour obtenir plus de ce/ces médicament(s) anti-douleur ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Score :	<input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/>	

Figure 56. Échelle POMI (76).

Chaque réponse positive compte un point. Si le score est supérieur ou égal à 2, il est possible que le patient ait un usage à risque (12).

## 4 Les freins et leviers à la dispensation de la naloxone

Selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé de 2022 sur le bon usage des opioïdes, il est recommandé d'évaluer systématiquement l'intérêt de prescrire et de dispenser la naloxone en kits prêts à l'emploi lors de toute prescription d'opioïde, en particulier en situation de vulnérabilité (événement de vie, sortie d'hospitalisation, d'incarcération, *etc.*) (74). Pourtant, comme nous l'avons mentionné, la connaissance et la disponibilité de ces médicaments sont limitées en pharmacie.

Cette section vise à identifier les obstacles à l'origine de cette dispensation limitée et à proposer des solutions pour permettre une dispensation plus large en impliquant le pharmacien d'officine.

En 2022 la Haute Autorité de Santé préconise un accès facilité et anonymisé sans prescription ni avance de frais en pharmacie d'officine de toutes les formes de naloxone (74). L'élargissement des compétences de prescription aux pharmaciens d'officine et une prise en charge à 100% par l'assurance maladie apparaissent comme des pistes particulièrement pertinentes pour augmenter l'utilisation des kits prêts à l'emploi de naloxone.

Ainsi, en s'appuyant sur les outils de repérage, le pharmacien pourra rapidement identifier ces situations à risque et y répondre immédiatement en prescrivant la naloxone.

Cependant, la Fédération Addiction et le programme POP mettent en lumière la faible connaissance des pharmaciens sur la gestion des surdosages aux opioïdes, la disponibilité et l'utilisation de la naloxone en kits prêts à l'emploi. Des méconnaissances qui sont de réels freins à la dispensation de la naloxone en officine (70,71).

Le programme POP rapporte également que les pharmaciens ne se sentent pas à l'aise avec les conseils associés à la dispensation de naloxone. Sur les trois derniers mois, 88% des pharmaciens n'ont jamais informé les patients de l'existence de kits prêts à l'emploi de naloxone lors de la délivrance d'opioïdes. Pourtant 74% des pharmaciens révèlent avoir été confrontés à des patients présentant un trouble de l'usage sur cette même période (71).

Certaines perceptions de professionnels de santé peuvent aussi freiner la délivrance des kits prêts à l'emploi de naloxone. Certains perçoivent une contradiction de la dispensation de naloxone et d'opioïdes simultanément (71), en estimant que cela puisse encourager une consommation moins prudente (61). La naloxone est souvent perçue comme un antidote à usage hospitalier uniquement et destinée aux usagers de drogues illicites (71). L'étude de Wunderlich *et al.* (77) montre qu'il n'y a pas d'augmentation des comportements à risque liés aux opioïdes parmi les consommateurs ayant reçu une co-dispensation de naloxone par rapport à ceux n'en ayant pas reçu.

Afin d'améliorer la dispensation de la naloxone auprès des usagers de drogues, la Fédération Addiction préconise d'intégrer aux modules de formation initiale et continue les recommandations de la HAS sur l'usage d'antalgiques opioïdes, le repérage des risques de mésusages et la prise en charge des surdosages en incluant la prescription de kits prêts à l'emploi de naloxone. La Fédération Addiction préconise également le financement d'une boîte de naloxone dans toutes les pharmacies de ville (70).

## **5 Proposition d'un protocole de repérage de mésusage et prise en charge des surdosages aux opioïdes en officine**

Face à la hausse des mésusages d'opioïdes et au risque d'intoxication aiguë qui en résulte (1), le rôle du pharmacien d'officine devient de plus en plus crucial pour le repérage précoce et l'orientation des patients. Il nous semble pertinent que le pharmacien d'officine soit plus impliqué dès la délivrance et le renouvellement des ordonnances d'opioïdes afin de repérer les situations à risque et d'intervenir lorsqu'il est confronté à une intoxication aiguë. Afin de l'aider dans ce rôle, nous proposons le protocole suivant.

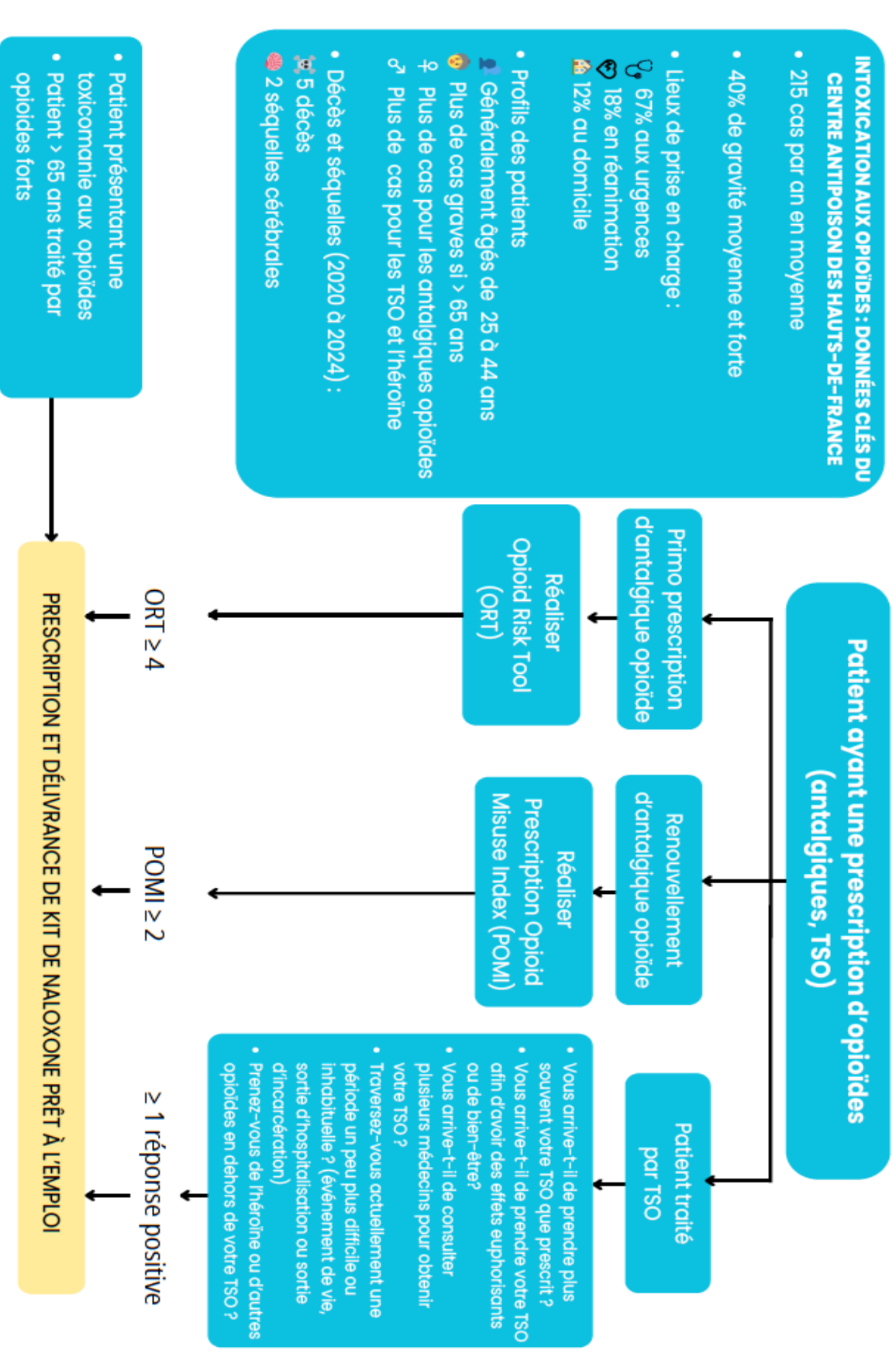


Figure 57. Proposition de protocole de prévention des surdosages en opioïdes.

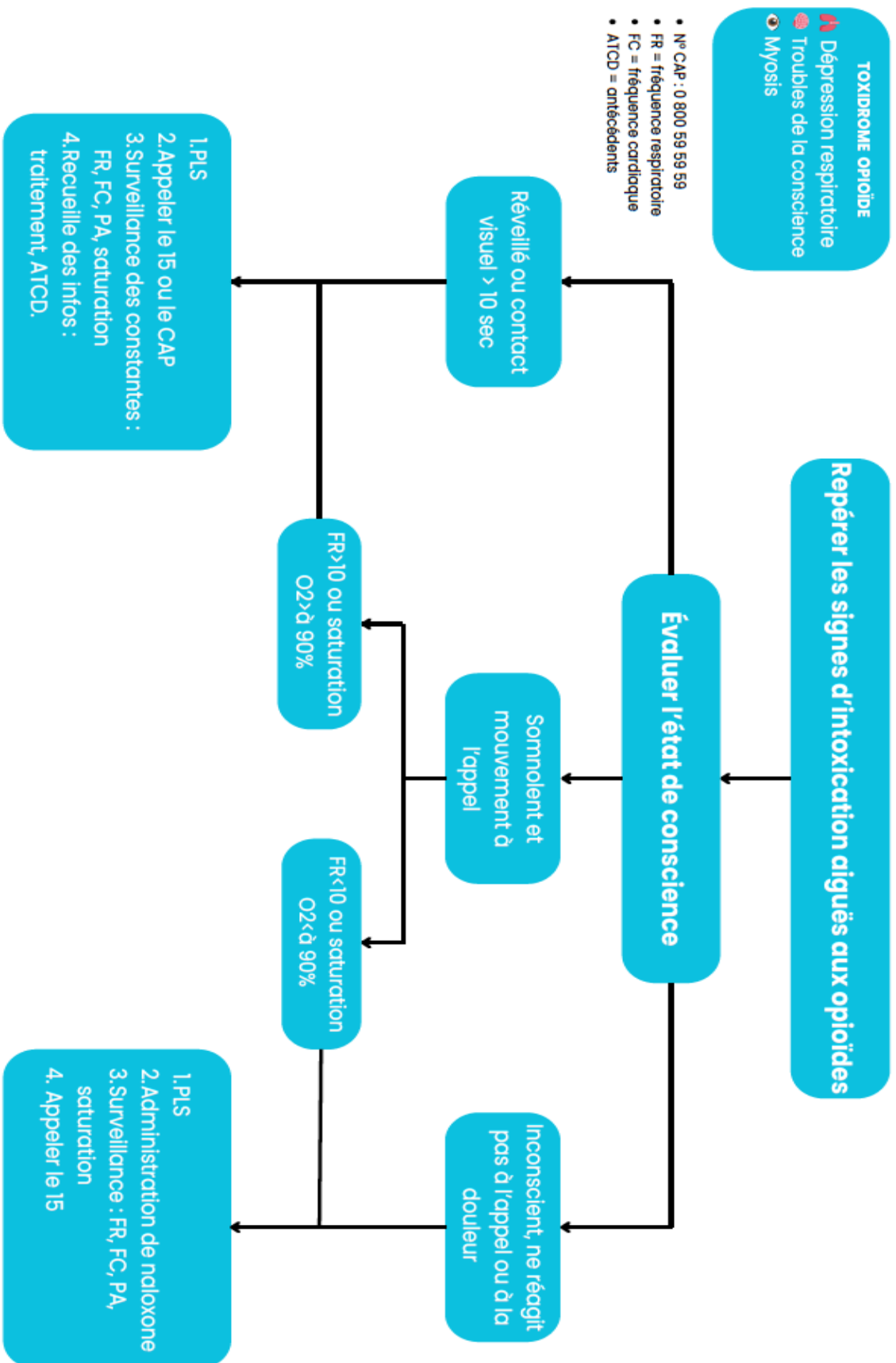


Figure 58. Proposition de protocole d'intervention d'urgence en cas de surdosage aux opioïdes

## Conclusion

Les données de la littérature indiquent une augmentation des délivrances d'opioïdes, ce qui entraîne un risque accru de morbidité et de mortalité en raison de leur profil toxicologique. Ce constat concerne aussi bien les opioïdes antalgiques que les traitements de substitution aux opioïdes et les opioïdes illicites. En France, même si la situation n'atteint pas celle des États-Unis d'Amérique, elle en présente des caractéristiques comparables aux différentes vagues de la crise des opioïdes. Elle se traduit notamment par une augmentation des prescriptions, dont celle de l'oxycodone, entraînant une hausse des dépendances et des situations de toxicomanie, une augmentation des hospitalisations et une part importante de cas de décès. Par ailleurs, l'émergence des nouveaux opioïdes de synthèse constitue un phénomène préoccupant.

Notre étude met en évidence un nombre important de cas liés à des intoxications aux opioïdes enregistrés au CAPTV des Hauts-de-France. Une proportion significative de ces situations présente une gravité moyenne ou forte et concerne l'ensemble des tranches d'âge. De nombreux cas surviennent dans un contexte suicidaire. Nos résultats révèlent cependant des cas d'intoxications graves impliquant des opioïdes antalgiques, dont le mésusage et les pratiques addictives sont aussi fréquents que pour les TSO. L'héroïne, bien que consommée par un nombre limité d'usagers, est responsable d'une part importante des cas de gravité forte, notamment chez les sujets jeunes. Son usage reste pourtant marginal dans cette tranche d'âge, ce qui suggère une escalade des conduites addictives associée à une augmentation de la sévérité des intoxications.

La diffusion élargie de la naloxone sous forme de kits prêts à l'emploi apparaît comme une mesure essentielle pour réduire la morbidité et la mortalité liées aux intoxications aux opioïdes. Pourtant, la distribution de ces kits demeure insuffisante, alors même qu'elle pourrait permettre d'éviter jusqu'à quatre décès sur cinq. Parmi les leviers susceptibles d'améliorer cette diffusion, la prescription par les pharmaciens d'officine représente une opportunité majeure. Professionnels de santé de proximité, ils s'imposent comme des acteurs clés de la prévention des surdosages. Néanmoins, les données de la littérature montrent que peu de pharmaciens connaissent l'existence de ces dispositifs et que nombre d'entre eux restent réticents à l'idée de les proposer.

Cette réticence persiste alors même qu'ils déclarent être régulièrement confrontés à des patients présentant un trouble de l'usage des opioïdes.

Dans ce contexte, nous avons proposé un protocole de repérage des situations à risque de surdosage aux opioïdes afin d'aider à la prise de décision concernant la prescription de kits de naloxone prêts à l'emploi. Nous avons également élaboré un protocole d'administration d'urgence de la naloxone destiné aux situations dans lesquelles le pharmacien serait confronté à un surdosage opioïde au sein de l'officine.

## Références

1. Sénat. Opiïdes en France : état des lieux, risques émergents et stratégies de prévention [Internet]. 2025 [cité 25 sept 2025]. Disponible sur : <https://www.senat.fr/rap/r24-848/r24-848.html>
2. Observatoire français des drogues et des tendances addictives. État des lieux sur le fentanyl et les fentanylloïdes en France [Internet]. 2021 [cité 6 janv 2026]. Disponible sur : [https://www.ofdt.fr/sites/ofdt/files/2023-08/field\\_media\\_document-3401-doc\\_num--explnum\\_id-32273-.pdf](https://www.ofdt.fr/sites/ofdt/files/2023-08/field_media_document-3401-doc_num--explnum_id-32273-.pdf)
3. Nelson LS, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Goldfrank LR. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 11th ed. New York : McGraw-Hill Medical. 2019.
4. Addictovigilance. Dispositif DRAMES Plaquette d'information 2023 [Internet]. 2023 [cité 12 juin 2025]. Disponible sur : <https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/2025/06/Plaquette-DRAMES-2023.pdf>
5. Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance Addictovigilance de Grenoble. Décès toxiques accidentels DTA Plaquette d'information 2023 [Internet]. 2023 [cité 13 juin 2025]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2025/06/04/20250604-plaquette-dta-2023.pdf>
6. Haute Autorité de Santé. Open SNDS [Internet]. [cité 13 oct 2025]. Disponible sur : <https://open-snds.has-sante.fr/>
7. Réseau des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance Addictovigilance. Bulletin ASOS n° 18 [Internet]. 2021 [cité 10 sept 2025]. Disponible sur : [https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/2021/06/Bulletin\\_18\\_ASOS.pdf](https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/2021/06/Bulletin_18_ASOS.pdf)
8. Réseau des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance Addictovigilance. Résumé de l'enquête ASOS 2023 [Internet]. 2023 [cité 19 juin 2025]. Disponible sur : <https://portail-addictions-occitanie.fr/wp-content/uploads/2025/05/resume-de-lenquete-asos-2023.pdf>
9. Feng C. Traitements par agonistes opioïdes en France Bilan 2024. Observatoire français des drogues et des tendances addictives. 2024 [cité 30 juillet 2025]. Disponible sur : <https://www.ofdt.fr/publication/2024/traitements-par-agonistes-opioides-en-france-bilan-2024-2469>

10. Feng C. Traitements par agonistes opioïdes en France Bilan 2025. Observatoire français des drogues et des tendances addictives. 2025 [cité 26 janvier 2026]. Disponible sur : <https://www.ofdt.fr/publication/2025/traitements-par-agonistes-opioides-en-france-bilan-2025-2643>
11. Ndiaye A. Traitements de substitution aux opioïdes en France Bilan 2023. Observatoire français des drogues et des tendances addictives. 2023 [cité 14 sept 2025]. Disponible sur : <https://www.ofdt.fr/publication/2023/traitements-de-substitution-aux-opioides-en-france-bilan-2023-519>
12. RESPADD. Livret opioïdes [Internet]. 2018 [cité 16 juin 2025]. Disponible sur : <https://www.respadd.org/wp-content/uploads/2018/10/Livret-opioides-1.pdf>
13. Laporte C, Fortin F, Dupouy J, Quirin A, Pereira B, Chenaf C, et al. Real-Life Testing of the Prescription Opioid Misuse Index in French Primary Care. *Int J Environ Res Public Health*. janv 2022;19(22):14845.
14. Réseau des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance Addictovigilance. Ordonnances suspectes indicateur d'abus possible OSIAP Rapport 2023. [cité 13 juin 2025]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2025/03/14/20250314-osiap-rapport-2023.pdf>
15. Garcin L, Le Roch M, Agbessi CA, Lobut JB, Lecoeur A, Benoist G. Purple drank : un dangereux cocktail à connaître. *Arch Pédiatrie*. nov 2016;23(11):1165-8.
16. Réseau des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance Addictovigilance. OPPIDUM Plaquette 2023. 2023 [cité 22 sept 2025]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2024/09/11/20240911-plaquette-oppidum-2023.PDF>
17. Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence Avis tramadol (chlorhydrate de) [Internet]. 2016 [cité 23 déc 2025]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15300\\_TOPALGIC-MONOALGIC\\_PIS\\_RI\\_Avis2\\_CT15300.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15300_TOPALGIC-MONOALGIC_PIS_RI_Avis2_CT15300.pdf)
18. Observatoire français des drogues et des tendances addictives. Drogues et addictions chiffres clés 2025. 2025 [cité 12 juin 2025]. Disponible sur : <https://www.ofdt.fr/publication/2025/drogues-et-addictions-chiffres-cles-2025-2474>

19. Observatoire français des drogues et des tendances addictives. Héroïne et opioïdes synthèse des connaissances [Internet]. [cité 6 janv 2026]. Disponible sur : <https://www.ofdt.fr/heroine-et-opioides-synthese-des-connaissances-1729>
20. Spilka S. Les niveaux d'usage des drogues illicites en France en 2023. Observatoire français des drogues et des tendances addictives. 2024 [cité 15 sept 2025]. Disponible sur : <https://www.ofdt.fr/publication/2024/les-niveaux-d-usage-des-drogues-illicites-en-france-en-2023-2122>
21. Observatoire français des drogues et des tendances addictives. Fiche territoriale Hauts de France 2025 [Internet]. 2025 [cité 18 sept 2025]. Disponible sur : [https://www.ofdt.fr/sites/ofdt/files/2025-08/ficheterritorialehdf2025\\_ve.pdf](https://www.ofdt.fr/sites/ofdt/files/2025-08/ficheterritorialehdf2025_ve.pdf)
22. Agence de l'Union européenne sur les drogues. Héroïne et autres opioïdes : situation actuelle en Europe (Rapport européen sur les drogues 2025) [Internet]. 2025 [cité 20 sept 2025]. Disponible sur : [https://www.euda.europa.eu/sites/default/files/pdf/32299\\_fr.pdf](https://www.euda.europa.eu/sites/default/files/pdf/32299_fr.pdf)
23. Association des centres d'Addictovigilance. Les nitazènes nouveaux opioïdes de synthèse Bulletin Addictovigilance n° 23 [Internet]. 2024 [cité 20 sept 2025]. Disponible sur : <https://addictovigilance.fr/>
24. Agence de l'Union européenne sur les drogues. Nouvelles substances psychoactives : situation actuelle en Europe (Rapport européen sur les drogues 2025) [Internet]. 2025 [cité 22 sept 2025]. Disponible sur : [https://www.euda.europa.eu/publications/european-drug-report/2025/new-psychoactive-substances\\_fr](https://www.euda.europa.eu/publications/european-drug-report/2025/new-psychoactive-substances_fr)
25. Gallien Y, Martin A, Caserio-Schönemann C, Le Strat Y, Thiam MM. Epidemiological study of opioid use disorder in French emergency departments, 2010–2018 from OSCOUR database. *BMJ Open*. 30 oct 2020 ;10(10):e037425.
26. Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance Addictovigilance de Grenoble. Décès toxiques accidentels DTA Plaquelette d'information 2022 [Internet]. 2022 [cité 4 janv 2026]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2024/05/29/20240529-plaquelette-dta-2022.pdf>

27. Agence de l'Union européenne sur les drogues. Décès liés à l'usage de drogues : situation actuelle en Europe (Rapport européen sur les drogues 2025) [Internet]. 2025 [cité 29 sept 2025]. Disponible sur : [https://www.euda.europa.eu/sites/default/files/pdf/32312\\_fr.pdf](https://www.euda.europa.eu/sites/default/files/pdf/32312_fr.pdf)
28. Cherki S. Observatoire français des drogues et des tendances addictives. Point SINTES n° 10 [Internet]. 2024 [cité 20 sept 2025]. Disponible sur : [https://www.ofdt.fr/sites/ofdt/files/2024-12/point\\_sintes\\_10\\_0.pdf](https://www.ofdt.fr/sites/ofdt/files/2024-12/point_sintes_10_0.pdf)
29. NYSORA. Opioïdes [Internet]. 2022 [cité 17 nov 2025]. Disponible sur : <https://www.nysora.com/fr/anesthésie/opioïdes/>
30. Baud F, Garnier R. Toxicologie clinique. 6e éd. Paris : Lavoisier Médecine sciences ; 2017.
31. Mégarbane B. Overdose aux opioïdes : présentation clinique et place de la naloxone. 2016;
32. Chauvin M. Les antalgiques morphiniques et leurs antagonistes [Internet]. [cité 14 nov 2025]. Disponible sur: <https://amar-constantine.e-monsite.com/pages/programme-1ere-annee/pharmacologie/2-6-2-6-morphiniques-et-leurs-antagonistes.html>
33. PasseportSanté. Myosis : définition, causes et traitements [Internet]. 2021 [cité 28 déc 2025]. Disponible sur : <https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Symptomes/Fiche.aspx?doc=myosis-definition-causes-traitements>
34. Institut national de santé publique du Québec. Protocole de traitement de l'intoxication aiguë aux opioïdes [Internet]. [cité 20 déc 2025]. Disponible sur : <https://www.inspq.qc.ca/toxicologie-clinique/protocole-de-traitement-de-l-intoxication-aigue-aux-opioides>
35. Baudot M, Tourlière B, Gouraud A. Cardiotoxicité du tramadol : une revue systématique de la littérature. Toxicol Anal Clin. 2025;37(3 Suppl):S110-1.
36. Munoz Musat E, Hankiewicz K, Ruch Y, Hansmann Y, de Broucker T. Leucoencéphalopathie toxico-hypoxique due aux opiacés : une nouvelle cause de syndrome post-intervalle. Prat Neurol FMC. 2018;9(4):252-8.
37. Société française de médecine d'urgence. Syndrome opiacé [Internet]. 2019 [cité 17 nov 2025]. Disponible sur : <https://www.sfmou.org/toxin/SYNDROME/OPIACE.HTM>

38. Centers for Disease Control and Prevention. CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain United States 2016. MMWR Recomm Rep. 2016;65(1):1-49. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/rr/rr6501e1.htm>
39. Drewes AM, Jensen RD, Nielsen LM, Droney J, Christrup LL, Arendt-Nielsen L, et al. Differences between opioids: pharmacological, experimental, clinical and economical perspectives. Br J Clin Pharmacol. 2012; 75(1):60-78.
40. Spiller HA, Gorman SE, Villalobos D, Benson BE, Ruskosky DR, Stancavage MM, et al. Prospective multicenter evaluation of tramadol exposure. J Toxicol Clin Toxicol. 1997;35(4):361-4.
41. Agence de l'Union européenne sur les drogues. Fentanyl : fiche drogue [Internet]. [cité 4 janv 2026]. Disponible sur : [https://www.euda.europa.eu/sites/default/files/pdf/31506\\_fr.pdf](https://www.euda.europa.eu/sites/default/files/pdf/31506_fr.pdf)
42. Gomes T, Mamdani MM, Dhalla IA, Paterson JM, Juurlink DN. Opioid dose and drug-related mortality in patients with nonmalignant pain. Archives of Internal Medicine. 2011;171(7):686-91.
43. Sachdeva DK, Stadnyk JM. Are one or two dangerous? Opioid exposure in toddlers. J Emerg Med. 2005;29(1):77-84.
44. Bédry, Llanas, Danel, Fayon. Guide pratique de toxicologie pédiatrique. 2ème édition. Arnette; 2007. 265-266 p.
45. Manuel MSD. Syndrome sérotoninergique [Internet]. [cité 28 déc 2025]. Disponible sur : <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/blessures-empoisonnement/troubles-dus-à-la-chaaleur/syndrome-sérotoninergique>
46. Nakhaee S, Amirabadizadeh A, Brent J, Miri-Moghaddam E, Foadoddini M, Farrokhfall K, et al. Tramadol and the occurrence of seizures: a systematic review and meta-analysis. Crit Rev Toxicol. 2019;49(8):710-23.
47. Le Berre JP, Desramé J, Lecoules S, Coutant G, Béchade D, Algayres JP. Hyponatrémie due au tramadol. Rev Med Interne. 2007. 28(12):888-9.
48. Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Hypoglycémie, un effet indésirable du tramadol de plus en plus documenté [Internet]. [cité 4 janv 2026]. Disponible sur : <https://www.rfcrpv.fr/hypoglycemie-un-effet-indesirable-du-tramadol-de-plus-en-plus-documente/>

49. Plé O, Mathieu O, Peyron PA, Baccino E. Décès secondaire à une injection intraveineuse lente de tramadol lors d'une prise en charge médicale à propos d'un cas. Rev Med Legale. 2022. 13(2):79-85.
50. Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Codéine, oxycodone, tramadol et le cytochrome CYP2D6 : attention aux métabolites actifs ! [Internet]. [cité 17 nov 2025]. Disponible sur : <https://www.rfcrpv.fr/codeine-oxycodone-tramadol-et-le-cytochrome-cyp2d6-attention-aux-metabolites-actifs/>
51. Société française de médecine d'urgence. Naloxone [Internet]. 2019 [cité 13 nov 2025]. Disponible sur : <https://www.sfmou.org/toxin/ANTIDOTE/NALOXONE.HTM>
52. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Naloxone Viatris 0,4 mg/1 ml, solution injectable en ampoule. Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. [cité 13 nov 2025]. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/64456251/extrait>
53. Danieau T, Grant C, Meireles S. Les médicaments d'urgence [Internet]. Société de Réanimation de Langue Française. [cité 12 janv 2026]. Disponible sur : <https://www.srlf.org/sites/www.srlf.org/files/medias/documents/V2.2%20de%CC%81finitif%20Les%20me%CC%81dicaments%20d%27urgence%20-%20Thomas.pdf>
54. Mégarbane B, Oberlin M, Alvarez JC, Balen F, Beaune S, Bédry R, et al. Management of pharmaceutical and recreational drug intoxications Recommendations formalisées d'experts [Internet]. 2020. Société de Réanimation de Langue Française, Société Française de Médecine d'Urgence. [cité 12 janv 2026]. Disponible sur : <https://www.srlf.org/>
55. Eizadi-Mood N, Ghandehari M, Mansourian M, Sabzghabae AM, Samasamshariat S, Sadeghi E. Risk of seizure after naloxone therapy in acute tramadol poisoning a systematic review with meta-analysis. Int J Prev Med. 2019. 10:183.
56. Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique du Val de Loire. Naloxone chlorhydrate. Surdosage aux morphinomimétiques chez l'adulte et l'enfant de plus de 3 ans [Internet]. 2015 [cité 31 oct 2025]. Disponible sur : [https://www.omedit-centre.fr/medias/Naloxone-chlorhydrate-surdosage-morphinomimetiques\\_Adulte-enfant.pdf](https://www.omedit-centre.fr/medias/Naloxone-chlorhydrate-surdosage-morphinomimetiques_Adulte-enfant.pdf)

57. Brothers TD, Fraser J, Webster D. Les soins hospitaliers aux personnes qui consomment des drogues injectables. CMAJ Can Med Assoc J. 2021. 193(22) E829 à E830.
58. Insee. État de santé de la population France portrait social [Internet]. 2023 [cité le 6 févr 2026]. Disponible sur : <http://www.insee.fr/fr/statistiques/7666863>
59. Conseil national de l'Ordre des pharmaciens. Accès aux soins et aux produits de santé quel rôle pour les pharmaciens [Internet]. 2024 [cité 4 janv 2026]. Disponible sur : <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/la-revue/tous-pharmaciens-la-revue-n-25-juillet-2024/acces-aux-soins-et-aux-produits-de-sante-quel-role-pour-les-pharmaciens>
60. Ordre national des pharmaciens Cespharm. Le pharmacien d'officine acteur de la réduction des risques et des dommages [Internet]. 2023 [cité 2 janv 2026]. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/mediatheque/fichiers/les-autres-publications/le-pharmacien-d-officine-acteur-de-la-reduction-des-risques-et-des-dommages>
61. Chapuy M, Frauger E. Naloxone : l'antidote qui sauve des vies. Histoire, impact et déploiement des programmes à travers le monde. Psychotropes. 2025;31(2-3):127-43.
62. Frauger E, Chappuy M. Naloxone en France : prévention des surdoses d'opioïdes grâce à des programmes innovants. Psychotropes. 24 juin 2025;31(2-3):145-67.
63. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Surdosage et overdose d'opioïdes : point sur l'offre thérapeutique de la naloxone en France [Internet]. 2019 sept 2 [mis à jour 2023 déc 7] [cité 30 déc 2025]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/surdosage-et-overdose-dopioïdes-point-sur-loffre-therapeutique-de-la-naloxone-en-france>
64. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la transparence relatif à Ventizolve [Internet]. 2024 [cité 27 déc 2025]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20445\\_VENTIZOLVE\\_PIS\\_INS\\_AvisDef\\_CT20445.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20445_VENTIZOLVE_PIS_INS_AvisDef_CT20445.pdf)

65. Agence européenne des médicaments. NYXOID 1,8 mg, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose [Internet]. [cité 27 déc 2025]. Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/nyxoid-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/nyxoid-epar-product-information_fr.pdf)
66. Mundipharma. NYXOID® nasal spray | NYXOID® Nasal Spray [Internet]. [cité 15 janv 2026]. Disponible sur : <https://nyxoid.com.au/consumer/>
67. Base de Données Publique des Médicaments. PRENOXAD 0,91 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie [Internet]. [cité 27 déc 2025]. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
68. Ethypharm. PRENOXAD. Brochure patient [Internet]. [cité 2 janv 2026]. Disponible sur : <https://www.prenoxad.fr/downloads/prenoxad-brochure-patient-19.pdf>
69. Ethypharm. PRENOXAD. Diaporama professionnel de santé [Internet]. 2025 sept [cité 2 janv 2026]. Disponible sur : [https://www.ethypharm.fr/wp-content/uploads/2025/11/PRENOXAD\\_Diaporama\\_Professionnel-de-Sante\\_Version-2\\_2025\\_Septembre.pdf](https://www.ethypharm.fr/wp-content/uploads/2025/11/PRENOXAD_Diaporama_Professionnel-de-Sante_Version-2_2025_Septembre.pdf)
70. Association SAFE. Livre blanc de la naloxone. Réduire le risque de surdose d'opioïdes en améliorant la diffusion de la naloxone [Internet]. 2024 [cité 28 sept 2025]. Disponible sur : <https://safe.asso.fr/images/Documents/LivreBlancNaloxone.pdf>
71. Chan Soc Foh A, Mezaache S, Turlure F, Fredon N, Pichon S, Peillard L, et al. Prévention du mésusage et du risque des surdoses d'opioïdes et diffusion de naloxone : état des lieux des pratiques, besoins et perspectives auprès des pharmaciens d'officine. *Therapies*. 2025;80(5):507-18.
72. Agence de l'Union européenne sur les drogues. Réduction des risques – la situation actuelle en Europe. Rapport européen sur les drogues 2024 [Internet]. 2024 [cité 29 sept 2025]. Disponible sur : [https://www.euda.europa.eu/sites/default/files/pdf/31886\\_fr.pdf?819816](https://www.euda.europa.eu/sites/default/files/pdf/31886_fr.pdf?819816)
73. Bredenberg E, Olsen H, Ladka M, Beekman K, Black JC, Ellis MS, et al. People entering opioid substance use treatment have low rates of naloxone knowledge and possession. *Drug Alcohol Depend*. 2025;271:112645.

74. Haute Autorité de Santé. Bon usage des médicaments opioïdes : antalgie, prévention et prise en charge du trouble de l'usage et des surdoses [Internet]. 2022 [cité 3 janv 2026]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/reco\\_opioides.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/reco_opioides.pdf)
75. Webster LR, Webster RM. Predicting aberrant behaviors in opioid-treated patients: preliminary validation of the Opioid Risk Tool. *Pain Med.* 2005;6(6):432-42.
76. Knisely JS, et al. Prescription Opioid Misuse Index: a brief questionnaire to assess misuse. *J Subst Abuse Treat.* 2008;35(4):380-6.
77. Wunderlich JR, Engelberg RS, Tofighi B, Schwartz MD. Time for pharmacy co-dispensing of naloxone with prescribed opioids? *J Gen Intern Med.* 2022;37(11):2621-3.
78. Stassinis GL, Gonzales L, Klein-Schwartz W. Characterizing the Toxicity and Dose-Effect Profile of Tramadol Ingestions in Children. *Pediatr Emerg Care.* 2019 Feb;35(2):117-120.

Université de Lille

UFR3S-Pharmacie

## DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2025/2026

**Nom : RICCOBENE**

**Prénom : Clara**

**Titre de la thèse :** Intoxication aux opioïdes : analyse des données du Centre Antipoison de Lille et rôle des pharmaciens dans l'usage de la naloxone

**Mots-clés :** intoxication aux opioïdes, Centre Antipoison et de Toxicovigilance, gravité, Hauts-de-France, crise des opioïdes, OpenMedic, pharmacien, naloxone.

---

### Résumé :

**Contexte.** Les intoxications aux opioïdes constituent un enjeu de santé publique. Nous décrivons leur épidémiologie, leur gravité et leur prise en charge dans les Hauts-de-France à partir du SICAP de 2020 à 2024.

**Méthodes.** Étude rétrospective des intoxications enregistrées. Les variables incluaient l'âge, le sexe, les molécules, les circonstances, les signes cliniques, l'utilisation de la naloxone et l'issue clinique. La gravité a été cotée par le Poisoning Severity Score (PSS).

**Résultats.** Au total, 1075 cas ont été inclus. Les cas étaient de gravité faible (60%), moyenne (22%) et forte (18%). Les conduites suicidaires dominaient (70%), suivies des causes accidentelles (13%), des mésusages (9%), des cas de toxicomanies (6%). Les cas ont majoritairement été pris en charge aux urgences (67%) et en réanimation (18%). Cinq cas de décès et deux cas avec des séquelles cliniques ont été rapportés.

**Conclusions.** En France, les opioïdes sont consommés à des fins thérapeutiques et récréatives. Notre étude montre que depuis cinq ans, il n'y a pas d'augmentation du nombre de cas d'intoxication aux opioïdes mais que les cas de gravité moyenne et forte représentent 40%. La prescription et la dispensation des kits de naloxone prêts à l'emploi par le pharmacien d'officine apparaissent comme un levier dans la prise en charge des intoxications aux opioïdes et permettrait d'éviter quatre décès sur cinq.

---

### Membres du jury :

**Président :** Professeur **Guillaume GARÇON**, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie, UFR3S Lille

**Directeur, conseiller de thèse :** Monsieur le Docteur **Gérald Samuel ADAM**, Pharmacien, Centre Antipoison et de Toxicovigilance des Hauts-de-France, CHU de Lille

**Assesseur :** Monsieur le Docteur **Patrick NISSE**, Médecin, Chef de service du Centre Antipoison et de Toxicovigilance des Hauts-de-France, CHU de Lille

**Membre extérieur :** Madame le Docteur **Marie DHÉLIN**, Pharmacien d'officine, Villeneuve d'Ascq