

RAPPORT D'EXPERTISE
Bilan d'Addictovigilance

Protoxyde d'Azote

Données 2020

Centre rapporteur : CEIP-Addictovigilance de Nantes

Centre relecteur : CEIP-Addictovigilance de Bordeaux

Le Réseau Français d'Addictovigilance : les 13 centres d'Addictovigilance de Bordeaux, Caen, Clermond-Ferrand, Grenoble, Lille, Lyon, Marseille, Montpellier, Nancy, Nantes, Paris, Poitiers et Toulouse.

Site : <http://www.addictovigilance.fr/>



- I. Introduction**
- II. Généralités sur le protoxyde d'azote**
 - 1. Données de pharmacodynamie
 - 2. Effets indésirables mentionnés dans le RCP
 - 3. Données pharmacocinétiques
 - 4. Indications et usage
 - 5. Potentiel d'induction de dépendance
- III. Historique – Contexte - Objectifs**
 - 1. Historique
 - 2. Résumés des rapports précédents
 - 3. Objectifs
- IV. Méthodes**
 - 1. Données du laboratoire
 - 2. Méthodologie de recherche via le réseau d'addictovigilance
 - 3. Outils spécifiques du réseau d'addictovigilance consultés
 - 4. Méthodologie de recherche dans la BNPV
 - 5. Méthodologie de recherche bibliographique
 - 6. Autres données d'intérêt
- V. Résultats**
 - 1. Données françaises des laboratoires
 - 2. Données de la littérature
 - 3. Cas notifiés aux Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance
 - 3.1. Aspect quantitatif
 - 3.2. Analyse médicale et pharmacologique des observations d'addictovigilance
 - A. DIVAS
 - B. NOTIFICATIONS
 - B.1. Description générale
 - B.2. Focus sur les troubles de l'usage ou critères rapportés
 - B.3. Focus sur les conséquences neurologiques
 - B.4. Focus sur les conséquences psychiatriques
 - B.5. Autres conséquences
 - C. FOCUS SUR L'ACCIDENTOLOGIE
 - D. FOCUS SUR LES MINEURS
 - E. FOCUS SUR LE PREMIER CONFINEMENT ET L'APRES-CONFINEMENT
 - F. FOCUS SUR LES DECES
 - 4. Données des outils spécifiques du réseau d'addictovigilance
 - 5. Données issues de la BNPV
 - 6. Autres données d'intérêt
 - 6.1. Vol de bouteille et autres suspicions de trafic ou contrefaçon
 - 6.2. Données régionales
 - 6.3. Données nationales
 - 6.4. Données internationales
- VI. Discussion**

ABREVIATIONS

Afssaps = Agence Française de Sécurité Sanitaires des Produits de Santé

ANSES = Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ANSM = Agence Nationale de Sécurité du Médicament des produits de santé

AMM = Autorisation de Mise sur le Marché

AVP = Accident de la Voie Publique

BNPV = Banque Nationale de PharmacoVigilance

ARS = Agence régionale de Santé

CASAR = Centre d'appui aux situations d'urgence, aux alertes sanitaires et à la gestion des risques

CAPTIV = Centre AntiPoison et de Toxicovigilance

CEIP-A = Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance/- Addictovigilance

CRPV = Centre Régional de PharmacoVigilance

DGS = Direction Générale de la Santé

DIVAS = DIVERs Autres Signaux

DRAMES = Décès en Relation avec l'Abus de Médicament et Substance

EI = Effet Indésirable

GABA = Acide Gamma-AminoButyrique

HAS = Haute Autorité de Santé

IDE= Infirmière Diplômée d'Etat

MEOPA = Mélange Equimolaire d'Oxygène-Protoxyde d'Azote

MDMA = méthylènedioxy-methamphétamine

MILDECA = Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives

N₂O = protoxyde d'azote

NOTs = Notifications Spontanées

NR = Non Renseigné

OMS = Organisme Mondial de la Santé

OPPIDUM = Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse

PV = Pharmacovigilance

RCP = Résumé des Caractéristiques du Produit

Introduction

Le protoxyde d'azote pur est disponible en France sous deux formes et deux statuts différents : comme médicament inhalé avec une indication en anesthésie (inscrit sur liste 1 des substances vénéneuses), comme additif alimentaire dans les cartouches pour siphon à chantilly ou comme gaz propulseur (en vente libre). Depuis peu des bouteilles/ bonbonnes sont également disponibles en vente libre. Il est également utilisé dans l'industrie, notamment dans les moteurs à combustion. Lorsque son usage est détourné à visée récréative, le gaz libéré, notamment à l'aide de cracker pour les cartouches, est recueilli dans un ballon avant d'être inhalé. Les principaux effets recherchés par les usagers sont l'euphorie, l'hilarité et la distorsion des perceptions. Les rapports de 2013 et 2016 sur le MEOPA mentionnaient déjà les cas des CEIP-A et de la littérature concernant le protoxyde d'azote pur.

Début 2018, un premier de cas de complication neurologique a été considéré par le CASAR de l'ANSM comme un signal prioritaire. Un premier bilan d'addictovigilance du protoxyde d'azote pur avait été demandé (août 2016-décembre 2017). Il mettait en évidence l'existence de cas de trouble de l'usage, surtout dans un contexte festif et récréatif par de jeunes usagers (11 cas étaient rapportés par les CEIP-A sur la période et 4 dans la littérature) et soulignait le paradoxe réglementaire du protoxyde d'azote (un médicament inscrit sur la liste 1 des substances vénéneuses, voire soumis à une partie de la réglementation des stupéfiants (MEOPA) d'une part, et un additif alimentaire vendu en supermarché d'autre part). Le comité technique était en accord avec les propositions du rapporteur notamment sur la nécessité d'ouvrir une enquête d'addictovigilance et de prendre contact avec l'ANSES pour solliciter les industries proposant le protoxyde d'azote à des fins culinaires et étudier la possibilité d'utiliser un autre gaz dénué d'effets psychoactifs. En septembre 2019, devant l'augmentation des signaux jugés préoccupants un point d'addictovigilance a été demandé par le rapporteur et présenté devant le Comité Scientifique Permanent (CSP) Psychotropes, stupéfiants et Addictions. En novembre 2019, l'association des CEIP-A puis la DGS ont publié des communiqués afin de souligner l'augmentation préoccupante des complications sanitaires graves lors de l'usage non médical du protoxyde d'azote en France. En 2020, le rapport d'addictovigilance (période 2018-2019) a été présenté au CSP, et une synthèse a été publiée par l'ANSM, parallèlement au rapport de l'ANSES. Ces publications étaient accompagnées d'un nouveau communiqué de presse de la DGS le 9 juillet 2020. Ce dernier rapport d'addictovigilance mettait en évidence, outre la persistance d'une grande disponibilité du protoxyde d'azote : i) une augmentation quantitative importante du nombre de cas signalés au réseau (47 notifications et 13 DIVAS) alors même que le nombre de cas déclarés au réseau des CEIP-A ne représente qu'une infime partie des cas de consommations, tendance observée aussi au niveau international ; ii) la variabilité des doses consommées dans les cas déclarés, pouvant atteindre plusieurs centaines de cartouches /jour pour certains, et le peu de consommations associées rapportées ; iii) les conséquences cliniques, principalement neurologiques, mais aussi cardiaques et psychiatriques, principalement graves. Le rapporteur proposait d'améliorer les connaissances (intégrer les données des CAPTV, explorer les items des troubles de l'usage), informer largement les professionnels et le grand public et mettre en place des mesures, d'une part en levant le paradoxe réglementaire, d'autre part en évaluant la possibilité de l'utilisation d'un autre gaz dénué d'effet psychoactif, enfin en envisageant d'interdire *a minima* la vente du protoxyde d'azote aux mineurs, et pour tous les particuliers en grande quantité et en gros conditionnement.

Dans ce contexte, ce rapport présente les données actualisées de l'enquête officielle d'addictovigilance sur le protoxyde d'azote de janvier à décembre 2020.

Méthode

Les données de 2020 des CEIP-A, des CRPV (via la BNPV), de la littérature, des laboratoires sont analysées. D'autres données d'intérêt (veille Internet et médias, données réglementaires, vol de bouteilles, études épidémiologiques régionales, nationales et internationales) ont été étudiées.

Résultats

En 2020, 120 notifications et 134 DIVAS (DIVERS Autres Signaux) ont été rapportées au réseau des CEIP-A. Les DIVAS sont essentiellement en lien avec la taille des conditionnements/présence sur la voie publique et l'accidentologie/prise de risque. Les notifications concernent des consommations par des hommes dans 68 % des cas, jeunes (âge moyen : 22,0 ans [14-53]). Lorsque la forme est rapportée, il s'agit toujours de protoxyde d'azote non médicinal, principalement sous forme de cartouches (77 %), mais aussi de bonbonne (près d'1/3 des cas) voire d'obus/ « tank ». La fréquence de consommation reste très variable avec présence de doses très élevées : dans 34 cas la dose est d'au moins 100 cartouches par jour ou par occasion, avec des maximums 4 à 5 fois supérieurs à ceux du dernier rapport (400 cartouches/j dans le dernier rapport *versus* 2 tank/j). Une consommation quotidienne est rapportée pour plus d'1/3 des cas. Une consommation associée est rapportée dans moins de la moitié des cas (n=50), principalement alcool et cannabis. Parmi les cas rapportés, 82 sont classés comme graves*, soit pour les conséquences somatiques, soit en lien avec le trouble de l'usage ou la consommation de doses élevées (≥ 20 cartouches)/usage quotidien). Parmi les effets rapportés, dans 72 % des cas un trouble de l'usage et/ou une dose élevée (≥ 20 cartouches) et/ou un usage quotidien est mentionné. Les items des troubles de l'usage sont décrits (tolérance, sevrage, désir d'arrêt, conséquences dommageables, craving...). Les effets recherchés sont de deux types : liés aux propriétés d'hilarité du gaz, liés à des propriétés apaisantes (« anxiolyse », « défonce »). Les complications neurologiques concernent 69 % des patients (n=83), il s'agit notamment de syndrome médullaire (n=29) et/ou de neuropathies périphériques (n=19), avec une carence en vitamine B12 rapportée dans 16 cas/31 et une hyperhomocystéinémie dans 14 cas. Dans 18 % des complications neurologiques, il s'agit d'atteinte à la fois médullaire et périphérique ; ces cas sont considérés comme de moins bon pronostic. Des manifestations psychiatriques (principalement anxieuses, psychotiques et comportementales) concernent 35 % des cas en 2020 (*versus* 15 % en 2018-2019). Les effets cardiaques sont mentionnés dans 7 cas. Deux cas de coma et 3 cas de perte de connaissance sont décrits. Parmi les autres conséquences, on note principalement des asthénies (10 % des cas), des accidents de voie publique (n=5) dont 1 mortel chez un mineur passager, des brûlures (n=5). Un cas de pancytopenie est rapporté.

Dans la littérature 26 articles décrivent 102 cas, rapportant principalement des conséquences cliniques liées à la consommation chez des adolescents/adultes jeunes. Tout comme les données des CEIP-A, peu (voire pas) de consommations associées sont rapportées et les doses consommées sont très variables, avec une expression en litres pour les consommations de bonbonnes (jusqu'à 40L/jour, équivalent à plusieurs milliers de capsules). A l'exception de 4 cas, tous les autres rapportent au moins une complication neurologique, principalement des syndromes médullaires (n=47 dont 44 scléroses combinées de la moelle) et/ou des neuropathies (n= 68). Divers autres effets sont publiés, dont deux cas de thrombose veineuse, une série de 4 cas d'hyperpigmentation, un infarctus du myocarde et un suicide. Une carence en vitamine B12 et hyperhomocystéinémie sont régulièrement rapportées (respectivement n=19 cas/30 et n=22).

Les données des laboratoires (aucun cas retenu), de la BNPV (aucun cas retenu) et des outils des CEIP-A (aucun cas n'est signalé dans DRAMES, un cas de vulnérabilité chimique) sont moins contributives. Dans OPPIDUM, 3 cas de jeunes consommateurs (19 et 21 ans) sont rapportés en 2019.

Les données issues de la veille Internet montrent, depuis le dernier rapport, la présence de protoxyde d'azote disponible et utilisé par les particuliers sous forme « tank »/obus/réservoir avec possibilité d'ajout d'arômes.

En 2020, des articles de presse ont rapporté notamment des faits en lien avec l'accidentologie, et des aspects judiciaires (interpellations, saisies, condamnations).

Au niveau épidémiologique, plusieurs études françaises ont évalué la consommation du protoxyde d'azote : la prévalence de la consommation semble très variable selon le type d'étude et la population étudiée. Au niveau international, globalement, depuis ces dernières années, une augmentation des consommations de protoxyde d'azote à usage récréatif est constatée dans le monde, le protoxyde d'azote étant parmi les substances les plus consommées par les jeunes dans plusieurs pays.

Au niveau réglementaire, en France, la proposition de loi tendant à protéger les mineurs, votée en décembre 2019 au Sénat, a été élargie notamment pour limiter la quantité vendue aux particuliers. Elle a été adoptée en première lecture à l'Assemblée Nationale en mars 2021, votée depuis au sénat et paru au JO le 2 juin 2021. Au niveau international les mesures sont variables selon les pays.

CONCLUSIONS PRINCIPALES

Augmentation très importante du nombre de déclarations rapportées au réseau d'addictovigilance par rapport au dernier rapport 2018-2019 : **254 signalements (120 NOTs et 134 DIVAS) en 2020, versus 47 en 2019**

EFFETS ET MODALITES DE CONSOMMATIONS SIMILAIRES AU RAPPORT PRECEDENT

- Des sujets **jeunes** (âge moyen 22 ans)
- Des **doses consommées variables**
- **Très peu de substances associées rapportées**
- **Le protoxyde d'azote à usage médical n'est pas mentionné dans les cas reçus**
- **Tous les effets rapportés dans le rapport précédent sont retrouvés** (troubles de l'usage, conséquences somatiques neurologiques, psychiatriques et cardiaques notamment).
- **Mesures locales, sporadiques** prises avec une multiplication des arrêtés municipaux.

NOUVELLES DONNEES, DIFFERENCES PAR RAPPORT AUX RESULTATS DE LA PRECEDENTE ENQUETE

- **Le nombre de signalements (NOTs et DIVAS) notifiés au réseau d'addictovigilance a quintuplé en 2020 par rapport à 2019**, le nombre notification a triplé.
- **Le nombre de cas graves* en valeur absolue est en augmentation** puisqu'il est passé de 37 en deux ans dans le rapport précédent à 82 en un an
- **La proportion de mineurs semble augmenter : 13.4% des notifications (n=16) versus 8,5% (n=4) en 2018/2019**
- **Des doses encore plus élevées, des consommations allant jusqu'à 15 bouteilles par occasion, soit l'équivalent de 1200 cartouches par soirée ou encore 2 tanks par jour (versus un maximum de 400 par jour ou 300/soirée dans le dernier rapport).**
- **Une variabilité des effets recherchés : avec des effets anxiolytiques et de « défonce » rapportés**
- **Une disponibilité encore plus importante**
- **Alerte sur l'accidentologie** potentiellement fatale: **notifications d'accidents de la voie publique associés à la consommation de protoxyde d'azote. Des prises de risques sont également rapportées dans les DIVAS et sur internet (courses de moto, rodéos de trottinette électrique notamment)**
- **Aspect judiciaire : des interpellations, saisies, gardes à vue, mise en examen, et condamnations sont rapportées dans les cas des CEIP-A (certains aspects) et dans la presse.**
- **Première notification d'impact sur les soins utilisant du MEOPA**

EVOLUTION DES CONSEQUENCES CLINIQUES

- Dans ce bilan, les **troubles de l'usage et/ou consommation à doses élevées et/ou quotidiennes sont présents dans près des ¾ des déclarations d'addictovigilance**
- Les complications **neurologiques restent en 2020 les complications les plus rapportées** en addictovigilance (présentes dans près de 70 % des cas), avec une **proportion en hausse par rapport à la dernière période d'étude**. Le nombre d'atteintes diagnostiquées comme **centrales (médullaires) ou périphériques (neuropathies) a doublé** en 2020 par rapport à 2018-2019, et dans **près de 20 % des cas de complications neurologiques il s'agit d'une atteinte à la fois centrale et périphérique, considérée comme de moins bon pronostic**.
- **Au niveau biologique et vasculaire, de nouvelles complications** liées à la consommation de protoxyde d'azote sont rapportées sur cette période : plusieurs cas de **pancytopénie** (1 cas des CEIP-A et 2 cas de la littérature) et des cas de **thromboses veineuses** (littérature)
- Le nombre de cas rapportant des **complications psychiatriques est en hausse en 2020, en valeur absolue et a doublé en termes de proportion**, passant de 15 % des cas en 2018-2019 à **35 % en 2020**.

**Pour les cas enregistrés dans la BNPV, la gravité est renseignée par les centres ayant enregistré le cas. En l'absence d'enregistrement BNPV, la gravité a été évaluée par les rapporteurs selon les critères de gravité de la pharmacovigilance et de l'addictovigilance: hospitalisation/prolongation d'hospitalisation; mise en jeu du pronostic vital, décès, incapacité/invalidité, anomalie congénitale, autre situation médicale grave. Notamment, toute situation d'utilisation quotidienne ou de doses élevées (≥ 20 cartouches (ou équivalent en bouteille) par occasion ou par jour) a justifié le classement du cas en grave.*

Propositions

Le rapporteur émet des propositions pour approfondir la surveillance : **(i) améliorer les connaissances en intensifiant le recueil systématique des items permettant l'évaluation des troubles de l'usage, (ii) informer les professionnels de santé sur la nécessité de réaliser des bilans étiologiques complets, notamment dans lors de symptômes neurologiques et d'avoir un suivi qui permette d'évaluer les éventuelles séquelles (iii) évaluer et quantifier les conséquences somatiques « moins graves » telles l'asthénie, les chutes... (iv) Informer le plus largement possible les professionnels de santé et le grand public sur la dangerosité potentielle des consommations, (v) réglementer : en levant une fois pour toute le paradoxe réglementaire qui entoure le protoxyde d'azote ; en évaluant la possibilité de l'utilisation d'un autre gaz dénué d'effet psychoactif ; en soutenant le projet de loi visant à protéger les usagers, dont les mineurs, des dangers du protoxyde d'azote, (vi) continuer la surveillance en addictovigilance.**

I. INTRODUCTION

Protoxyde d'azote pur		
Nom commercial	Protoxyde d'azote médicinal	Protoxyde d'azote non médicinal
Forme pharmaceutique	Gaz médicinal	Gaz culinaire et industriel
Classe pharmacologique	ANESTHESIQUES GENERAUX, Code ATC: N01AX13	Gaz propulseur
Indication(s)	Adjuvant de l'anesthésie générale, en association avec tous les agents d'anesthésie administrés par voie intraveineuse ou par inhalation, Adjuvant de l'analgésie au bloc opératoire ou en salle de travail.	Utilisation à des fins culinaires (cartouches pour siphon à chantilly, gaz propulseur d'aérosol, bonbonnes) Utilisation produit d'entretien (il pourrait entrer dans la composition de certaines bombes d'air sec) Utilisation dans l'industrie, notamment dans les moteurs à combustion.
Condition de prescription et de délivrance (France)	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier.	Vente libre Les particuliers peuvent également se procurer du protoxyde d'azote sous forme de bouteilles industrielles, à la vente ou à la location, auprès d'industriels (comme confirmé par un laboratoire contacté en 2018 et 2020).
Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et co-rapporteur si procédure européenne)		
Titulaire d'AMM / Exploitant	Air Liquide Sante International, Air Products, Linde, SOL France	
Date d'obtention de l'AMM	2001	
Date de commercialisation en France	2001 (Linde : 2002 à 2005 selon les formes ; Sol France : 2002)	
Pays commercialisant la (les) spécialité(s)		

II. GENERALITES SUR LE PROTOXYDE D'AZOTE

Le protoxyde d'azote pur est disponible en France pour une utilisation dans deux contextes radicalement différents :

- **utilisation médicale** en anesthésie : il s'agit d'un **médicament inscrit sur la liste 1** des substances vénéneuses réservé à l'usage hospitalier
- **utilisation non médicale** : il s'agit d'un **gaz en vente libre notamment** dans les cartouches pour siphon à chantilly ou comme gaz propulseur. Il est également utilisé dans l'industrie, notamment dans les moteurs à combustion.

Par ailleurs, le protoxyde d'azote est également disponible en mélange équimolaire avec l'oxygène – MEOPA- médicament inscrit sur la liste I, sortie de la réserve hospitalière, et qui suit une partie de la réglementation des stupéfiants (les données d'addictovigilance sur le MEOPA sont colligées dans un rapport spécifique pour ce médicament).

Le protoxyde d'azote est également appelé oxyde nitreux, hémioxyde d'azote ou encore « gaz hilarant », « proto »... Dans les conditions normales de température et de pression, le protoxyde d'azote est un gaz incolore, d'odeur et de saveur légèrement sucrées, soluble notamment dans l'eau et l'alcool. Sa formule chimique est N₂O.

Il s'agit d'un puissant gaz à effet de serre qui subsiste longtemps dans l'atmosphère (environ 120 ans).

1. DONNEES DE PHARMACODYNAMIE

Le protoxyde d'azote est dépresseur du système nerveux central avec un effet dose-dépendant.

Son pouvoir anesthésique faible explique que, pour l'anesthésie, il doit être utilisé en association avec d'autres anesthésiques volatils ou administrés par voie intraveineuse.

De part un faible coefficient de solubilité dans le sang et dans l'huile, il a un effet anesthésique faible, un début d'action rapide et une élimination rapide à l'arrêt de l'administration.

Son pouvoir analgésique s'observe à dose faible (concentration basse). Il agit en augmentant le seuil douloureux.

Le mécanisme d'action du protoxyde d'azote n'est pas totalement élucidé. Plusieurs cibles sont évoquées. Les effets analgésique et anxiolytique seraient en rapport avec :

- le système opioïde μ : au niveau de la substance grise périaqueducule, le protoxyde d'azote provoquerait une libération d'opioïdes endogènes (Maze M, 2000 ; Maze M, 2001). Cette hypothèse est confortée par la clinique, la réversibilité partielle de l'effet du protoxyde par la naloxone ayant été démontrée (Rosen MA, 2002).

- le système noradrénergique, au niveau des voies inhibitrices descendantes. L'effet serait lié à l'activation de ces voies et probablement aussi au relargage de noradrénaline au niveau de la corne dorsale. Chez le rat : une modulation des récepteurs α_2 de la substance grise périaqueducule et une activation des voies inhibitrices descendantes adrénergiques est décrite.

- le système glutamatergique par une action inhibitrice sur le récepteur NMDA impliqué dans la transmission du message nociceptif et dans l'hyperalgésie (Rosen MA, 2002)

- les neurones dopaminergiques par une stimulation de la libération de dopamine
 - le système GABAergique : activation du récepteur GABA-A, directement ou indirectement, par l'intermédiaire du site de liaison des benzodiazépines (Emmanouil DE, 2007, Sanders RDB, 2008)
- D'autres mécanismes sont suggérés par des travaux chez l'animal impliquant notamment la metenképhaline et certains canaux ioniques voltages dépendants. Des interactions avec le système sérotoninergique sont aussi décrites.

Il a un effet amnésique faible et procure un très faible relâchement musculaire.

Au niveau respiratoire, on observe une augmentation du rythme avec diminution du volume courant sans hypocapnie.

Au niveau cardiaque, on observe une dépression myocardique, à prendre en compte en cas d'insuffisance ventriculaire gauche. Il existe une baisse modérée de la contractilité, un effet mineur sur les conditions de charge ventriculaire gauche. Cette dépression circulatoire modérée est, en grande partie, compensée par l'élévation du tonus sympathique.

2. EFFETS INDESIRABLES

Les effets indésirables du protoxyde d'azote sont essentiellement (source : base de données publique des médicaments, RCP protoxyde d'azote des laboratoires Air Product, Linde Healthcare et Sol France consultés le 6/04/2021):

- nausées et vomissements
- augmentation temporaire de pression et/ou de volume des cavités aériques de l'organisme, le laboratoire Air Liquide précise qu'il peut en résulter une « distension du côlon, des dommages de l'oreille moyenne et la rupture des tympans ».
- troubles hématologiques sévères (anémie mégaloblastique, agranulocytopenie) décrits pour des durées d'administration supérieures à 24 heures
- effets euphorisants, troubles psychodysléptiques en l'absence d'association avec un autre agent anesthésique
- addiction, myélonuropathie, neuropathie, dégénérescence subaiguë de la moelle épinière de fréquence indéterminée
- crises convulsives généralisées avec une fréquence indéterminée.

Le laboratoire Air Liquide, insiste sur les effets en lien avec les troubles de l'usage et les conséquences notamment neurologiques et biologiques :

« Des effets indésirables tels euphorie, modification des perceptions sensorielles, sédation [...] et picotement généralisé (paresthésie) sont communément décrits. Ces effets sont généralement mineurs et rapidement réversibles. »

« Une exposition prolongée ou fréquente au protoxyde d'azote, incluant une exposition occupationnelle importante et une addiction, peut engendrer une anémie mégaloblastique. Une granulocytopenie a été décrite pour une administration prolongée de protoxyde d'azote »

« Des cas de myélonuropathie, de neuropathie et de dégénération combinée subaiguë ont également été reportés suite à une utilisation prolongée ou fréquente. Cependant, chez des patients avec une déficience infra-clinique en vitamine B12, une toxicité neurologique a été observée après une seule exposition au protoxyde d'azote en anesthésie »

Il signale également que des « cas de dépendance ont été rapportés ». (source : base de données publique des médicaments, RCP protoxyde d'azote du laboratoire Air Liquide consulté le 6/04/2021).

Au cours des dernières années, de nombreux cas ont été publiés concernant des lésions nerveuses induites par le N₂O, imitant les lésions observées lors d'une carence spontanée en vitamine B12. Par ailleurs, l'exposition au N₂O est bien décrite comme le moyen le plus efficace de produire une carence en vitamine B12 dans les modèles animaux. Un focus bibliographique sur les troubles neurologiques et le protoxyde d'azote est présenté en annexe.

3. DONNEES PHARMACOCINETIQUES

L'absorption se fait par voie pulmonaire et est très rapide. Du fait de la très grande diffusibilité et de la faible solubilité du protoxyde d'azote, la concentration alvéolaire est en moins de cinq minutes proche de la concentration inhalée.

Sa distribution se fait uniquement sous forme dissoute dans le sang. La concentration dans les tissus richement vascularisés, notamment le cerveau, est proche de la concentration inhalée, en moins de cinq minutes.

Il ne subit aucun métabolisme et est éliminé par voie pulmonaire en quelques minutes chez le sujet normalement ventilé.

Le protoxyde d'azote passe la barrière foeto-placentaire, son administration chez la femme enceinte est donc limitée (concentration max 50 %, pas plus de 20 minutes d'administration avant extraction du fœtus, pas d'administration en cas de souffrance fœtale)

Le protoxyde d'azote présente également un risque d'accumulation dans les cavités dans certaines situations et d'expansion potentiellement dangereuse dans lesquelles il ne doit pas être utilisé telles que :

- Traumatisme crânien avec altération de l'état de conscience, traumatisme maxillo-facial
- Pneumothorax, embolie gazeuse, accident de décompression en plongée sous-marine, après une récente plongée sous-marine, emphysème bulleux
- Chirurgie des sinus ou de l'oreille moyenne, chirurgie de l'oreille interne
- Distension abdominale importante (ex : occlusion intestinale)
- En cas d'injection préalable d'air pour le positionnement correct du cathéter d'anesthésie péridurale.
- Patient ayant reçu récemment un gaz ophtalmique (SF₆, C₃F₈, C₂F₆) utilisé dans la chirurgie oculaire tant que persiste une bulle de gaz à l'intérieur de l'œil et au minimum pendant une période de 3 mois. Des complications post-opératoires graves peuvent survenir en rapport avec l'augmentation de la pression intraoculaire
- Administration pendant une durée supérieure à 24 heures.

4. INDICATIONS ET USAGE

Protoxyde d'azote pur		
Nom commercial	Protoxyde d'azote médicinal	Protoxyde d'azote non médicinal
Forme pharmaceutique	Gaz médicinal	Gaz culinaire et industriel
Classe pharmacologique	ANESTHESIQUES GENERAUX, Code ATC : N01AX13	Gaz propulseur
Indication(s)	Adjuvant de l'anesthésie générale, en association avec tous les agents d'anesthésie administrés par voie intraveineuse ou par inhalation Adjuvant de l'analgésie au bloc opératoire ou en salle de travail.	Utilisation à des fins culinaires (cartouches pour siphon à chantilly, gaz propulseur d'aérosol, bonbonnes) Utilisation produit d'entretien (il pourrait entrer dans la composition de certaines bombes d'air sec) Utilisation dans l'industrie, notamment dans les moteurs à combustion.
Condition de prescription et de délivrance (France)	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier.	Vente libre Les particuliers peuvent également se procurer du protoxyde d'azote sous forme de bouteilles industrielles, à la vente ou à la location, auprès d'industriels (comme confirmé par une industrie contactée en 2018 et 2020).
Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et co-rapporteur si procédure européenne)		
Titulaire d'AMM / Exploitant	Air Liquide Sante International, Air Products, Linde, SOL France	
Date d'obtention de l'AMM	2001	
Date de commercialisation en France	2001 (Linde : 2002 à 2005 selon les formes ; Sol France : 2002)	
Pays commercialisant la (les) spécialité(s)		

5. POTENTIEL DE DEPENDANCE

1. Données chez l'animal

L'auto-administration de N2O dans des modèles animaux de singes (Saito *et al.*, 1982; Wood *et al.*, 1977) et de rats (Ramsay *et al.*, 2003, 2015) ont été l'objet de différents travaux. Celle-ci a été retrouvée comme répétée et s'intensifiant au fur et à mesure des administrations.

Des travaux ont également démontré le phénomène de tolérance chez des souris (Dzolja *et al.*, 1994) et de tolérance croisée avec l'alcool ou la morphine notamment sur des lignées génétiquement sélectionnées de souris suggérant des vulnérabilités génétiques communes (Belknap *et al.*, 1993; Berkowitz *et al.*, 1979; Koblin *et al.*, 1980). Le phénomène de tolérance tel qu'observé chez le rat semble être plus prononcé chez de jeunes rats que des rats matures (Kaiyala *et al.*, 2007). Des convulsions en tant que paradigme pour les manifestations de sevrages et la dépendance physique ont également été démontrées après des expositions de N2O allant d'une heure (Belknap *et al.*, 1987) à 68 heures (Milne *et al.*, 1981) chez des souris. Il a été retrouvé que la sévérité des convulsions était associée à la concentration de N2O administrée ainsi la durée d'exposition (Milne *et al.*, 1981). Ces manifestations de sevrages n'étaient pas déclenchées par la prise d'antagonistes opiacés suggérant un mécanisme non opioïde (Berkowitz *et al.*, 1979; Milne *et al.*, 1981). Le sevrage au N2O chez la souris a également été étudié et retrouvé sous la forme d'une altération de l'excitabilité neuronale (Dzolja *et al.*, 1994).

Pour ce qui est des mécanismes impliqués dans la dépendance au N2O, une augmentation du cortisol, de l'adrénaline et de la noradrénaline a été retrouvée chez le rat suite à une administration de deux heures de mélange constitué de 60 % de N2O. Ces données sont cohérentes avec l'observation de l'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et l'augmentation des taux plasmatiques de glucocorticoïdes par les substances addictives (Al-Noori *et al.*, 2018). Des altérations de la transmission dopaminergiques dans le circuit de la récompense ont également été retrouvées chez des rats exposés à un mélange équimolaire de N2O (Benturquia *et al.*, 2008).

2. Données chez l'homme

Analyse qualitative des items de consommations problématiques retrouvés dans la littérature

L'abus et la dépendance au N2O sont mentionnés dans quelques cas publiés de complications somatiques mais sans détail des différents items de l'abus et de la dépendance (Dong *et al.*, 2019; Sun *et al.*, 2019). D'autres cas mentionnent la tolérance au N2O (Marotta & Kesserwani, 2020; Selvaraj & Wong, 2017) mais aussi un sentiment de perte de contrôle de la consommation et de préoccupations excessives autour du produit ainsi que des manifestations de sevrage et de difficultés à l'arrêt de l'inhalation de N2O (Selvaraj & Wong, 2017) voire de rechute après arrêt (Den Uil *et al.*, 2018).

Mancke *et al.* (Mancke *et al.*, 2016) rapportent le cas d'un patient polytoxicomane pour qui la consommation quotidienne depuis deux mois de N2O (jusqu'à 50 cartouches par jour) répond aux critères de dépendance suivants à une substance du DSM-IV-TR : tolérance, poursuite de la consommation malgré les conséquences délétères, une utilisation sur une période plus longue que prévue, un temps important consacré à l'obtention, l'administration ou la récupération des effets du produit, une réduction des activités sociales, occupationnelles ou récréatives. En plus de la tolérance

à un effet anxiolytique, Berger-Vergiat *et al.* (Berger-Vergiat *et al.*, 2019) mentionnent également des symptômes de sevrage entraînant une difficulté à l'arrêt du produit dans le cas d'un étudiant en médecine ayant démarré la consommation de N2O en soirées festives puis en tant qu'automédication antalgique pour un syndrome de l'intestin irritable.

Pour trois des cas rapportés, le N2O consommé est de type alimentaire (Mancke *et al.*, 2016) (Berger-Vergiat *et al.*, 2019) (Marotta & Kesserwani, 2020), l'information est absente dans les autres publications.

Dans l'étude de Miyata *et al.* (Miyata *et al.*, 2004) comparant les caractéristiques cliniques de la dépendance aux inhalants (sans précision sur le type de substance concernée ni de comparaison entre les différents inhalants) à celles de la dépendance à la nicotine, l'alcool et la méthamphétamine, il est retrouvé un syndrome de sevrage pour chaque substance (pas de données chiffrées de prévalence). Pour ce qui est des inhalants spécifiquement (dans un échantillon de 30 patients) le syndrome de sevrage est décrit comme d'intensité légère avec seulement quelques symptômes : agitation, anxiété et inattention. En revanche, comme l'alcool et la méthamphétamine, l'usage de N2O était considéré comme entraînant un abandon des obligations sociales (d'impact modéré), de même que la poursuite de la consommation malgré les conséquences. Pour ce qui est la poursuite de la consommation malgré les risques, la perception de l'impact était légère. Le craving du N2O était quant à lui égal à celui mesuré pour la nicotine mais moins intense que pour l'alcool et la méthamphétamine.

Analyse quantitative : données de prévalence de l'abus et de la dépendance au N2O

Peu d'études se sont intéressées à la prévalence de l'abus, de la dépendance ou du trouble lié à l'usage du N2O seul. Les quelques résultats proviennent de travaux dans lesquels le N2O est assimilé avec d'autres gaz ou l'ensemble des substances volatiles abusées (SVA).

L'étude de Ridenour *et al.* (Ridenour *et al.*, 2007) cherchait à évaluer la validité des catégories usage, abus et dépendance du DSM-IV pour les inhalants parmi une population de 162 adolescents et jeunes adultes consommateurs de SVA. Le N2O y est assimilé au groupe des « gaz » (avec l'éther ou le gaz de briquet, entre autres). Parmi les 142 usagers des gaz, le diagnostic de dépendance est retrouvé pour 7,8 % d'entre eux (contre 12,4 % toutes SVA confondues) et le diagnostic d'abus pour 23,2 % (contre 34,6 % toutes SVA confondues). Les items les plus fréquemment retrouvés dans le groupe gaz étaient : la poursuite de la consommation malgré la survenue de problèmes physiques ou psychologiques (51,4 %) et une consommation sur une durée plus longue que prévue (21,1 %). En revanche les items de problèmes légaux (1,4 %) et de réduction d'activités (1,4 %) étaient les moins retrouvés.

Dans un échantillon de 644 usagers de SVA, Perron *et al.* (Perron *et al.*, 2011) retrouvent un diagnostic d'abus selon le DSM-IV chez 18,2 % des usagers et de dépendance chez 3,3 %. En ce qui concerne les items de l'abus, l'item des problèmes légaux liés à la consommation est le moins représenté dans les deux groupes de patients, de 3 % chez les sujets avec diagnostic d'abus à 21 % chez les patients avec diagnostics de dépendance. Chez les sujets avec diagnostic de dépendance, les autres items sont présents entre 65 et 76 %. En cas de diagnostic d'abus, l'item d'utilisation répétée dans des situations où cela peut être physiquement dangereux est le plus présent : 63 %, puis la poursuite de la consommation malgré les conséquences sociales / interpersonnelles : 59 % et

l'incapacité à remplir des obligations : 36 %. Pour ce qui est des items de la dépendance, dans le groupe des sujets avec diagnostic d'abus, les items sont présents entre 10 et 20 % des patients pour 5 d'entre eux. Seuls l'usage persistant malgré les conséquences physiques ou psychologiques et les désirs et efforts infructueux d'arrêt sont présents chez 22 et 50 % des sujets respectivement. Dans le groupe des dépendants, l'item des désirs et efforts infructueux d'arrêt est présent jusqu'à 87% des sujets. Tous les autres items sont présents de 53 à 79% des sujets, à l'exception de l'item prise en quantité ou durée plus importante que prévue qui est retrouvé chez 28% de ces patients.

Au regard de ces différentes données, il apparaît que le potentiel de dépendance au N2O est attesté chez l'animal et partage des déterminants physiopathologiques communs aux dépendances à d'autres substances. Quelques cas chez l'humain abondent dans le sens de ce potentiel de dépendance. La quantification de ce phénomène chez les consommateurs a en revanche été peu étudiée avec notamment la confusion du N2O parmi toutes les autres SVA.

III. HISTORIQUE – CONTEXTE - OBJECTIFS

1. HISTORIQUE

Découvert en 1776 par Joseph Priestley, expérimenté par le chimiste britannique Humphry Davy en 1800 où il décrit les effets euphorisants et d'hilarité, c'est en 1844 qu'Horace Wells, un dentiste américain, observe dans une foire une démonstration de l'effet anesthésiant du protoxyde d'azote alors utilisé comme « gaz hilarant ». Le sujet à la fin de la démonstration se lève en titubant et chute en descendant de l'estrade ; un clou qui dépassait se plante dans son mollet mais il ne semble pas ressentir de douleur. Horace Wells pense immédiatement à l'utilisation du protoxyde d'azote lors des soins dentaires. Il fut un pionnier dans l'utilisation des techniques d'anesthésie. Notons qu'il s'est suicidé en prison après avoir abusé de plusieurs substances psychoactives, dont la première était le protoxyde d'azote.

Cette anecdote contextualise la problématique du protoxyde d'azote, et dès 1844 étaient déjà décrits : gaz aux propriétés hilarantes (aujourd'hui cette recherche d'euphorie est toujours au premier plan dans les usages détournés), réversibilité rapide des effets, risques de chutes et propriétés antalgiques. Le protoxyde d'azote n'est pas administrable seul, il est anesthésique à concentration élevée, il entraîne une sédation consciente lorsqu'il est utilisé à 50 % avec l'oxygène, et est utilisé de manière festive et récréative. Les données récentes de l'OFDT, via le dispositif TREND, soulignent sa diffusion en milieu festif : « des usages croissants de protoxyde d'azote dès les années 2000, lors d'événements festifs alternatifs, puis à partir du milieu des années 2010 dans des espaces festifs plus généralistes : soirées étudiantes organisées en boîte de nuit, festivals diffusant une programmation musicale éclectique. [...] Depuis 2017, des usages par des groupes de lycéens, dans l'espace public ou à domicile, font l'objet de signalements récurrents, d'abord par le site de Lille, puis par ceux de Bordeaux et de Paris. » (rapport « drogues et addictions, données essentielles » de 2019, « tendance » de décembre 2019)

2. RESUMES DES PRECEDENTS RAPPORTS

La flèche historique positionne les données quantitatives des différents rapports par période de temps. Ces données sont détaillées ensuite dans les résumés de chaque point.

2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Novembre 2011 à septembre 2013 :			Octobre 2013 à août 2016 :			Septembre 2016 à décembre 2017 :	Janvier 2018 à décembre 2019 :		Janvier à décembre 2020 :
A- Dans rapport MEOPA			B-Dans rapport MEOPA			C- 1^{er} Rapport protoxyde d'azote pur	D- 2nd Rapport Protoxyde d'azote pur		Bilan actuel

Cas concernant le protoxyde d'azote pur :
 *5 notifications
 *4 DIVAS
 *13 cas dans la littérature

Cas concernant le protoxyde d'azote pur :
 *9 notifications
 *9 DIVAS
 *12 cas dans la littérature
 *1 décès (NOTs)
 *1 cas DRAMES : protoxyde d'azote décrit comme substance retrouvée à proximité du corps

*11 notifications
 *0 DIVAS
 *4 cas dans la littérature
 *1 cas de poly-consommateur décédé (NOTs/ DRAMES): protoxyde d'azote décrit comme substance ayant été consommée

*47 notifications
 *13 DIVAS
 *45 cas dans la littérature

A- Période 11/2011-09/2013 (Rapport MEOPA)

Ce rapport évaluait la période de novembre 2011 à septembre 2013. Les données concernant le protoxyde d'azote pur retrouvées étaient les suivantes :

(I) 5 notifications de protoxyde d'azote pur sont rapportées par les CEIP-A. Elles concernent toutes des jeunes adultes, d'âge moyen de 22 ans, avec une utilisation festive ou récréative de protoxyde d'azote sous forme de cartouches pour siphon à chantilly et de ballons.

(II) 4 DIVAS sont également rapportés. Trois concernent des consommations festives chez des étudiants dont l'existence de « bars à proto ».

(III) Un cas était retrouvé dans l'enquête OPPIDUM.

(IV) Les données de la littérature indiquaient une utilisation qui semblait être plutôt occasionnelle, dans un contexte festif de polyconsommation. Des cas d'abus de protoxyde d'azote ayant entraîné des effets indésirables sont rapportés dans la littérature. Au cours de la période étudiée, 13 cas liés à un abus de protoxyde d'azote avaient été relevés.

B- Période 10/2013-08/2016 (rapport MEOPA)

Dans le bilan de fin 2016, couvrant la période d'octobre 2013 à aout 2016, les données concernant le protoxyde d'azote pur retrouvées étaient les suivantes :

(I) 9 notifications concernant le N2O pur ont été déclarées aux CEIP-A.

Les 9 NOTs concernent surtout des jeunes adultes, étudiants, d'âge moyen de 24 ans [14 ; 28]. Dans 5 cas il s'agit d'une consommation en soirée, associée ou non à d'autres substances psychoactives. Dans plusieurs de ces cas, il est rapporté une consommation de protoxyde d'azote sous forme de cartouches pour siphon à chantilly, inhalé ensuite *via* un ballon. Une dépendance est rapportée dans 2 cas, dont un où la consommation était initialement festive puis augmentation progressive des doses avec une consommation actuelle à visée hypnotique. Des conséquences sur la santé, liées à la consommation de protoxyde d'azote étaient également rapportées : paresthésies, désorientation temporo-spatiale, crise d'asthme, perte de connaissance.

Le protoxyde est impliqué dans un décès en 2016 chez un sujet qui a présenté un œdème pulmonaire massif suite à l'inhalation de protoxyde d'azote très froid dans un contexte festif.

(II) 9 DIVAS ; Les consommations en milieu festif, en particulier chez les étudiants, semblent augmenter. Parmi les 9 DIVAS, 5 rapportent des utilisations festives, en soirée, par des étudiants, notamment du cursus santé (médecine /pharmacie). Dans l'enquête DRAMES, le protoxyde fait partie des substances décrites comme substance retrouvée à proximité du corps chez un autre sujet polyconsommateur décédé.

(III) Sur la période d'étude, dans la littérature, 11 articles rapportaient 12 cas d'effets indésirables graves, le plus souvent dans un contexte de surconsommation ou d'utilisation totalement hors du cadre du soin. La notion de troubles de l'usage de substance, telle qu'elle est définie dans le DSM 5, est dans ces cas rapportés très peu décrite. Les publications se focalisent sur les conséquences somatiques graves. Néanmoins, les quantités consommées et les durées de consommation rapportées dans la majorité des cas et à l'origine des effets graves, laissent suggérer une problématique addictive.

C. Période 09/2016-12/2017 (1^{er} rapport protoxyde d'azote pur)

Fin 2017, le cas d'un jeune homme de 24 ayant présenté une myélite cervicale aiguë après une consommation de protoxyde d'azote seul, initialement à visée récréative puis devenue quotidienne, a été déclaré au réseau des CEIP-A. Ce cas a été présenté en cas marquant au comité technique des

CEIP-A, et le CASAR (Centre d'Appui aux Situations d'Urgence, aux Alertes sanitaires et à la gestion des Risques) de l'ANSM a rendu ce signal prioritaire.

Le bilan de 2018, présenté au comité technique le 17 mai 2018, couvrant la période de septembre 2016 à décembre 2017 et focalisé spécifiquement sur le protoxyde d'azote pur a été réalisé à la suite de ce signal prioritaire ; les conclusions de l'analyse des données concernant le protoxyde d'azote au cours de la période étudiée ont été les suivantes :

(I) 11 notifications de consommation abusive ou de dépendance au protoxyde d'azote ont été rapportées par les CEIP-A. Il s'agit de 8 hommes et 3 femmes, d'âges compris entre 18 et 26 ans pour 9 d'entre eux. Lorsque la forme est rapportée, il s'agit toujours de protoxyde d'azote non médicinal (n=7). Le contexte de consommation est majoritairement festif ; 2 cas ont évolué vers une consommation quotidienne ou une dépendance. Des conséquences graves sur la santé sont rapportées, notamment liées à un déficit en vitamine B12. Le protoxyde fait partie des substances décrites comme ayant été consommées chez un sujet polyconsommateur décédé (NOTS et DRAMES).

(II) Aucun DIVAS n'est rapporté

(III) 4 cas ont été recueillis dans la littérature. Ces cas décrivent des consommations chez des adolescents ou adultes jeunes. Deux des cas rapportent une utilisation de protoxyde d'azote pur, dont un cas de décès par suicide (décès par suffocation : le jeune patient a utilisé un sac plastique recouvrant bouche et nez et inhalation de protoxyde d'azote). Dans les deux autres cas, les effets rapportés suggèrent une utilisation continue ou anormale de protoxyde d'azote (pur ou en mélange avec l'oxygène, l'information n'est pas disponible), potentiellement une problématique d'addictive (abus).

Ce premier rapport évaluant le potentiel d'abus et de dépendance du protoxyde d'azote pur permet de souligner un certain nombre de points : (i) **l'existence des cas d'abus et de dépendance, surtout dans un contexte festif et récréatif par de jeunes usagers**, (ii) **la difficulté dans certains cas de distinguer les consommations de protoxyde d'azote pur ou un mélange avec l'oxygène** (iii) **le paradoxe du protoxyde d'azote : un médicament soumis à une partie de la réglementation des stupéfiants est vendu en supermarché lorsqu'il s'agit d'un additif alimentaire**.

Le rapporteur avait émis des propositions pour approfondir la surveillance notamment (i) **l'ouverture d'une enquête officielle d'addictovigilance afin d'obtenir les données des laboratoires nécessaires** ; (ii) la nécessité d'informer les professionnels et futurs professionnels de santé des risques liés à l'abus ou à la dépendance au protoxyde d'azote ; (iii) **Solliciter l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail)/ les industries utilisant et proposant le protoxyde d'azote à des fins culinaires (cartouches pour siphon à chantilly, gaz aérosol propulseur) pour évaluer la possibilité de l'utilisation d'un autre gaz dénué d'effet psychoactif. Il semblait nécessaire également de colliger et analyser les cas émanant des CAPTV pour les futurs rapports.**

Entre les deux enquêtes d'addictovigilance sur le protoxyde d'azote pur **Bulletins**

En janvier 2019, l'association des CEIP-A a consacré son numéro Addictovigilance au protoxyde d'azote. Chaque CEIP-A a ensuite diffusé ce bulletin d'information localement. Il figure en annexe et est également disponible en ligne sur le site addictovigilance.fr

En juillet 2019, publication par la MILDECA (Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives) d'un bulletin d'information sur le protoxyde d'azote. (Annexe)

Point d'addictovigilance : janvier 2018-août 2019

En septembre 2019, devant un certain nombre de signaux jugés préoccupants, un point a été demandé par le CEIP-A de Nantes rapporteur. Il ne s'agissait pas d'un rapport mais d'une alerte sur l'intensification de la consommation de protoxyde d'azote et les conséquences sanitaires. Ce point a été présenté lors du premier Comité Scientifique Permanent Psychotropes, stupéfiants et addictions. Les données classées en deux parties (d'une part les signaux émanant du réseau des CEIP-A et la veille Internet et d'autre part les actions identifiées mises en œuvre devant l'ampleur du phénomène) rapportaient les informations suivantes :

(i) Signaux : dès juillet 2018, des centaines de cartouches vides avaient été retrouvées à Lille. Depuis 2018, le nombre de cas rapportés au réseau n'avait fait que croître et plusieurs déclarations rapportaient des conséquences sanitaires graves.

Sur Internet, il est très facile de se procurer du protoxyde d'azote, qui ne fait l'objet d'aucune réglementation avec une accessibilité illimitée et une publicité incitative. Google trend, en utilisant le mot clé « gaz hilarant » permet d'objectiver l'intérêt croissant des internautes pour ce gaz. L'identification des articles sur le gaz hilarant dans « Google actualités » montre aussi une augmentation d'articles publiés en 2019 par rapport à 2018.

(II) Actions : Des actions de communication ont été réalisées par différentes structures ; en janvier 2019 puis en juillet 2019, ont été diffusés les bulletins mentionnés précédemment.

Au niveau réglementaire, deux propositions de loi ont été portées pour limiter l'accès des mineurs au protoxyde d'azote. Des mesures sporadiques ont été prises par certains maires (arrêtés interdisant la vente du gaz aux mineurs).

Le rapporteur avait souligné que le protoxyde d'azote a des effets psychoactifs et un potentiel addictogène, et ce, même si cette substance, sous la forme retrouvée dans les déclarations, est commercialisée dans le domaine des arts culinaires. Le problème identifié, plus que le nombre de cas rapportés au réseau des CEIP-A, était le nombre très important de consommateurs, jeunes, qui échappent au système de notification car ils ne fréquentent pas le système de soins, la consommation étant dans la très grande majorité des cas non suivie d'une nécessité de prise en charge immédiate ; ce qui explique le nombre faible de cas notifiés par rapport à la diffusion massive du produit. Néanmoins, le nombre de cas notifiés était en nette augmentation et les conséquences graves et/ou situations de pharmacodépendance identifiées, ajoutées au fait que cette substance contribue à la banalisation de la consommation de psychoactifs, justifient une vigilance renforcée.

Communiqué et point d'information

En novembre 2019, l'association des CEIP-A a envoyé un communiqué à ses correspondants afin de souligner l'augmentation des complications sanitaires graves lors de l'usage non médical du protoxyde d'azote en France. Ce message a été repris dans une publication (French Association of Addictovigilance Centres et al. Warning on increased serious health complications related to non-medical use of nitrous oxide. Therapie. 2020 Jan 17).

La Direction Générale de la Santé a également envoyé un point d'information le 15 novembre 2019 puis un communiqué de presse a été publié par le Ministère des Solidarités et de la Santé, associé à la MILDECA et l'OFDT le 19 novembre, pour informer sur l'augmentation des cas sanitaires graves en lien avec l'usage détourné de protoxyde d'azote (Annexe).

C- Période 2018-2019 (2^e rapport protoxyde d'azote pur)

Au cours de la période étudiée, 47 notifications et 13 DIVAS (DIVERs Autres Signaux) ont été rapportés au réseau des CEIP-A. Les DIVAS mentionnent essentiellement des consommations chez des mineurs, ou des jeunes/étudiants. Les notifications concernent des hommes dans 61 % des cas, jeunes (âge moyen : 22,5 ans ; extrêmes : 14 ans-34 ans). Lorsque la forme est rapportée, il s'agit toujours de protoxyde d'azote non médicinal, sous forme de cartouches, voire de bonbonne. La fréquence de consommation est très variable : de quelques cartouches par soirée à 400 cartouches par jour. Une consommation quotidienne est rapportée pour 18 sujets. Une consommation associée est rapportée dans moins de la moitié des cas (n=21), principalement alcool et cannabis. Peu d'autres consommations sont rapportées (n=6 patients). Parmi les cas rapportés 37 sont classés comme graves (critères de gravités utilisés : hospitalisation/prolongation d'hospitalisation ; mise en jeu du pronostic vital, décès, incapacité/invalidité, anomalie congénitale, autre situation médicale grave, notamment, toute situation d'utilisation quotidienne ou de doses élevées (≥ 20 prises/occasion) a justifié le classement du cas en grave). Parmi les effets rapportés, dans 41 cas, soit 87,2% des notifications, un trouble de l'usage et/ou une dose élevée et/ou un usage quotidien est mentionné. Les complications neurologiques concernent 60 % des patients (n=28, dont 19 sans autre consommation associée rapportée à l'exception du tabac chez un sujet), il s'agit notamment de syndrome médullaire (n=6) et de neuropathies périphériques (n=10), avec une carence en vitamine B12 rapportée dans 10 cas/16. Des effets psychiatriques sont mentionnés dans 7 cas, dont 4 cas sans autre consommation rapportée, et des effets cardiaques, également dans 7 cas, dont 4 cas sans autre consommation rapportée. Deux cas de coma sont décrits chez des polyconsommateurs.

Les données de la littérature ont permis de recueillir 45 cas. Ces cas décrivent principalement des consommations chez des adolescents ou adultes jeunes et décrivent des conséquences cliniques liées à la consommation. Tout comme les données des CEIP-A, peu (voire pas) de consommations associées sont rapportées dans les cas et les doses consommées sont très variables, allant de 25 cartouches par semaine et pouvant atteindre plusieurs centaines par jour. Une consommation à partir de cartouches automobiles est rapportée dans quelques cas de la littérature (étranger). A l'exception de 3 cas, tous les autres rapportent au moins une/des complications neurologiques, principalement des scléroses combinées de la moelle (n=23). Des troubles psychiatriques sont également décrits, ainsi qu'une tentative de suicide. Une carence en vitamine B12 est mentionnée dans près de la moitié des cas, et une supplémentation dans plus des $\frac{3}{4}$ des cas.

Deux des 4 laboratoires ont rapporté le cas de décès d'un homme de 19 ans, victime d'un arrêt cardiaque après une consommation d'un gaz en milieu festif. Ce cas n'est pas retrouvé dans les autres données et nous ne disposons d'aucune autre information. Dans aucun des cas rapportés par les laboratoires il n'est fait état de consommation de protoxyde d'azote à partir de bouteille à usage médical. Seul un vol de 5 bouteilles à été signalé sur la période d'étude.

Les données de la BNPV (aucun cas retenu en dehors des cas des CEIP-A) et des outils des CEIP-A (une consommation est rapportée dans OPPIDUM en 2019, aucune en 2018 et aucun cas n'est signalé dans DRAMES) sont moins contributives.

Plusieurs études françaises ont évalué la consommation du protoxyde d'azote dans des populations variées (milieu festif, étudiants) : la prévalence de la consommation semble variable selon les études et les populations, de 3 à 46 %.

Les données issues de la veille internet soulignent l'intérêt croissant pour cette substance et montrent, depuis le dernier rapport, la présence de protoxyde d'azote disponible et utilisé par les particuliers sous forme de bouteilles équivalant à 80 à 100 cartouches/jour.

Au niveau législatif, en France, une proposition de loi tendant à protéger les mineurs a été enregistrée en avril 2019, adoptée par le sénat en décembre 2019 et transmise à la commission des affaires sociales de l'Assemblée nationale.

Au niveau international, globalement, depuis ces dernières années, une augmentation des consommations de protoxyde d'azote à usage récréatif est constatée dans le monde, le protoxyde d'azote étant parmi les substances les plus consommées par les jeunes dans plusieurs pays. Certains pays ont déjà mis en place des mesures pour limiter l'accessibilité du gaz.

Ce rapport actualisé évaluant le potentiel d'abus et de dépendance du protoxyde d'azote pur permet de souligner la complexité de la problématique à travers plusieurs points :

- (i) une grande disponibilité du protoxyde d'azote avec une diversification des conditionnements utilisés
- (ii) Au niveau national, alors que le nombre de cas déclarés au réseau des CEIP-A ne représente qu'une infime partie des cas de consommations, une amplification de la consommation est observée, notamment par une augmentation très importante du nombre de cas rapportés par les CEIP-A et de prévalence dans les données des études. Cette tendance semble être observée aussi au niveau international
- (iii) il s'agit de jeunes consommateurs, âgés de moins de 30 ans avec des quantités consommées variables (atteignant plusieurs centaines de cartouches par jour pour un certain nombre) mais peu (voire pas) de consommations associées
- (iv) les conséquences cliniques, principalement neurologiques, mais aussi cardiaques et psychiatriques, sont principalement graves et associées à des doses très variables,
- (v) une disparité régionale est observée, avec un pic de déclaration en provenance des Hauts-de-France, mais la quasi-totalité des CEIP-A-a ont été concernés par des déclarations sur la période d'étude,
- (vi) les cas rapportés mentionnent peu d'information clinique concernant les troubles de l'usage, or caractériser ce trouble permettrait d'émettre des pistes pour la prise en charge de ces sujets.

Le rapporteur émettait des propositions pour approfondir la surveillance :

- (i) améliorer les connaissances en disposant des données des CAPTV afin de compléter ce rapport, et **en intensifiant le recueil systématique des items permettant l'évaluation des troubles de l'usage, y compris les conséquences somatiques *a priori* moins graves telles les chutes, les confusions, les nausées et vomissements...**
- (ii) **Informers le plus largement possible les professionnels de santé voire le grand public sur la dangerosité potentielle des consommations,**
- (iii) **réglementer : en levant une fois pour toute le paradoxe réglementaire qui entoure le protoxyde d'azote (gaz en vente libre dans les cartouches pour siphon à chantilly ou bouteilles industrielles/ médicament inscrit sur la liste 1 des substances vénéneuses réservé à l'usage hospitalier ; et qui suit une partie de la réglementation des stupéfiants lorsqu'il s'agit du MEOPA) ; en continuant le travail avec les autorités compétentes afin de solliciter les industries utilisant et proposant le protoxyde d'azote à des fins culinaires pour évaluer la possibilité de l'utilisation d'un autre gaz dénué d'effet psychoactif ; enfin il paraîtrait raisonnable d'interdire *a minima* la vente du protoxyde d'azote aux mineurs, et pour tous les particuliers en grande quantité et en gros conditionnement.**

Communiqué et point d'information

Le 9 juillet 2020, l'ANSM et l'ANSES ont publié respectivement la synthèse du rapport d'expertise d'addictovigilance et le rapport de toxicovigilance sur le protoxyde d'azote. Ces publications étaient accompagnées d'un communiqué de la Direction Générale de la Santé « De nouveaux chiffres sur l'usage détourné de protoxyde d'azote (« gaz hilarant ») pour éclairer les autorités sanitaires » (<https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/de-nouveaux-chiffres-sur-l-usage-detourne-de-protoxyde-d-azote-gaz-hilarant>). Ce communiqué est disponible en annexe.

En amont de ces publications, un travail avait été mené par le CEIP-A rapporteur, en collaboration avec les responsables du rapport de l'ANSES, afin d'identifier les doublons de cas entre des structures de vigilances sanitaires.

3. OBJECTIFS

Ce rapport présente les données actualisées de l'enquête officielle d'addictovigilance sur le protoxyde d'azote de janvier à décembre 2020.

IV. METHODES

1. DONNEES DU LABORATOIRE

L'ensemble des données fournies par les laboratoires sur la période du 1^{er} janvier 2020 au 31 décembre 2020 a été analysé pour ce bilan. Les laboratoires sélectionnent conformément à la lettre envoyée par l'ANSM :

- un *line-listing* et les fiches CIOMS de tous les cas d'abus, de pharmacodépendance et d'usage détourné survenus en France.
- Toute donnée concernant une suspicion de trafic, de contrefaçons, d'ordonnances suspectes ou de ventes inhabituelles par région.

Les cas d'addictovigilance ont été sélectionnés par le CEIP-A selon la méthode suivante :

- Suppression des doublons avec les cas issus d'Eudravigilance provenant de l'ANSM (CRPV et CEIP-A) et ceux de la littérature
- Sélection de tout effet indésirable déclaré évoquant :
 - o un abus ou une dépendance (abus, dépendance, mésusage, surdosage intentionnel, euphorie...)
 - o une situation d'utilisation prolongée (déficience en vitamine B12, hyperhomocystéinémie, neuropathie...)

2. METHODOLOGIE DE RECHERCHE VIA LE RESEAU D'ADDICTOVIGILANCE

L'ensemble des notifications (NOTs) et divers autres signaux (DIVAS) impliquant le protoxyde d'azote, reçus par le réseau national des CEIP-A entre le 1 janvier 2020 et le 31 décembre 2020, a été analysé dans ce rapport.

Troubles de l'usage

Les notifications ont été classées :

- Trouble de l'usage : lorsque la mention abus, pharmacodépendance ou trouble de l'usage figurait dans la notification
- Critère rapporté d'usage problématique : lorsque la consommation était quotidienne et/ou atteignait une dose ≥ 20 cartouches ou équivalent/occasion

Les notifications ont été décrites (effets recherchés, items de la dépendance, consommations associées).

Les effets cliniques neurologiques et psychiatriques (hors troubles de l'usage) ont été analysés et classés avec respectivement un neurologue et un psychiatre en addictologie.

Conséquences neurologiques

L'ensemble des dossiers ont été relus par un expert neurologue, et les effets ont été classés en différents tableaux neurologiques :

- Syndromes médullaires incluant :
 - *Sclérose combinée de la moelle lorsque (i) l'ensemble des critères cliniques et radiologiques étaient rapportés et permettaient de conclure à ce diagnostic ou (ii) lorsque ce diagnostic avait été rapporté explicitement dans la notification.
 - *Myélopathie avec la localisation de cette dernière, son caractère plurifocal (plusieurs lésions médullaires) ou extensive (atteignant plus de 3 étages vertébraux). Ce diagnostic était retenu lorsque le sujet avait une atteinte médullaire confirmée par une IRM médullaire sans pour autant que soient mentionnés tous les critères diagnostique de sclérose combinée de la moelle. Les « myélites » ont été incluses dans ce tableau : le tableau évocateur de myélite au départ, est *in fine* une myélopathie compte-tenu du caractère toxique et non inflammatoire du tableau.
- Neuropathie en ajoutant, lorsque nous avons les informations nécessaires pour la préciser, i) le caractère démyélinisant ou axonal, ii) le type d'atteinte (sensitive, motrice ou sensitivo-motrice). Ce diagnostic était retenu s'il était directement rapporté explicitement dans la fiche du sujet ou s'il était décrit un tableau clinique compatible associé à un électroneuromyogramme (ENMG) permettant de confirmer la neuropathie périphérique.
- Symptômes neurologiques : tout symptôme neurologique positif (par exemple : paresthésies) ou négatif (déficit sensitif ou moteur) rapporté, sans que nous ayons eu les informations nécessaires pour affirmer l'étiologie de ces symptômes (neuropathie ? Syndrome médullaire ? Fonctionnel ?)

- Symptômes neurologiques aspécifiques lorsque le patient présentait des symptômes isolés non évocateur des tableaux précisés ci-dessus ou lorsque le patient présentait des symptômes évocateurs d'une symptomatologie vagale

Lorsqu'il était précisé si le sujet avait présenté des symptômes sensitifs (paresthésies, hypoesthésies, dysesthésies, ataxie proprioceptive, hypopallésthésie) et/ou moteur (déficit moteur), ceux-ci ont été enregistrés ainsi que les données biologiques présentes

Par ailleurs, n'ayant pas accès ou peu sur les données de récupération clinique à distance, il était difficile de préciser un pronostic fonctionnel précis à distance pour ces patients. Nous avons considéré que l'association d'une neuropathie avec une myélopathie (dont les scléroses combinées de la moelle) était de moins bon pronostic qu'une atteinte isolée soit du système nerveux central soit du système nerveux périphérique.

Conséquences psychiatriques

L'ensemble des effets psychiatriques ont été discutés avec un expert psychiatre-addictologue, et classés en différentes manifestations : anxieuses, psychotiques, cognitives, comportementales, thymiques, troubles de la vigilance.

3. OUTILS SPECIFIQUES DU RESEAU D'ADDICTOVIGILANCE CONSULTES

Les données émanant des outils DRAMES (2018), OPPIDUM (2019) et Soumission Chimique (2019) ont été analysées. Les données des autres outils des CEIP-A ne sont pas adaptées à l'enquête protoxyde d'azote.

4. METHODOLOGIE DE RECHERCHE DANS LA BNPV

Les critères de requête dans la BNPV étaient les suivants :

Critères sur les cas : Origine des cas : CRPV - Version : dernière version approuvée - Critère de date : date de validation comprise entre le 01/01/2020 et le 31/12/2020 - Critère de gravité : cas graves et non graves

Critères sur les médicaments : - Substance : PROTOXYDE D'AZOTE ou AZOTE (PROTOXYDE D') - Imputabilité OMS : Suspect ou Interaction

Critères sur les effets : Aucun critère

Les cas doublons reçus directement par le réseau des CEIP-A, et les cas concernant le MEOPA ont été exclus.

Les cas ont été sélectionnés par le CEIP-A à partir de la requête s'ils remplissaient les critères suivants : (i) effet indésirable déclaré évoquant un abus ou une dépendance (abus, dépendance, mésusage, surdosage intentionnel, euphorie...) (ii) effet indésirable déclaré évoquant une situation d'utilisation prolongée (déficience en vitamine B12, hyperhomocystéinémie, neuropathie...)

5. METHODOLOGIE DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

Nous avons sélectionné tous les cas publiés (« cases report ») durant la période janvier-décembre 2020 :

- bases de données : PubMed complétée avec une recherche des cas dans les bases Cochrane, Google Scholar
- mots clés PubMed : « nitrous oxide », « N2O », « inhalant substance use disorder »

6. AUTRES DONNEES D'INTERET

- Données concernant les vols de bouteilles et autres suspicions de trafic, contrefaçon : données issues des laboratoires
- Données issues de recherches bibliographiques sur bases de données scientifiques et toute autre source d'information nécessaire à la constitution de ce rapport : littérature grise, veille Internet et des médias, données de prévalence et données réglementaires notamment. Les supports de langue anglaise et française étaient retenus. Ces données sont classées en 3 niveaux : régional, national et international.

V. RESULTATS

1. DONNEES FRANÇAISES DES LABORATOIRES

Au total, **46 cas**, dont 2 doublons, ont été rapportés par 3 laboratoires.

Il s'agit de :

- doublons avec les cas des CEIP-A ou de la BNPV (2 cas ont été rapportés par 2 laboratoires): 42 cas.
- cas issus du rapport de l'ANSES publié en 2020 : 4 cas.

=> dans aucun des cas rapporté par les laboratoires il n'est fait état de consommation de protoxyde d'azote à partir de bouteille à usage médical.

2. DONNEES DE LA LITTERATURE

A partir des mots clés définis dans le paragraphe « IV.5 Méthodologie de recherche bibliographique », nous avons recueilli 24 articles sur PubMed, complétés par la recherche sur Google Scholar. Après sélection à partir des résumés puis lecture des articles, 26 articles ont été retenus correspondant à **102 cas décrits (versus 25 articles pour 45 cas dans le dernier rapport), dont une série de 66 cas comportant 4 cas spécifiquement décrits**. Un seul cas est français, il s'agit du doublon du cas d'un CEIP-A, ayant motivé l'ouverture de l'enquête en 2018. Il sera exclu de l'analyse qui portera sur les **101 autres cas**. Les principales caractéristiques de chacun des cas rapportés dans la littérature pour cette période d'étude sont décrites dans le tableau en annexe.

Caractéristiques des sujets

La moyenne d'âge des cas rapportés est de 23,7 ans [extrêmes : 15 ans – 53 ans]. A l'exception de 6 cas (survenus chez des personnes 33 à 53 ans), tous **ces cas signalent des consommations chez des adolescents ou adultes jeunes (moins de 30 ans)**, chez 44 femmes et 51 hommes.

Parmi les antécédents médicaux, dans 15 cas il est précisé que les patients n'ont pas d'antécédents particuliers, et dans 5 cas il est spécifié que les patients ne sont pas végétariens.

Caractéristiques des consommations

Des consommations associées (chronique ou simultanée à la prise de protoxyde d'azote) sont mentionnées dans 7 cas, notamment le cannabis (n=5). Dans 6 cas il est précisé qu'il n'y avait pas d'autres consommations.

Lorsque l'information est disponible la forme utilisée est principalement la capsule culinaire destinée à la fabrication de la crème chantilly (n=75). Parmi les autres formes rapportées, il s'agit de bombes de crème chantilly (n=5 cas), de bonbonne (n=2 cas) et un cas où une notion de protoxyde d'azote industriel utilisée dans l'industrie automobile est mentionnée.

Dans 27 cas, une notion de fréquence/dose est rapportée. Lorsqu'elles sont précisées les doses rapportées vont de quelques prises (10 fois en 5 mois, 8-30 capsules en 1 an) à plusieurs litres /jour (10 litres/jour, 40 litres /jours ou encore 24 litres plusieurs fois par semaine) ce qui représente l'équivalent de 1500 à plusieurs milliers de cartouches. Dans la période précédente d'étude, les doses maximales rapportées étaient de 200 capsules plusieurs fois par jour, ou 1000 capsules/jour dans un autre cas. Sur cette période, il est notable de constater **l'expression des doses élevées en litres/jour**.

Dans un des cas, chez un homme de 49 ans, il est spécifié que la consommation était à visée de diminution de la consommation de cannabis.

Complications rapportées

De manière similaire à la dernière période d'étude, à l'exception de 4 cas (2 cas de plaies profondes sur gelures, suicide, infarctus du myocarde), **tous les cas rapportent au moins des complications neurologiques**.

Parmi les 97 cas rapportant des complications neurologiques (n= 124 effets rapportés),

- 47 cas de syndrome médullaires dont 44 scléroses combinées de la moelle (SCM),
- 68 cas de neuropathies et polyneuropathies, certaines associées à une SCM
- 4 cas d'encéphalopathie
- 3 cas de troubles neurologiques dans un contexte de thrombose veineuse (n=2) ou embolie pulmonaire (suspecté d'être lié à une hyperhomocystéinémie)
- 2 cas de symptômes neurologiques divers

Parmi les autres complications sont rapportées (17 complications chez 16 sujets) :

- des complications cardiovasculaires (n=4) : thrombose veineuse (n=2) dont un chez une jeune femme à 11 semaines de gestation et antécédents de plusieurs IVG, embolie pulmonaire massive dans un contexte de COVID-19 (n=1) et infarctus du myocarde (n=1) suspectés d'être liés à une hyperhomocystéinémie
- une série de 4 cas d'hyperpigmentation (patients avec des complications neurologiques également)

- une série de 2 cas de plaies profondes sur gelures liées à la consommation de protoxyde d'azote ayant nécessité plusieurs interventions chirurgicales et hospitalisation en service de brûlés pour gestion des cicatrices.
- une série de 2 cas de prise de poids (7,5kg et 25 kg) chez des patients avec des consommations de plusieurs litres de protoxyde d'azote par jour, ayant également présenté une SCM avec polyneuropathie.
- des manifestations psychiatriques (n=2) : anxiété avec troubles de l'humeur (n=1), manifestations comportementales et psychotiques (n=1)
- un cas de suicide
- un cas avec troubles cognitifs
- un cas où une tolérance est rapportée chez un usager quotidien de capsules de protoxyde d'azote, avec troubles neurologiques, et pour lequel une inefficacité du MEOPA lors de soins dentaires a été rapportée.

Données biologiques

Au niveau biologique, parmi les 30 cas pour lesquels le résultat du dosage en vitamine B12 est mentionné, une carence est rapportée dans 19 cas. Une hyperhomocystéinémie est rapportée dans 22 cas et une élévation du taux d'acide méthylmalonique dans 13 cas. Parmi les autres résultats biologiques d'intérêt rapportés, on note une anémie normo ou macrocytaire dans 12 cas une carence en folate dans 1 cas. Par rapport à la dernière période d'étude, deux cas de pancytopenie sont rapportés en 2020, dont un chez une jeune femme avec découverte de grossesse au cours de l'hospitalisation et antécédents de plusieurs IVG.

Prise en charge thérapeutique et évolution

Au niveau de la prise en charge thérapeutique, une supplémentation en vitamine B12 est rapportée dans 28 cas (la majorité des cas en excluant la série de plus de 60 cas sans information à ce sujet) et une prise en charge par rééducation dans 8 cas.

L'évaluation de la récupération est effectuée à des délais très variables. Globalement, même si une amélioration de la symptomatologie est rapportée dans 16 cas (partielle ou non précisée), la récupération « totale » ou « franche » ne concerne que 4 cas. Dans 15 cas les auteurs soulignent la persistance des symptômes.

Dans 2 cas, un second épisode lié à la reconsommation de protoxyde d'azote a été rapporté quelques mois plus tard.

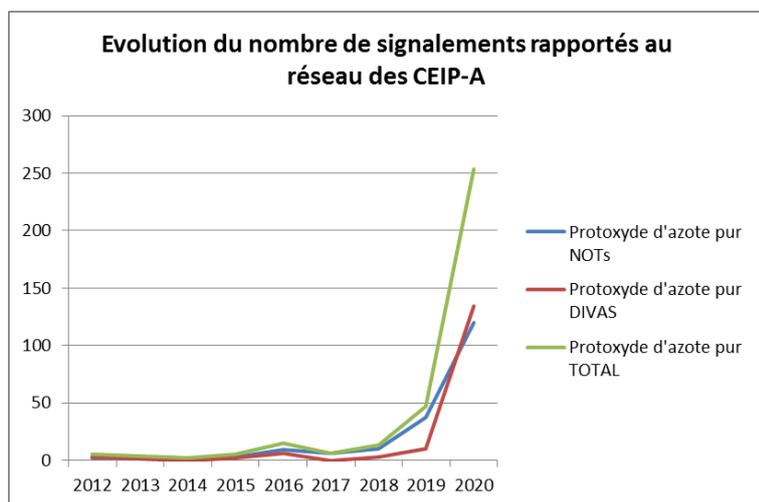
3. CAS NOTIFIES AUX CENTRES D'EVALUATION ET D'INFORMATION SUR LA PHARMACODEPENDANCE- ADDICTOVIGILANCE

3.1. ASPECT QUANTITATIF

Le tableau ci-dessous rapporte le nombre de cas (NOTs) et DIVAS signalés au réseau des CEIP-A depuis 2012.

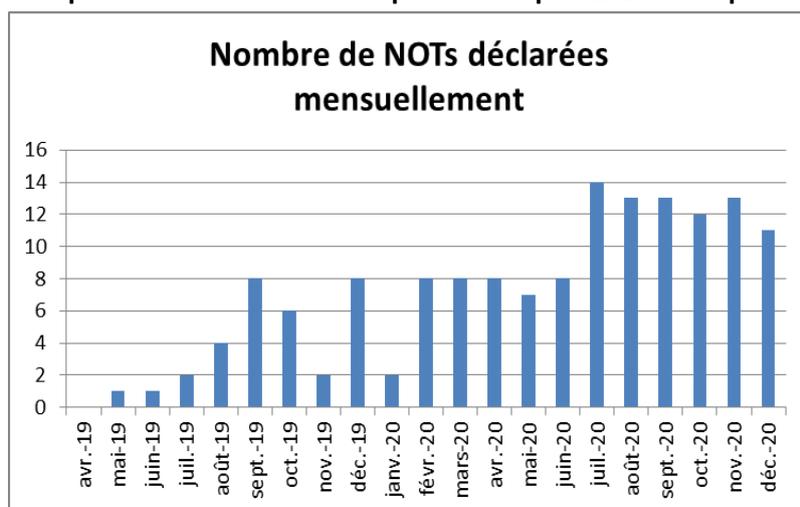
		2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Protoxyde d'azote pur	NOTs	2	3	2	3	9	6	10	37	120
	DIVAS	3	1	0	2	6	0	3	10	134
	TOTAL	5	4	2	5	15	6	13	47	254

Le graphique représente l'évolution de l'ensemble des NOTs et DIVAS (=TOTAL) depuis 2012.



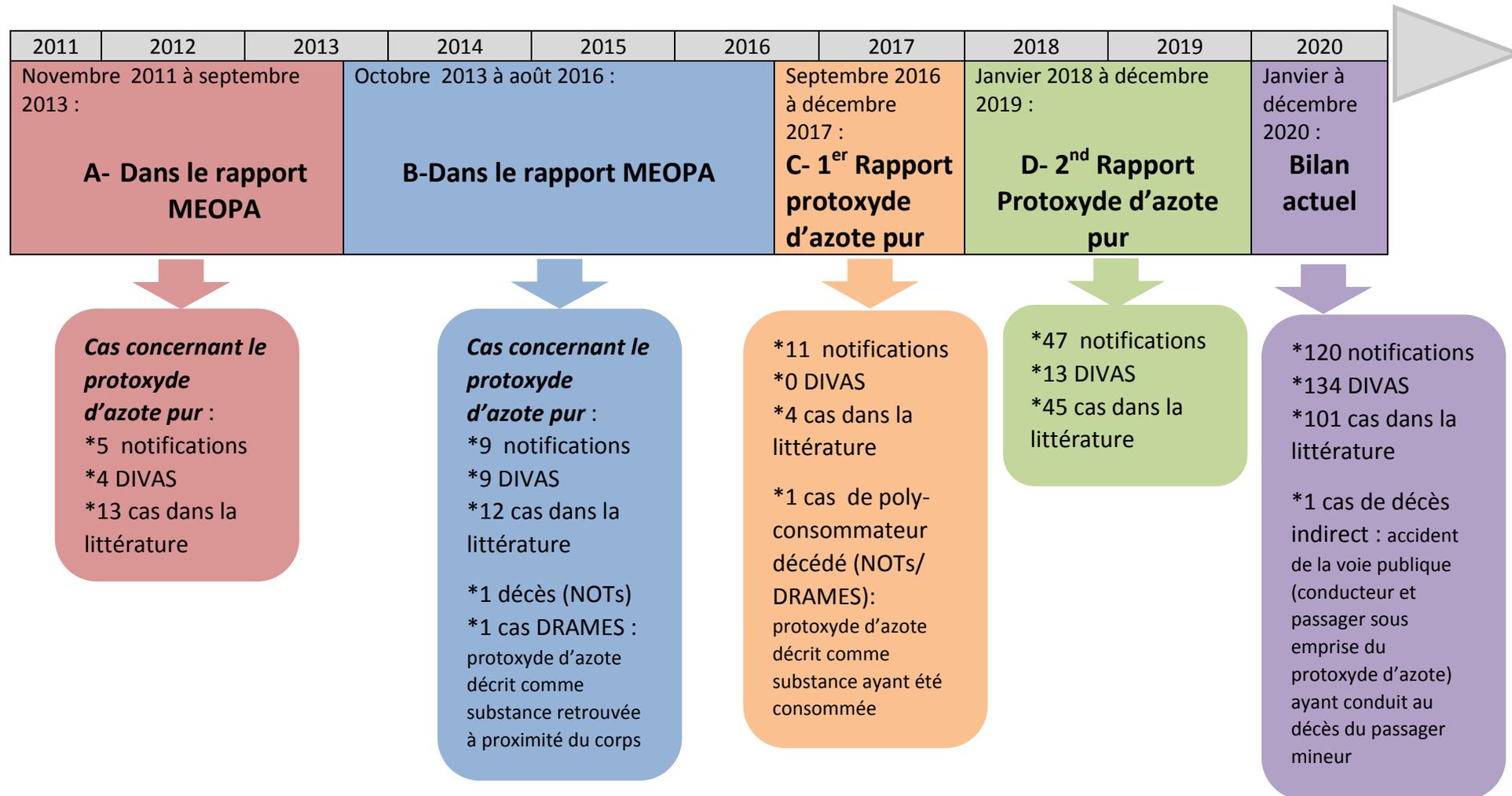
On observe une hausse importante des signalements (NOTs et DIVAS) de protoxyde d'azote en 2019 au niveau national qui s'intensifie en 2020 : **le nombre de signalements a été multiplié par 5,4 par rapport au total des signalements reçus en 2019. Le nombre de notification a plus que triplé (facteur 3,2) et le nombre de DIVAS a été multiplié par 13,4.** Les signalements ont été reçus par la quasi-totalité des CEIP-A (un seul n'a pas reçu de signalement mais a noté que des consommations existaient sur son territoire), toutefois 1/3 provenaient du CEIP-A des Hauts de France (42/120 notifications).

La répartition des notifications par mois depuis 2019 est représentée dans le graphe ci-dessous :



Le nombre de notifications rapportées au réseau des CEIP-A a augmenté à partir d'août 2019 pour atteindre environ 8/mois pendant le premier semestre 2020, puis avec une nouvelle augmentation depuis juillet 2020 pour atteindre 11/14 notifications par mois.

La flèche historique, positionnant les données quantitatives des différents rapports par période de temps, est actualisée ci-après :



3.2. ANALYSE MEDICALE ET PHARMACOLOGIQUE DES OBSERVATIONS D'ADDICTOVIGILANCE

A. DIVAS

Les 134 DIVAS signalées en 2020 (*versus* 3 en 2018 et 10 en 2019) mentionnent pour certaines plusieurs situations problématiques. Les principales situations problématiques rapportées concernent :

La consommation :

*** Notion en lien avec la taille des conditionnements (n=94)**

Consommation de bouteilles/bonbonnes de protoxyde d'azote (n=92). Ces signalements ont eu lieu principalement au second semestre 2020, il s'agit de bouteilles de marques variées (« cream deluxe », « infusionmax », « Fastgaz », « smilewhip »...). A noter un signalement d'un homme adulte inhalant des ballons de protoxyde d'azote à partir d'une bouteille dans le métro, et deux autres signalements évoquant des bonbonnes de protoxyde d'azote médical (un signalement sans précision, un signalement issu d'un article de presse).

Consommation de bouteilles de grande taille dénommées « tank » (n=3), ces signalements ont lieu à partir de fin octobre 2020. Ils rapportent l'existence de ces conditionnements équivalents à de « très grosses bouteilles », « équivalent à des bouteilles de plongée ». Dans un des cas il est rapporté la nécessité de faire recharger les « tanks » à l'étranger, contrairement aux bouteilles/bonbonnes qui s'achètent sur internet. Dans un autre cas, ce signalement est lié à une arrestation pour trafic. Cette donnée est à rapprocher d'une NOTs d'un CEIP-A, rapportant l'usage chez un consommateur ayant été interpellé car il transportait dans sa voiture 250 kg de protoxyde d'azote, dont 7 grandes bouteilles type "obus" corps gris, tiers supérieur bleu de taille supérieure aux bouteilles/bonbonnes citées ci-dessus.

*** Notion de circulation en milieu scolaire ou chez les mineurs (n=8).** Un des signalements rapporte l'utilisation de protoxyde d'azote chez des jeunes à partir de 12 ans et que « des enfants se baladent avec les siphons à chantilly pour couper les capsules ».

*** Notion en lien avec des effets du protoxyde d'azote (n=3) :** démarche ébrieuse, perte de contrôle, impulsivité, agression sexuelle par un homme sous emprise de protoxyde d'azote, alcool et cannabis. A noter également, un signalement rapportant que le témoignage de lycéens mineurs ayant déclaré ressentir des fourmillements des extrémités, voire difficultés à bouger les doigts, et céphalées qui perdurent une semaine après la consommation.

*** Signalement d'automédication par vitamine B12 (n=1).** Signalement rapporté par un pharmacien, automédication par une patiente qui lui a indiqué consommer « trop de protoxyde d'azote ».

*** Signalements en lien avec le confinement (n=7) :** ces cas signalent des augmentations de consommation/du nombre de capsules retrouvées vides, 2 des cas concernent la période du premier confinement (dont un en lien avec les difficultés d'approvisionnement en cannabis), 4 autres la période qui a suivi la levée du confinement (juin-juillet), et un dernier cas signale une augmentation pendant le confinement qui s'est encore accentuée ensuite.

La circulation et la disponibilité :

- * **Signalement de capsules en quantité importante ou de bonbonnes retrouvées sur la voie publique ou dans des lieux publics (n=25)**
- * **Notion de réglementations : arrêtés municipaux (n=8)**, notamment afin d'interdire la vente aux mineurs.
- * **Signalements de saisie par la police de cartouches et/ou bouteilles et/ou tank de protoxyde d'azote et/ou arômes** en grande quantité/volume (n=3), auxquels il faut ajouter la notification d'un consommateur interpellé avec saisie de 250kg de protoxyde d'azote sous différentes formes.
- * **Notion en lien avec la facilité d'approvisionnement (n=4)** : internet, réseaux sociaux, certaines structures qui vendent de l'alcool vendraient aussi des ballons et du protoxyde d'azote.

La prise de risque :

- * **Signalement d'accidents de la voie publique** en lien avec la consommation de protoxyde d'azote (n=5). Deux de ces accidents étaient mortels. Il est également rapporté que « ce ne seraient pas les seuls cas » selon la police.
- * **Notion de courses de moto/ conduite automobile « excitante »** sous l'emprise du protoxyde d'azote (n=2)
- * **Notion de consommation par des livreurs à vélo, pendant leurs pauses (n=1)**

B. NOTIFICATIONS : ANALYSE MEDICALE ET PHARMACOLOGIQUE

En 2020, 120 notifications comportant au moins du protoxyde d'azote pur ont été rapportées *versus* 10 en 2018 et 37 en 2019.

B.1. DESCRIPTION GENERALE

Parmi ces 120 cas, un cas concerne une exposition accidentelle chez un enfant de 10 ans, et ayant présenté des céphalées frontales et une irritation oculaire (sans autre information). Il ne sera pas inclus dans ce paragraphe décrivant les sujets consommateurs volontaires.

Caractéristiques des sujets

- Hommes : 68,9 % (n=82/119) *versus* 61 % dans le dernier rapport
- Age moyen : **22,0 ans, la médiane est à 21 ans (similaire au dernier rapport : moyenne 22,5 ans et médiane 22 ans)**. Les âges sont compris entre 14 et 53 ans. Les notifications concernent 16 mineurs, soit 13,4 % des notifications *versus* 4 (8,5%) dans le dernier rapport.

Forme utilisée :

La forme médicinale n'est jamais rapportée. Lorsque la forme utilisée est rapportée (n=86), **on observe par rapport au dernier rapport :**

- **une grande variabilité des formes avec également des usagers qui utilisent plusieurs formes** : capsules/cartouches (n=66, soit 76,7 % des cas), bouteille/bonbonne (=28, soit 32,5 % des cas), siphons/ « bonbonne de chantilly » (n=2), « obus »/ « tank » (n=3). Une notion de flacon est rapportée (n=1) sans que l'on sache de quelle forme il s'agit exactement.

- Une augmentation de la proportion de la forme bonbonne/bouteille qui représente désormais près d'un tiers des formes de protoxyde d'azote utilisée
- L'apparition de conditionnements encore plus importants : obus et « tank »

Caractéristiques des consommations :

- La consommation est quotidienne dans plus d'un tiers des cas (n=24/70 cas renseignés), pluri-hebdomadaire dans 8 cas, festive dans 38 cas (avec, dans 13 cas, des consommations répétées tous les week-ends ou plusieurs fois/mois). Dans le dernier rapport, les cas concernaient une consommation quotidienne dans près de la moitié des cas (18/38) et festive dans 15 cas.
- Le début de la consommation est relativement récent (n=49 cas renseignés) : les sujets ont débuté leur consommation depuis 20,0 mois en moyenne, soit une antériorité plus ancienne que celle du rapport précédent (12,7 mois).
- Une grande variabilité des doses est observée avec présence de doses très élevées dont des maximum rapportés 4 fois supérieurs au dernier rapport de mai 2020 : les doses varient de quelques cartouches (moins de 10) par soirée jusqu'à 1000 voire plus par jour ou par occasion :
 - ✓ 1000 capsules par jour dans un cas ou 2 « tanks »/jour en session de 6h dans un autre (soit un équivalent d'au moins 1800 capsules/jour, le volume des « tanks » et « obus » semble variable)
 - ✓ 10-15 bouteilles par occasion (soit un équivalent de 1200 capsules /occasion) dans un troisième cas.

Dans le dernier rapport les doses maximales rapportées étaient de 400/jour et 300/soirée.

Lorsque la dose est renseignée quantitativement (n=54), une consommation quotidienne ou par occasion/soirée supérieures à 100 cartouches (ou équivalent, consommations sous forme de cartouches ou bonbonnes) est rapportée dans 2/3 des cas (n=34). Dans plusieurs autres cas, une notion de consommation « importante », « intense », « très nombreuses capsules »... est rapportée, sans autre précision.

- Substances associées :
 - ✓ dans 50 cas, soit 42,0 % des NOTs, une consommation associée (autre que tabac) est rapportée. Parmi les substances associées, il s'agit principalement d'alcool (n=25) et de cannabis (n=33) (notons que dans cette population, le tabac n'est spécifié que pour 10 cas). Pour 18 sujets, une consommation de substance psychoactive autres que l'alcool, le tabac et le cannabis est rapportée, dont 5 cas de consommation d'ecstasy. Parmi les autres substances, on note : cocaïne (n=3), prégabaline (n=2), codéine (n=2), benzodiazépines (bromazépam (n=2), zolpidem (n=2), benzodiazépines sans précision (n=2)), PTC (=« Pète-ton-crâne », cannabinoïde de synthèse) (n=1), LSD (n=1), kétamine (n=1), champignons hallucinogènes (n=1), , méthylphénidate (n=1), tramadol (n=1), « autres substances sans précisions (n=3)
 - ✓ parmi les 69 autres cas (58,0 % des NOTS):
 - *dans 22 cas, soit 18,5 % des NOTs, il est précisé qu'il n'y avait pas d'autres consommations, excepté le tabac dans 7 cas (dont une consommation occasionnelle et deux autres sous forme de chicha)
 - *dans 47 cas, aucune autre consommation n'est rapportée

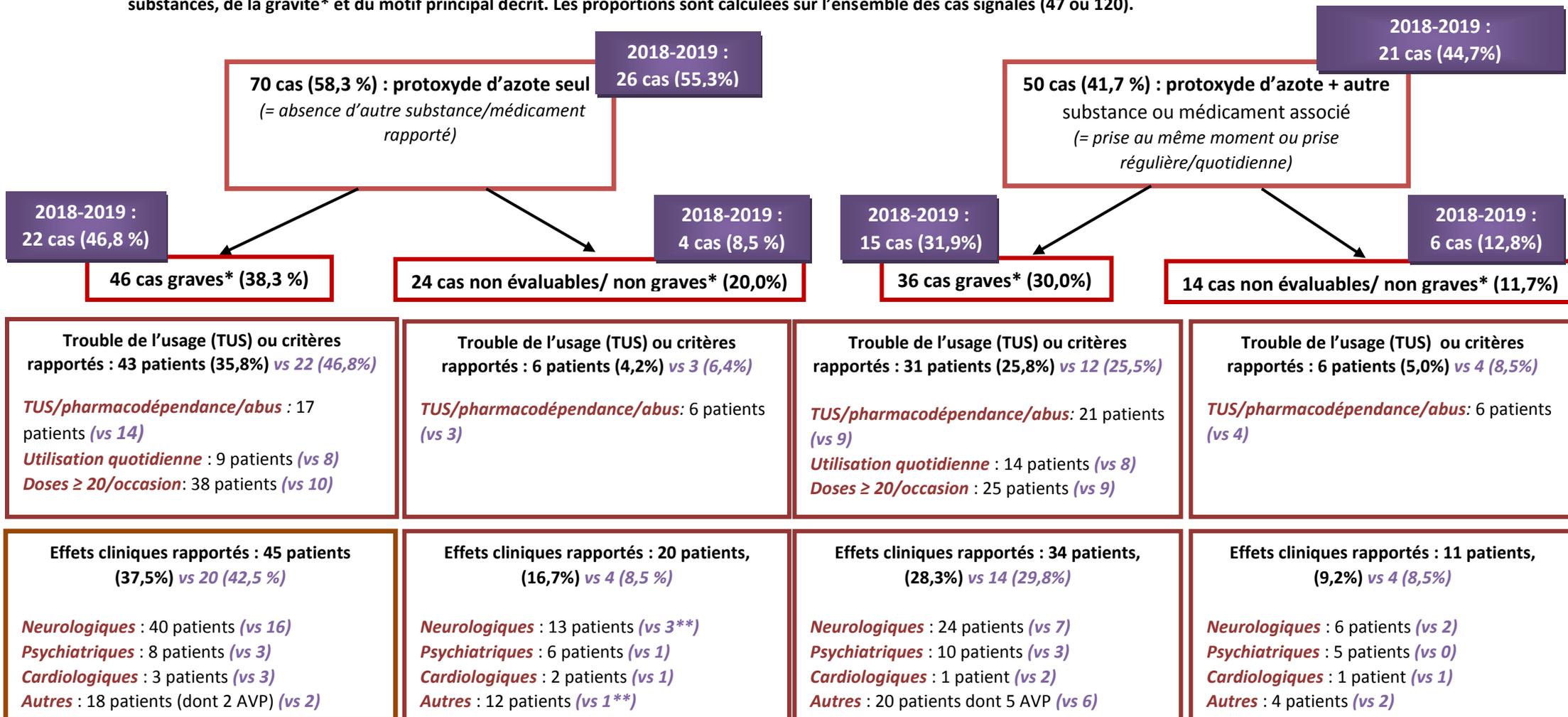
Effets rapportés dans les notifications

Un grand nombre d'effets cliniques sont décrits dans les notifications. Ils ont été classés, pour l'analyse, en fonction des systèmes :

- Neurologiques
- Psychiatriques
- Cardiaques
- Autres effets cliniques

Nous présentons dans les diagrammes suivants le nombre de patients concernés par au moins un effet affectant ces systèmes. Un patient peut présenter plusieurs effets affectant plusieurs systèmes. Un descriptif des effets cliniques rapportés dans chaque système affecté est ensuite présenté dans les paragraphes focus.

Les données du diagramme ci-dessous correspondent aux données des 120 notifications de 2020 (incluant le cas d'exposition accidentelle chez un enfant de 10 ans**). Les données violettes sont celles du dernier rapport correspondant à la période 2018-2019 (47 NOTs). Les cas sont classés en fonction de l'association à d'autres substances, de la gravité* et du motif principal décrit. Les proportions sont calculées sur l'ensemble des cas signalés (47 ou 120).

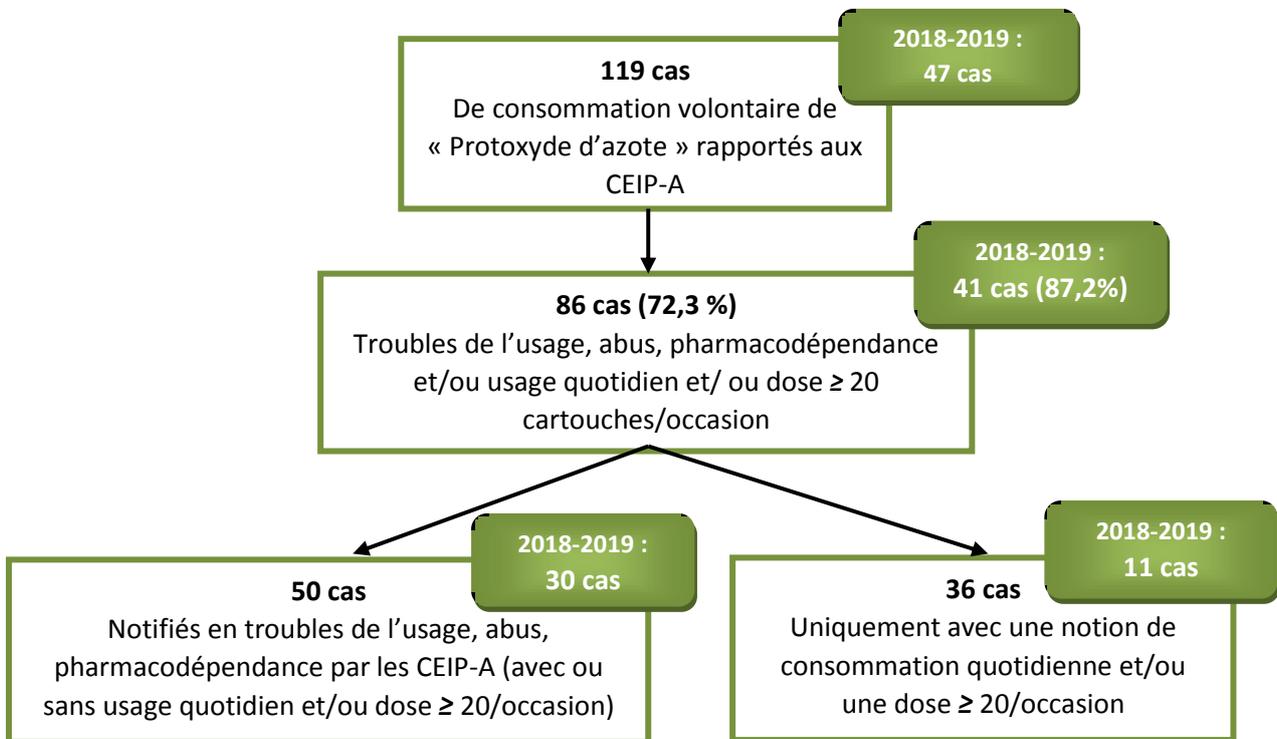


*Pour les cas enregistrés dans la BNPV, la gravité est renseignée par les centres ayant enregistré le cas. En l'absence d'enregistrement BNPV, la gravité a été évaluée par les rapporteurs selon les critères de gravité de la pharmacovigilance et de l'addictovigilance : hospitalisation/prolongation d'hospitalisation ; mise en jeu du pronostic vital, décès, incapacité/invalidité, anomalie congénitale, autre situation médicale grave. Notamment, toute situation d'utilisation quotidienne ou de doses élevées (≥ 20 cartouches (ou équivalent en bouteille) par occasion ou par jour) a justifié le classement du cas en grave.

** incluant le cas d'exposition accidentelle chez un enfant de 10 ans ayant présenté ensuite des céphalées frontales et une irritation oculaire.

B.2. FOCUS SUR LES TROUBLES DE L'USAGE OU CRITERES RAPPORTES

Le diagramme ci-dessous présente les troubles de l'usage ou critères rapportés des cas signalés aux CEIP-A en 2020. La notification d'exposition accidentelle n'est pas incluse dans cette analyse, **le nombre de notifications analysées est de 119**. Dans les encarts verts figurent les données du dernier rapport, correspondant à la période 2018-2019.



Dans 86 cas sur 119 (72,3%), une notion d'abus, pharmacodépendance et/ou un usage quotidien et/ou la consommation de dose élevée, c'est à-dire supérieure ou égale à 20 cartouches par occasion ou par jour (ou équivalent en bouteille), est présente (*versus* 41 cas sur 47 (87,2 %) dans le dernier rapport).

Parmi ces 86 cas, 36 rapportent uniquement une consommation quotidienne et/ou une dose élevée et 50 ont été notifiés en trouble de l'usage/abus ou dépendance par les CEIP-A.

Effets recherchés

Dans 15 cas, un effet recherché par l'utilisateur est rapporté. En plus des effets recherchés habituellement décrits avec le protoxyde d'azote (euphorie, hilarité, anxiolyse...), parmi les cas rapportés en 2020 des effets recherchés de « défonce », de « planer » ou encore « oublier » sont signalés.

Les effets décrits sont les suivants :

- Effets liés aux propriétés hilarantes du protoxyde d'azote : euphorie (n= 6), hilarité (n= 3), « récréative » (n= 1), désinhibition (n=1)
- Effets liés à des propriétés apaisantes : anxiolyse (n=3), « défonce » (n=3), bien-être/relaxant (n=2), contexte conjugopathie/difficultés sentimentales (n=2), oublier/gérer les contrariétés (n=2), « planer » (n=2).

Dans deux cas une évolution des effets recherchés est mentionnée : d'une consommation festive, récréative les usagers ont recherché ensuite des effets d'anxiolyse, voire de « défonce »
A signaler, dans un cas, une diminution de la consommation de cannabis est constatée par l'utilisateur qui décrit le protoxyde d'azote comme « plus efficace que le cannabis » (effet recherché = « oublier » et « gérer les contrariétés »).

Score de pharmacodépendance et items du score

- Dans 10 cas un score de pharmacodépendance a été établi, comportant à chaque fois au moins 3 items positifs. Ils s'échelonnent de 3/3 (n=3) à 7/8 et 8/8.
- Les items du DSM rapportés dans les déclarations sont les suivants :
 - ✓ Tolérance : 2 cas
 - ✓ Sevrage : 5 cas dont 2 ayant nécessité une hospitalisation (avec agressivité en recherche de produit pour l'un d'eux)
 - ✓ Désir d'arrêt/tentatives infructueuses d'arrêt : 3 cas, dont un cas où il est signalé la persistance de la consommation car difficulté à maintenir l'abstinence.
 - ✓ Temps passé : 4 cas, dont un où il est mentionné une consommation « toute la nuit » depuis le confinement (seul dans son appartement)
 - ✓ Conséquences sociales : 6 cas. Dans 2 cas, des conséquences financières sont évoquées dans 2 cas (« jusqu'à y dépenser tout son argent »), dans une autre des tensions avec l'équipe hospitalière (patient sous MEOPA pour crise vaso-occlusive dont l'administration a été suspendue quelques heures suite à la découverte d'une bouteille de protoxyde d'azote et de ballons dans sa chambre)
 - ✓ Persistance de la consommation malgré des conséquences sur la santé : 5 cas, dont :
 - Un sujet ayant été hospitalisé à plusieurs reprises pour des brûlures suite à l'administration de protoxyde d'azote (ayant nécessité une greffe).
 - Un autre sujet hospitalisé suite à un AVP grave en lien avec la consommation de protoxyde d'azote, qui sera ré-hospitalisé plusieurs mois après pour troubles neurologiques liés à la persistance de la consommation de protoxyde d'azote (avec passage des cartouches aux bonbonnes)
 - Un usager décrivant une persistance de la consommation malgré de nombreuses chutes, accident de voiture sous protoxyde d'azote car il avait du mal à tenir sa main, irritabilité, paranoïa, ...
 - ✓ Craving : 5 cas. Dans un des cas le sujet signale une baisse de sa consommation mais un craving important, il "ne peut pas s'empêcher de consommer au moins une bouteille le soir"
- Une perte de contrôle des consommations est signalée dans 5 cas

Consommations associées

Parmi ces 86 cas, dans 56 cas la notion de substance associée est renseignée :

- dans 19 cas il est précisé qu'il n'y avait pas d'autres consommations, excepté le tabac dans 6 cas (dont un occasionnel et deux autres sous forme de chicha)
- dans 37 cas, une consommation associée est rapportée. Parmi les substances associées, il s'agit principalement d'alcool (n=18) et de cannabis (n=22). Pour 15 sujets une consommation de substance psychoactive autre que l'alcool, le tabac et le cannabis est rapportée.

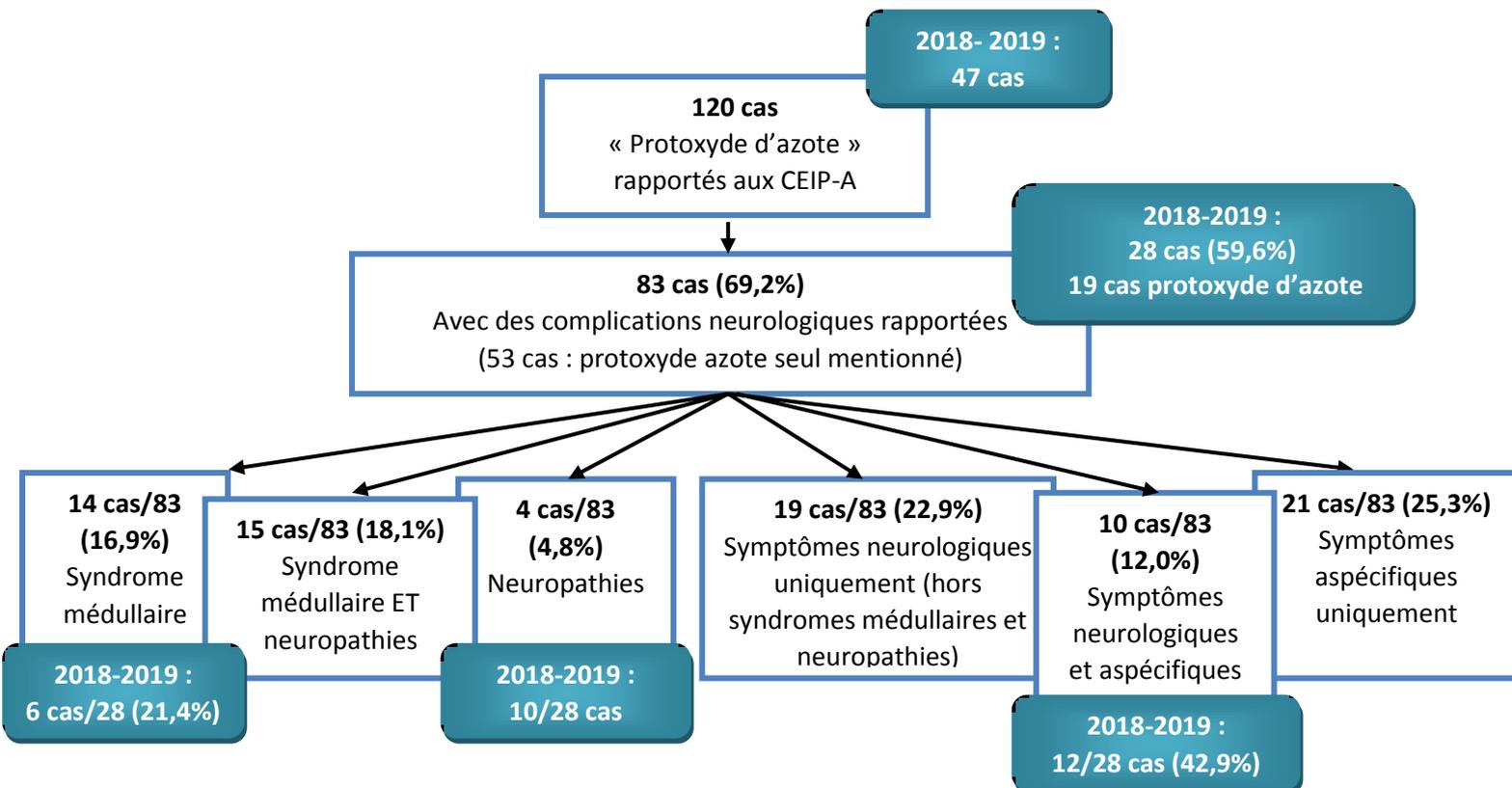
Dans les 33 cas où la notion de troubles de l'usage, abus, pharmacodépendance et/ ou dose élevée et/ou usage quotidien est absente (cas ne figurant donc pas sur le diagramme) :

- dans 11 cas la notion de dose ou fréquence est imprécise (« plurihebdomadaire », « prises répétées », consommation chronique de bouteille de 500ml en groupe », « consommation élevée/intense », « 3-4 « flacons » par occasion depuis plusieurs semaines »,...)
- dans 8 cas la notion de dose concerne une prise/la dernière prise : 10-15 cartouches sur l'évènement (n=4), une prise à minuit/de 30 secondes, 1ere utilisation (n=4)
- dans 14 cas nous ne disposons d'aucune information de dose ou de fréquence

B.3. FOCUS SUR LES CONSEQUENCES NEUROLOGIQUES

Les mécanismes des atteintes neurologiques liées au protoxyde d'azote sont décrits dans le rapport de mai 2020 et détaillés en annexe de ce rapport.

Les effets/atteintes neurologiques rapportés au réseau des CEIP-A sur l'année 2020 sont présentés dans le diagramme ci-dessous. La classification a été établie en concertation avec un neurologue (cf. méthodologie). Le cas d'exposition accidentelle est inclus dans l'analyse des complications cliniques. Dans l'encart bleu, figurent les données du dernier rapport (2018-2019)



Caractéristiques des patients

Il s'agit d'hommes dans 71,1 % des cas (n=59). La moyenne d'âge est de 22,1 ans [14-43], avec une médiane à 21,0 ans. Dans le dernier rapport il s'agissait d'homme dans 60,7 % des cas, l'âge moyen était de 22,6 ans [14-34], avec une médiane à 20,0 ans.

Dans 59 cas, les fréquences de consommations sont renseignées, avec doses consommées très variables :

- Dans 21 cas, il s'agit d'une consommation quotidienne. Les doses rapportées varient de 1-2 capsules /jour à 1000 capsules/jour et 2 tanks/jour dans un autre cas (équivalent d'au moins 1800 capsules). Les atteintes neurologiques sont diverses (syndromes médullaires (n=3), neuropathies (n=3), syndromes médullaires et neuropathies (n=2), symptômes neurologiques et/ou aspécifiques (n=12)
- Dans 7 cas il s'agit de consommations pluri-hebdomadaires, avec des doses variant de 50 à 500/jour ou soir.
- Dans 31 cas, il s'agit d'une consommation festive, précisée comme étant hebdomadaire ou plurimensuelle dans 12 cas. Les doses renseignées varient de 10-15 à 500 cartouches/événement.

Dans 38 cas l'antériorité est renseignée : les patients ont débuté leur consommation depuis 17,5 mois en moyenne [15 jours-2 ans].

Atteintes neurologiques rapportées

Parmi les 83 dossiers avec des atteintes/effets neurologiques, les effets rapportés dans les notifications correspondent à :

- **des syndromes médullaires dans plus d'1/3 des cas** (n=29 NOTs, soit 35,0 %) incluant :
 - ✓ **13 scléroses combinées de la moelle** (n=13). Lorsque des précisions sont apportées, il s'agit d'atteinte cervicale (n=7), thoracique (n=3), extensive (n=6), multifocale (n=1)
 - ✓ **16 myélopathies** (n=16). Lorsque des précisions sont apportées, il s'agit d'atteinte cervicale (n=12), thoracique (n=2), cordonale postérieure (n=3) extensive (n= 5), multifocales (n=1), transverse (n=1). Deux myélopathies présentent un tableau évocateur de sclérose combinée de la moelle.
- **des neuropathies et polyneuropathies dans plus de 20% des cas** (n=19, soit 22,9%), axonale (n=4), démyélinisante (n=1)
- des effets neurologiques, hors syndromes médullaires et neuropathies, dans 60% (n=50, 60,2%) des cas :
 - ✓ **des symptômes neurologiques (n=29/83, 34,9%)** : paresthésies, parésies, déficits sensitivo-moteurs, hypoesthésie, dysesthésies, fasciculation, déficit transitoire, troubles de la marche, ataxie, tremblement fin des extrémités, sensations d'ébriété/vertigineuses (évoquant des instabilités liées à une atteinte proprioceptive), crises convulsives, certains troubles visuels, coma (cf. paragraphe B.5)
 - ✓ **des symptômes neurologiques aspécifiques (n=31/83, 37,3%)** : céphalées, troubles sensitifs ressentis mais non objectivés médicalement, troubles visuels, troubles de l'équilibre, vertiges et sensations vertigineuses (contexte de malaise d'allure vagal), tremblements, convulsions, troubles de la concentration, troubles cognitifs notamment mnésiques, malaise, troubles de la conscience, perte de connaissance...

15 cas, associent une atteinte centrale ET périphérique

10 cas, associent des symptômes neurologiques et aspécifiques

Des signes sensitifs sont rapportés dans 60,2 % des cas d'atteintes neurologiques (n=50) et sont absents dans 1 cas. Des signes moteurs ont rapportés comme présents dans 30,1% des cas (n=25) et absents dans 13 cas.

Pronostic

Les 15 cas de double atteinte (centrale et périphérique), sur avis neurologique (cf.méthodologie), ont un pronostic considéré comme « moins bon » que les autres atteintes isolées (centrales ou périphériques). Toutefois, le jeune âge des patients améliore ce pronostic. Dans un des cas, le pronostic est considéré comme particulièrement « mauvais » compte-tenu de l'importance de l'atteinte (myélopathie extensive et neuropathie sensitivomotrice sévère), en revanche dans un autre il est considéré comme « bon » compte-tenu de l'atteinte démyélinisante de la neuropathie et de la myélopathie associée asymptomatique

Substances associées

Le tableau suivant présente les substances associées en fonction de l'atteinte ou des effets neurologiques (n= nombre de patients concernés) :

Complication clinique	N patients	N patients Protoxyde seul	N patients Substances associées	Détail substances associées
Syndromes médullaires (scléroses combinées de la moelle, myélopathies)	14	8	6	Alcool (n=2), cannabis (n=5 dont 2 occasionnel), tramadol (n=1)
Syndromes médullaires ET neuropathies	15	10	5	Alcool (n=3), cannabis (n=2)
Neuropathies	4	2	2	Alcool (n=1), bromazépam et zolpidem (n=1)
Uniquement symptômes neurologiques et divers symptômes aspécifiques	50	33	17	Cannabis (n=13), alcool (n=7), ecstasy (n=3), prégabaline (n=2), codéine (n=1), cocaïne (n=1).

Résultats biologiques

Au niveau biologique, un dosage de vitamine B12 est rapporté dans 31 cas, avec une carence dans 16 cas. Pour les autres cas où le taux est normal, il est précisé un taux « normal bas » dans 2 cas et un dosage réalisé après supplémentation dans 2 autres cas.

Une hyperhomocystéinémie est rapportée dans 14 cas, dont un cas pour lequel le taux indique un risque thrombogène.

Une élévation du taux d'acide méthylmalonique dans 4 cas.

Des données de numération formule sanguine sont disponibles dans 19 cas : une anémie est rapportée dans 4 cas (normocytaire (n=2), macrocytaire (n=1), normochrome (n=2)) et une macrocytose dans 3 autres cas.

Prise en charge thérapeutique

Une supplémentation en vitamine B12 est rapportée dans 33 cas. Lorsque l'information est disponible (n=13), il s'agit principalement de supplémentation par voie parentérale (n=10). Dans 3 cas l'administration n'est rapportée que per os, dans un autre cas le sujet s'était automédiqué par vitamine B12.

Dans 14 cas d'autres traitements médicamenteux sont rapportés : supplémentation en vitamines (B1, B6, B9, D), administration d'immunoglobulines (SAI), prophylaxie antithrombotique, tramadol,

gabapentine, prégabaline, corticothérapie, potassium, IPP, anxiolytiques, hydroxyzine, cyamémazine. Deux patients ont reçu un « traitement symptomatique » sans précision.

Une prise en charge par kinésithérapie/rééducation est rapportée dans 17 cas (20,5% des cas), dont 5 cas où il est précisé que la rééducation est effectuée dans un service/centre de rééducation.

Evolution

Dans 6 cas l'évolution au-delà d'1,5 mois après le début de l'épisode est renseignée : une persistance de symptômes est signalée pour les 6 cas.

B.4. FOCUS SUR LES CONSEQUENCES PSYCHIATRIQUES

Des signes cliniques psychiatriques sont rapportés dans 29 cas, soit 34,9 % des NOTs (*versus* 7 cas, soit 14,9 % des NOTs, sur la période 2018-2019). Dans 14 cas, aucune autre consommation de substance n'est mentionnée.

Le tableau suivant présente les substances associées en fonction des signes cliniques/effets psychiatriques rapportés (n= nombre de patients concernés). Les effets rapportés dans les notifications sont mentionnés dans ce tableau et ils ont été classés en grandes catégories. Un patient peut dans une même catégorie présenter plusieurs signes cliniques/effets ; un patient peut aussi être concerné par plusieurs catégories.

Signes cliniques	N patients	N patients Protoxyde seul	N patients Substance associées	Détail substances associées
Manifestations anxieuses : angoisse, anxiété, attaque de panique et symptômes obsessionnels compulsifs	11	4	7	Cannabis (n=5), alcool (n=3)
Manifestations psychotiques : hallucinations visuelles/auditives, délire paranoïaque, bizarrerie du comportement/ du discours, « émotionnellement détaché »	13	5	8	Cannabis (n=5), alcool (n=4), autres substances (n=3) : « drogues » SAI, méthylphénidate, codéine, cocaïne,
Manifestations cognitives : propos incohérents, « confusion », amnésie, ralentissement psychique et psychomoteur, ralentissements	7	1	6	Cannabis (n=4), Alcool (n=3), autres substances (n=2) : « drogues » SAI, bromazépam, zolpidem
Manifestations comportementales : troubles du comportement, agitation, agressivité, trouble du contrôle des impulsions, impulsivité	9	6	3	Cannabis (n=3), alcool (n=2), autres substances (n=1) : cocaïne
Manifestations thymiques : tristesse, irritabilité, idées suicidaires	3	1	2	Cannabis (n=2), alcool (n=1)
Troubles de la vigilance : insomnie, inversion rythme nyctéméral	5	3	2	Cannabis (n=2), alcool (n=1), autre substance (n=1) : cocaïne.

B.5. AUTRES CONSEQUENCES

• Cardiaques

Des **signes cliniques cardiaques** sont rapportés dans **7 cas, soit 8,4 % des NOTs** (*versus* 7 cas, soit 14,9 % des NOTs, sur la période 2018-2019), dont 3 cas où il s'agit des seuls signes rapportés. Il s'agit principalement de tachycardie (n=3) dont un cas avec hypertension artérielle et un autre cas dont il s'agit du seul signe clinique rapporté, deux cas de bradycardie (dont un dans un contexte de crise convulsive) et deux autres de douleurs thoraciques (dont 2 cas où il s'agit des seuls signes cliniques rapportés).

Une consommation associée est rapportée dans 1 des cas de tachycardie (ecstasy, cannabis, alcool) et dans le cas de bradycardie dans un contexte de crise convulsive et troubles neurologiques (cannabis quotidien). Pour les autres cas aucune autre consommation n'est rapportée.

• Coma/perte de connaissance

Deux cas de coma ont été rapportés :

- un cas de coma agité, avec un score de Glasgow à 7, chez un polyconsommateur (prégabaline (900mg), ecstasy, alcool). Les données de consommation du protoxyde d'azote ne sont pas connues.
- un cas de coma avec 3 épisodes de crises convulsives sans reprises de connaissance, avec un score de Glasgow à 10, chez un patient ayant inhalé une bonbonne de protoxyde d'azote avant l'épisode, sans autre consommation. Une carboxyhémoglobine à 14% est rapportée (VN : 0-3 %).

Deux cas de coma, chez des polyconsommateurs, avaient été rapportés sur la période 2018-2019.

Trois autres cas de perte de connaissance/patient retrouvés inconscients ont été signalés :

- **un sujet retrouvé inconscient** dans la rue (après consommation concomitante d'alcool : 2.36 g/l) et est sorti 1h après admission aux urgences.
- **Un cas de perte de connaissance, avec score de Glasgow à 11-12 puis 15 à l'arrivée des secours**, chez un sujet avec une consommation quotidienne d'1-2 capsule/jour, également consommateur de cannabis quotidiennement. Des antécédents de perte de connaissance suite à inhalation de protoxyde d'azote sont rapportés.
- **Un cas de perte de connaissance avec suspicion de crise convulsive** chez un sujet consommant de « très nombreuses capsules » tous les soirs, sans autre consommation rapportée.

• Autres effets rapportés

Dans 52 cas, d'autres effets sont rapportés (dont 8 où il s'agit des seuls effets rapportés dont la moitié concerne des AVP et 2 cas de brûlure). Les principaux autres effets rapportés sont les suivants :

- **effets digestifs** (principalement vomissements et nausées, et douleurs épigastriques) : 14 cas, dont 5 cas avec une consommation associée rapportée (alcool (n=4), cannabis (n=3), champignons hallucinogènes et benzodiazépines (n=1)). *Dans 4 cas ces effets sont décrits dans un contexte de malaise ou de crises convulsives.*
- **asthénie** (parfois signalée comme persistante) : 12 cas, soit 10 % des NOTs, dont 2 cas de consommation associée rapportée (alcool (n=1), cannabis (n=1))
- **Accidents de la voie publique ou antécédent** d'accident de la voie publique lié à la consommation de protoxyde d'azote : 7 cas (cf paragraphe suivant focus sur l'accidentologie).

- **brûlures** : 5 notifications (dont 2 pour 2 épisodes différents chez un même patient), sans autre consommation rapportée pour ces cas. Il s'agit d'engelures (1 cas), de brûlures orobuccales (3 cas), mais également de brûlures au niveau des cuisses lors de consommation de bonbonne de protoxyde d'azote, ayant dans un des cas nécessité une **autogreffe** (2 % de surface cutanée atteinte) et responsable d'un AVP.
- **troubles respiratoires** (dyspnée, sensation d' « étouffement », « problèmes respiratoires ») : 5 cas, dont 3 dans un contexte d'angoisse, d'anxiété. La dyspnée est rapportée comme persistante dans 2 cas, dont un, suite à une inhalation directe à la bouteille (sans ballon ni détendeur). Une consommation associée est rapportée dans 2 cas (alcool (n=1), cannabis (n=1))
- sensation d'ébriété : 4 cas, sans autre consommation rapportée pour ces cas
- **perte de poids** : 4 cas, dont 3 où l'intensité de la perte est précisée : - 20kg en 6 semaines, 12kg en 3 mois, « amaigrissement majeur ». Dans tous les cas, la consommation de protoxyde d'azote était quotidienne et/ou à doses élevées (plusieurs centaines/j ou semaine), avec une consommation associée rapportée : cocaïne (n=1), méthylphénidate (n=1), alcool (n=1, en *binge drinking*), cannabis (n=2). Le patient avec un amaigrissement « majeur » consommait 2 joints de cannabis/semaine en plus du protoxyde d'azote.
- chutes à répétition : 3 notifications, chez des polyconsommateurs (cannabis n=1, benzodiazépines n=2)

Parmi les autres effets rapportés une seule fois, on note un cas avec pancytopenie (chez un consommateur de plusieurs bonbonnes/jour avec cannabis et tramadol en autres consommations) et un autre cas ayant présenté une légère rhabdomyolyse (autres consommations : prégabaline et ecstasy)

C. FOCUS SUR L'ACCIDENTOLOGIE

Dans **7 notifications, un accident de la voie publique (AVP) ou antécédent en lien avec la consommation de protoxyde d'azote est rapporté.**

Dans 5 notifications, un AVP est rapporté :

- Un des cas concerne un mineur chez lequel l'accident a provoqué un traumatisme crânien, thoracique, abdominal. Le conducteur, polyconsommateur (benzodiazépines, cannabis), était sous influence de protoxyde d'azote.
- Pour deux autres cas, il s'agit du même accident : un sujet majeur ayant inhalé du protoxyde d'azote en conduisant a perdu le contrôle du véhicule, **le passager mineur, qui avait également consommé du protoxyde d'azote dans la soirée, est décédé.** Ces deux sujets étaient consommateurs « d'autres substances »
- Dans un cas la consommation au volant est responsable d'un l'AVP, ayant provoqué différents traumatismes (cérébral, cervical, fractures) dont un traumatisme abdominal ayant provoqué une hémorragie active splénique compliquée d'un hémopéritoine et asplénie. Aucune autre consommation n'est rapportée.
- Dans un cas, l'AVP (léger) est lié à l'explosion d'une bouteille de protoxyde d'azote contenue entre les cuisses du conducteur (responsable de brûlures également), sans autre consommation.

Dans 2 notifications un antécédent d'AVP lié à la consommation de protoxyde d'azote est signalé, dont un où le sujet expliquait avoir eu des difficultés de maintien de sa main.

A noter, dans une autre notification, le sujet consommait dans sa voiture avec intervention des pompiers (sans notion d'AVP ni autre information)

En plus de ces 7 notifications, dans **5 DIVAS** des accidents de la voie publique sont également rapportés. **Deux étaient mortels** et un troisième est mentionné comme « grave » avec plusieurs victimes. **Notons que d'autres décès suite à des accidents associés à la prise de protoxyde d'azote sont rapportés dans la presse.**

D. FOCUS SUR LES MINEURS

17 cas concernent des mineurs :

- 1 cas d'un enfant de 10 ans exposé accidentellement au protoxyde d'azote.
- 16 cas de mineurs (**soit 13,4% des notifications**) de 14 ans et plus ayant consommé du protoxyde d'azote, (*versus* 4 notifications concernant des mineurs soit 8,5% des notifications dans le dernier bilan). Il s'agit de 8 jeunes femmes et 8 jeunes hommes. Parmi ces 16 cas, 10 sont classés en grave (la gravité est cotée selon les informations enregistrées sur la BNPV, en l'absence d'enregistrement BNPV, la gravité a été évaluée par les rapporteurs selon les critères de gravité de la pharmacovigilance et de l'addictovigilance : hospitalisation/prolongation d'hospitalisation ; mise en jeu du pronostic vital, décès, incapacité/invalidité, anomalie congénitale, autre situation médicale grave notamment, toute situation d'utilisation quotidienne ou de doses élevées (≥ 20 capsules (ou équivalent en bouteille) par occasion)

Pour 7 d'entre eux une consommation associée autre que tabac est rapportée, il s'agit de : cannabis (n=6), benzodiazépines sans précision, ecstasy, prégabaline, cocaïne, « autres substances » sans précision. Un des cas concerne le mineur consommateur décédé dans un AVP (cf paragraphe B.6). Les effets rapportés chez les mineurs sont :

- **troubles de l'usage, abus, pharmacodépendance et/ou usage quotidien et/ou doses ≥ 20 cartouches (ou équivalent bouteille) par occasion : 9 cas.** Des doses élevées sont rapportées dans 7 cas dont 1 mineur de 16 ans consommant 4 bouteilles/occasion (plurihebdomadaire) et un autre de 17 ans consommant 2 « tanks » par jour en session de 6h (seul mineur avec une consommation quotidienne rapportée).
- **conséquences neurologiques : 10 cas dont 2 cas de sclérose combinée de la moelle et un de neuropathie** chez des consommateurs de plusieurs dizaine de cartouches par occasion (pour l'un de manière festive hebdomadaire, pour l'autre la fréquence n'est pas connue) et chez le consommateur de 2 « tanks » par jour consommateur également de cannabis (aucune autre consommation n'est rapportée dans les deux autres cas).
- conséquences psychiatriques : 3 cas avec des manifestations anxieuses et/ou psychotiques et/ou comportementales et/ou troubles de la vigilance. Une hospitalisation a été nécessaire dans un cas (consommation de 80 capsules) chez un consommateur également de cannabis et cocaïne.
- conséquences cardiaques : 1 cas (douleurs thoraciques)
- autres conséquences : 6 cas, dont 2 cas avec asthénie et 2 cas d'AVP dont un ayant entraîné le décès du passager mineur, décrits dans le paragraphe focus sur l'accidentologie.

De plus, sur la période de ce point intermédiaire, 8 DIVAS ont été rapportés aux CEIP-A en lien avec la consommation chez les mineurs/milieu scolaire (*versus* 5 sur 2018-2019) et 7 DIVAS font état d'arrêtés municipaux envisagés, notamment afin d'interdire la vente aux mineurs (*versus* 2 sur la période 2018-2019) (cf. paragraphe 3.2. A).

Sur les périodes d'enquête précédentes (cf. rapports précédents)

- **2018-2019 (dernier rapport), 4 cas concernaient des mineurs (soit 8,5 % des notifications)** et 5 divas étaient en lien avec la circulation de protoxyde d'azote en milieu scolaire/mineurs et 2 divas faisaient état d'arrêtés municipaux envisagés.
- **2012 à 2017, 2 autres cas de mineurs ont été signalés** (cf. rapports précédents).

Depuis le début du suivi en 2012, 23 cas de mineurs ont été signalés parmi les 192 cas au total.

E. FOCUS SUR LE PREMIER CONFINEMENT ET L'APRES CONFINEMENT

Ce focus concerne la période du premier confinement, soit la période comprise entre le 17 mars et le 11 mai, et la période qui suit la levée du confinement à partir du 11 mai. Il n'y a pas eu de signalement en lien avec le confinement de novembre (l'ensemble des signalements ont eu lieu entre mai et octobre)

Au niveau quantitatif le nombre de déclarations reçues par le réseau des CEIP-A augmente à partir de juillet.

Au niveau qualitatif,

- **7 DIVAS signalent un impact du confinement avec** des augmentations de consommation/du nombre de capsules retrouvées vides, soit pendant la période du confinement (dont un en lien avec les difficultés d'approvisionnement en cannabis), soit dans la période qui a suivi la levée du confinement (juin-juillet) (cf. paragraphe 3.2. A).
- **4 notifications rapportent un impact du confinement :**
 - dans 2 cas, il s'agit d'une perte de contrôle pendant le confinement avec des consommations continues y compris la nuit (n=1) ou un passage de 80 capsules à 10 bonbonnes /jour
 - dans 1 cas il s'agit d'une hausse des consommations par soirée : de 50-100/soirée à 400/soirée.
 - dans 1 cas il s'agit d'une augmentation de la consommation à la levée du confinement (100 cartouches et alcool). Un craving est rapporté.
 - dans 1 cas, il s'agit d'un arrêt de la consommation pendant le confinement (antérieurement : 30 capsules/soirée tous les WE dans un bar à chicha) avec reprise après le confinement en juillet.

F. FOCUS SUR LES DECES

Sur l'année 2020, de manière indirecte avec la consommation de protoxyde d'azote, un sujet, ayant inhalé du protoxyde d'azote en conduisant a perdu le contrôle du véhicule provoquant un accident de la route dans lequel un mineur, également consommateur, est décédé (cf. paragraphe focus sur l'accidentologie).

Notons que d'autres décès suite à des accidents associés à la prise de protoxyde d'azote sont rapportés dans les DIVAS et dans la presse.

Dans le dernier rapport évaluant la période 2018-2019, aucun cas de décès n'était rapporté dans les notifications des CEIP-A.

Dans les périodes précédentes, de 2012 à 2017 :

- le protoxyde est impliqué dans un décès en 2016 chez un sujet qui a présenté un œdème pulmonaire massif probablement lié à l'irritation des voies aériennes suite à l'inhalation de protoxyde d'azote très froid dans un contexte festif.

- Le protoxyde fait partie des substances décrites chez deux autres sujets polyconsommateurs décédés.

4. DONNEES DES OUTILS SPECIFIQUES DU RESEAU D'ADDICTOVIGILANCE

- **Drames** (dernières données : 2018)

Il n'y a pas de cas rapporté mentionnant le protoxyde d'azote dans le programme DRAMES en 2018.

- **OPPIDUM** (dernières données : 2019)

Dans le programme OPPIDUM, 3 sujets ont rapporté une consommation de protoxyde d'azote en 2019. Aucun sujet n'a déclaré le protoxyde d'azote comme « *premier produit consommé* » ou « *premier produit ayant entraîné une dépendance* » .

Il s'agit d'hommes, âgés de 19 ans (n=2) et 21 ans. Deux d'entre eux sont en situation de grande précarité sans compensation sociale, les trois sujets sont sans activité professionnelle. La fréquence de consommation de protoxyde d'azote est variable (quotidienne, hebdomadaire et occasionnelle), un des sujets consomme le protoxyde d'azote à visée « substitutive ou correctrice », ressent des signes de sevrage à l'arrêt et est décrit comme « dépendant ». Pour ces trois sujets il est spécifié qu'ils ne sont pas dépendants à l'alcool et qu'il n'y a pas de prise d'alcool à visée potentialisante associée à la prise de protoxyde d'azote. Les substances associées sont le cannabis à fréquence variable (n=3), les poppers (n=2) et le bromazépam prescrit ou non (n=2).

Dans la période d'étude OPPIDUM précédente (2017-2018), un cas de consommation festive chez un mineur était rapporté en 2017.

- **Soumission chimique** (dernières données : 2019)

Un cas de vulnérabilité chimique est rapporté en 2019 chez une jeune femme, ayant consommé du protoxyde d'azote et de l'alcool, victime d'agression sexuelle

5. DONNEES ISSUES DE LA BNPV

Pour la présente période d'enquête, 85 cas étaient issus de la requête BNPV. Après exclusion des cas MEOPA (27) et doublon des cas CEIP-A (n=58), il n'y a aucun cas issu de la requête BNPV répondant aux critères de sélection (effet indésirable déclaré évoquant un abus ou une dépendance pour le protoxyde d'azote seul, effet indésirable déclaré évoquant une situation d'utilisation prolongée du protoxyde d'azote seul).

Pour la précédente période d'enquête, parmi les 74 cas issus de la requête BNPV, aucun n'était retenu (cas MEOPA et doublon des cas CEIP-A uniquement).

6. AUTRES DONNEES D'INTERET

6.1. VOL DE BOUTEILLE ET AUTRES SUSPICIONS DE TRAFIC OU CONTREFAÇON

Selon les données des laboratoires aucun cas ne leur a été rapporté sur l'année 2020.

6.2. DONNEES REGIONALES

Plusieurs études françaises ont évalué la consommation du protoxyde d'azote dans des populations variées (milieu festif, étudiants) : l'étude OCTOPUS (Observatoire des Consommations sur le Terrain, cOnnaître les Psychotropes Utilisés), les données issues de la cohorte I-Share (« Internet-based Students' Health Research Enterprise », <http://www.i-share.fr/>) et l'étude COSYS (<http://addictovigilance.aphp.fr/2019/02/08/premier-observatoire-francais-des-usages-actuels-de-substances-psychoactives-chez-les-etudiants/>). La prévalence de la consommation semble variable selon les études et les populations. Les résultats détaillés de ces études concernant le protoxyde d'azote étaient rapportés dans le rapport de 2020, il n'y a pas eu, à notre connaissance, de nouvelles données régionales publiées depuis.

6.3. DONNEES NATIONALES

SURVEILLANCE INTERNET

- ***Accessibilité simplifiée***

Comme cela était signalé dans les précédents rapports, l'accessibilité est extrêmement simple et les modalités décrites précédemment perdurent en 2020, voire s'accroissent :

- rapport de mai 2018 : existence de sites spécialisés dans la vente de capsules, ballons et crackers. Cette disponibilité est également retrouvée sur des sites de ventes en ligne plus généralistes.
- rapport de mai 2020 :
 - des propositions de livraison à domicile sont apparues sur Internet
 - vente de protoxyde d'azote sous forme de bonbonne/bouteille contenant l'équivalent de 80 à 100 cartouches de protoxyde d'azote. Cette disponibilité perdure, voire s'accroît, en 2020.

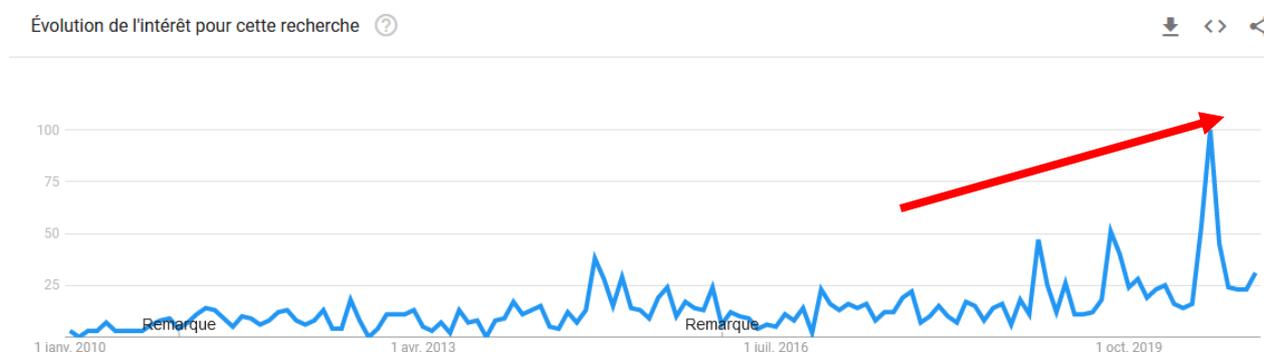
En 2020, le protoxyde d'azote sous forme de « tank » de contenances variables est proposé à la vente aux particuliers sur certains sites. Un « tank » ou « réservoir » correspondrait à un équivalent de 1000 ballons selon certains sites de vente pour un « réservoir » de 7,5kg ; probablement plus pour d'autres proposant des volumes plus importants. Un ajout d'arômes est également proposé à la vente sur certains sites (par exemple : fraise, pêche, banane, mangue...).

Cette communication est décomplexée : on peut retrouver par exemple les termes de produit « sans danger, gras savoureux et zéro sucres et calories ».

- **Intérêt croissant pour le protoxyde d'azote**

Google trend

La même analyse que dans le point de septembre 2019 et dans le rapport de mai 2020, sur google trend “gaz hilarant”, met en évidence une augmentation du nombre de recherches ces dernières années.



Cette recherche effectuée sur l'année 2020, met en évidence des disparités avec un pic de recherche entre le 31 mai et le 16 août.



DONNEES DES MEDIAS

En 2020, les médias ont rapporté notamment des faits en lien avec :

- **l'accidentologie** : il s'agit soit d'accidents rapportés comme ayant eu lieu sous l'emprise du protoxyde d'azote (exemples : https://actu.fr/occitanie/montpellier_34172/accident-mortel-de-montpellier-les-occupants-de-la-voiture-inhalaien-des-capsules-de-gaz-hilarant_37176417.html; [47](https://france3-regions.francetvinfo.fr/nouvelle-aquitaine/gironde/bordeaux/accident-mortel-</div><div data-bbox=)

[saint-genes-bordeaux-conducteur-avait-consomme-du-gaz-hilarant-1877162.html](https://www.leparisien.fr/saint-genes-bordeaux-conducteur-avait-consomme-du-gaz-hilarant-1877162.html);
<https://www.leparisien.fr/val-d-oise-95/val-d-oise-ils-inhalent-du-gaz-hilarant-la-voiture-explose-15-01-2021-8419415.php>...), soit de conduite à risque d'accident chez des consommateurs de protoxyde d'azote notamment **plusieurs articles rapportant l'organisation de courses/rodéos de trottinettes électriques sur les Champs Elysées sous l'emprise de protoxyde d'azote** (<https://www.lavoixdunord.fr/843075/article/2020-07-23/ces-courses-de-trottinettes-sous-protoxyde-d-azote-qui-inquietent-les-champs>; https://www.lepoint.fr/faits-divers/champs-elysees-des-courses-de-trottinettes-electriques-sous-gaz-hilarant-ement-la-terreur-21-07-2020-2385072_2627.php; <https://www.bfmtv.com/police-justice/sur-les-champs-elysees-les-rodeos-a-trottinettes-electriques-sous-gaz-hilarant-inquietent-AV-202007240075.html> ...).

- **des aspects judiciaires** : il s'agit d'articles de presse rapportant des **saisies** de cartouches, bouteilles et « tanks ». Ces interpellations aboutissent désormais parfois à **des gardes à vue, à des mises en examen voir des condamnations** décrites dans différents articles (exemples : https://www.francetvinfo.fr/sante/maladie/coronavirus/aisne-la-police-saisit-plus-de-5-000-cartouches-de-protoxyde-d-azote-le-gaz-hilarant-tres-prise-des-jeunes-dans-un-quartier-sensible-de-soissons_4021751.html; <https://www.20minutes.fr/nantes/2908023-20201113-nantes-vendeur-sauvette-gaz-hilarant-arrete>; <https://www.leparisien.fr/hauts-de-seine-92/hauts-de-seine-comment-la-justice-fait-condamner-les-trafiquants-de-gaz-hilarant-comme-des-dealers-29-10-2020-8405504.php>, <https://www.leparisien.fr/hauts-de-seine-92/hauts-de-seine-encore-des-arrestations-pour-vente-de-gaz-hilarant-06-10-2020-8398077.php>, <https://www.francebleu.fr/infos/faits-divers-justice/un-couple-juge-a-toulon-pour-detention-et-transport-de-gaz-hilarant-1602793570>...). A noter qu'en octobre 2020, plusieurs articles de presse rapportent la condamnation par le tribunal correctionnel de Nanterre de deux jeunes de 25 et 27 ans à de la prison ferme (3 mois et 6 mois) pour trafic de substances psychotropes suite à la vente de protoxyde d'azote (<https://www.rtl.fr/actu/debats-societe/gaz-hilarant-la-justice-et-les-elus-montent-au-creneau-7800913455>; <https://www.ouest-france.fr/ile-de-france/villeneuve-la-garenne-92390/hauts-de-seine-ils-revendaient-du-gaz-hilarant-sous-le-manteau-deux-jeunes-condamnes-a-de-la-prison-7006277>,...).

DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES NATIONALES

- **Données OFDT**

La consommation de protoxyde d'azote est mentionnée dans les rapports de l'OFDT, notamment dans les rapports « tendance » de décembre 2019 et 2020.

En 2019, le rapport « tendance » signalait que cette consommation s'était développée essentiellement auprès des jeunes dans l'espace public ou privé : « le dispositif TREND a décrit des usages croissants de protoxyde d'azote dès les années 2000, lors d'événements festifs alternatifs, puis à partir du milieu des années 2010 dans des espaces festifs plus généralistes : soirées étudiantes organisées en boîte de nuit, festivals diffusant une programmation musicale éclectique. Le gaz y est vendu sous forme de ballon à un prix modique (1-2 euros). Les usagers sont assez jeunes (18 à 25 ans), socialement insérés, et les consommations associées sont principalement l'alcool et le cannabis.

Depuis 2017, des usages par des groupes de lycéens, dans l'espace public ou à domicile, font l'objet de signalements récurrents, d'abord par le site de Lille, puis par ceux de Bordeaux et de Paris. »

Dans le rapport de 2020, même s'il est spécifié que le protoxyde d'azote est plus visible en milieu festif depuis le milieu des années 2010, les données de consommations rapportées semblent modérées. Il est précisé : « en 2019, la vente de ballons contenant le gaz (entre 1 et 2 euros l'unité), dans ou à proximité d'événements festifs (free parties, soirées étudiantes en boîtes de nuit, festivals, bars, etc.), est plus fréquemment observée en Île-de-France, Bretagne, Auvergne, Rhône-Alpes, PACA ou Nord-Pas-de-Calais. Des reventes *via* les réseaux sociaux, incluant un service de livraison, ont également été rapportées. »

En termes de consommation, les auteurs signalent qu'en milieu festif « de rares cas de consommations intensives (plusieurs dizaines de cartouches au cours d'une soirée) sont rapportés, » et « aucun site du dispositif TREND n'observe de conséquences sanitaires problématiques liés à des consommations de protoxyde d'azote en contexte festif ». Ils rapportent les témoignages du site TREND de Paris, qui indique « que la plupart des usagers a intégré les gestes limitant les risques d'incidents (s'asseoir pour éviter les chutes, transférer le gaz dans un ballon pour éviter les brûlures par le froid, etc.) ». Les auteurs signalent l'absence de demande de soin pour le protoxyde d'azote dans les CSAPA et les consultations jeunes consommateurs (CJC) interrogés.

Il est également spécifié dans ce rapport que « des consommations par des adolescents et jeunes adultes sont également rapportées, parfois dans l'espace public, à Lille, Paris, Lyon et Bordeaux ». Selon les auteurs : « La couverture médiatique importante dont ces consommations ont fait l'objet a contribué aux nombreuses sollicitations des CJC par des parents inquiets et des établissements scolaires en demande d'interventions de prévention. Selon certains intervenants, cette médiatisation a également renforcé la notoriété du produit, incitant des jeunes à l'expérimenter. »

- **Enquête ESPAD**

Le rapport européen de l'enquête ESPAD (2015) rapporte, chez les jeunes de 15–16 ans, une expérimentation d'inhalants (N₂O compris) de 7 % et un usage dans le mois précédent de 2 %. Néanmoins les résultats sont très hétérogènes en fonction des pays, chez les français on retrouve une expérimentation chez 6% de cette tranche d'âge. Là aussi la polyconsommation est fréquente puisque 38 % avaient également expérimenté le cannabis ; et 20 % des médicaments détournés dans un but récréatif (sédatifs et antalgiques) Enfin 10% environ ont expérimentés d'autres drogues illicites (NPS, hallucinogènes, cocaïne, MDMA) (ESPAD Report 2015. Results from the European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs n.d.; https://www.researchgate.net/publication/308341566_ESPAD_Report_2015_Results_from_the_European_School_Survey_Project_on_Alcohol_and_Other_Drugs).

- **Données Drogue Info Service (DIS)**

Structure Drogue Info Services (<https://www.drogues-info-service.fr>)

Drogues info service est un service national d'aide à distance en matière de drogues et de dépendances qui dépend depuis le 1er mai 2016 de [l'agence Santé publique France](#), établissement public administratif sous tutelle du ministère chargé de la Santé.

« Les personnels de l'accueil téléphonique et du site Internet sont salariés et recrutés, en plus de leur parcours et expérience professionnelle, pour leur qualité d'écoute soutenue par l'intérêt de l'autre,

leur capacité à mener un entretien d'aide et à animer des espaces interactifs. Ils reçoivent une formation initiale dont l'objectif est de développer les qualités d'écoute et de disponibilité et de permettre l'acquisition des connaissances nécessaires. »

Données 2020 issues des appels à Droque Info Service

L'ensemble du rapport réalisé par le CEIP-A de Paris (convention avec DIS) figure en annexe.

Sur l'année 2020, **80 appels ou tchats** font référence à un usage de protoxyde d'azote, dont 5 appels de demandes d'information sur le protoxyde d'azote et ses risques par des journalistes ou des infirmier(e)s scolaires.

Au niveau géographique, 41% des appels proviennent d'Ile-de-France.

Le nombre d'appel augmente à partir du second semestre 2019 : un appel au premier semestre 2018, 10 au second semestre 2019 puis 22 appels au premier semestre 2020. Le nombre d'appels/trimestre restent stables pour les autres trimestres de 2020.

Au total 76 usagers sont concernés. Il s'agit majoritairement **d'hommes** (78% des cas renseignés N= 57/73), d'âge **médian de 20 ans** [Min = 15 et Max = 33]. Les mineurs représentent 17% des sujets (n=13). Certains appels concernant des usagers mineurs sont réalisés par les usagers eux-mêmes (n=7), leurs parents ou amis inquiets (n=5) et les professionnels de santé (n=1).

Lors des appels, une polyconsommation, autre que l'alcool, est signalée par ¼ des usagers (n=20 ; 26%) principalement avec du cannabis (n=12 ; 57% des cas renseignés). Les autres substances sont : l'ecstasy/MDMA (n=3 ; 15%), la cocaïne (n=3 ; 15%), les poppers (n=2 ; 10%) , le tramadol (n=1 ; 5%).

Les posologies et durées de consommation sont peu rapportées dans les cas de Drogues Info Service (N =25 ; 34%). Elles vont de la première expérimentation en groupe avec consommation d'un seul ballon à plus de 100 ballons en une soirée pour une seule personne. Les durées de consommation sont variables d'une soirée à plusieurs jours d'affilée.

Une notion en lien avec un trouble d'usage de substance est rapporté dans 22 cas (29%) avec chronicité des prises (n=4)/ prises quotidiennes (n=5) ou notion de dépendance (N=13).

Lorsque des effets sont rapportés, il s'agit :

- De manifestations psychiatriques (n=25, 33%), principalement des manifestations anxieuses, mais également des hallucinations visuelles (n=2), un syndrome paranoïaque (n=2), déréalisation (n=1)
- Des atteintes neurologiques (n=18, 24%) : céphalées, de paresthésies, faiblesse musculaire, engourdissement, acouphènes, vertiges, troubles cognitifs (trouble de la concentration, des propos), hypersensibilité à la lumière, troubles de la vision ... Les troubles sensoriels (engourdissement des membres supérieurs ou inférieurs, troubles de la coordination motrice, faiblesse musculaire) représentent 44% des complications neurologiques signalées par les appelants.
- Des items en lien avec la dépendance sont rapportés dans 13 appels (17 %) avec des usages quotidiens (n=5) voire des prises nocturnes (n=3). Un appelant signale : « Je me réveille la nuit avec l'envie de me faire un ballon ». Des signes de sevrage sont rapportés par 5 appelants, dont un ayant nécessité une hospitalisation. Un craving est également rapporté, notamment avec comportement violent. Des conséquences dommageables sont signalées, avec des appels signalant un absentéisme scolaire pour 3 sujets dont 2 mineurs. Une recherche d'anxiolyse est rapportée.

Six appels signalant l'usage de protoxyde d'azote sont directement en lien avec le confinement et rapportent une perte de contrôle avec un usage massif, un isolement et une recherche d'anxiolyse (âges de 18 à 28 ans).

DONNEES REGLEMENTAIRES

- **Arrêtés municipaux**

Localement des arrêtés municipaux ont été pris par des maires de différentes municipalités, notamment afin de restreindre l'accès aux mineurs (cf. précédents rapports)

- **Projet de loi**

Le 5 avril 2019, une proposition de loi tendant à protéger les mineurs des usages dangereux du protoxyde d'azote est enregistrée (Sénat n°438 <http://www.senat.fr/leg/pp18-438.html>). En novembre 2019, plusieurs CEIP-A ont été sollicités par le rapporteur de la commission des affaires sociales au Sénat sur ce projet de loi, à visée consultative sur certains points. Cette loi a été adoptée par le Sénat en décembre 2019 puis transmise à la commission des affaires sociales de l'Assemblée nationale.

En 2021, des CEIP-A ont été auditionnés par la rapporteure du projet de loi pour la Commission des Affaires Sociales de l'Assemblée Nationale. Le projet de loi visant à protéger les mineurs de l'usage dangereux du protoxyde d'azote a été modifié depuis sa présentation au Sénat en décembre 2019 afin d'élargir le texte aux majeurs et protéger les mineurs des substances psychoactives en général.

Il a été adopté à l'unanimité des groupes politiques le 17 mars 2021 par la Commission des Affaires Sociales de l'Assemblée Nationale. Le projet de loi, a ensuite été présenté et adopté en première lecture devant l'Assemblée Nationale le 25 mars 2021. Il était examiné selon la procédure simplifiée qui dispose notamment que seuls les articles faisant l'objet d'amendements sont appelés et mis aux voix (<https://www.apmnews.com/story.php?objet=365387>). L'examen s'est notamment concentré sur :

- Le fait de provoquer un mineur à faire un usage détourné d'un produit de consommation courante pour en obtenir des effets psychoactifs est puni de 15.000 € d'amende
- Une quantité maximale autorisée pour la vente aux particuliers [...] peut être fixée par arrêté conjoint des ministres chargés de la santé et de l'économie" poursuit l'article 2.
- Il est interdit de "vendre ou d'offrir à un mineur du protoxyde d'azote, quel qu'en soit le conditionnement".
- Il est interdit de vendre ou d'offrir du protoxyde d'azote, y compris à une personne majeure, dans les débits de boissons [...] ainsi que dans les débits de tabac"
- "Il est également interdit de vendre et distribuer tout produit spécifiquement destiné à faciliter l'extraction de protoxyde d'azote afin d'en obtenir des effets psychoactifs"
- "une mention indiquant la dangerosité de l'usage détourné du protoxyde d'azote est, selon des modalités fixées par décret, apposée sur chaque unité de conditionnement des produits contenant ce gaz, qui ne peuvent être commercialisés sans cette mention".

- La proposition de loi, qui visait initialement à "protéger les mineurs des usages dangereux" du protoxyde d'azote a vu son titre changer afin de "prévenir" ces mêmes risques, sans condition de minorité.

Ce texte de loi est actuellement transmis au Sénat pour 2ème lecture (https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/dossiers/alt/protection_mineurs_danger_protoxyde_azote)

Le texte, avec ses amendements, est accessible sur le site de l'Assemblée nationale : https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/textes/l15t0585_texte-adopte-provisoire.pdf

Note post-rapport :

Le 25 mai 2021, le texte de loi a été adopté en seconde lecture par le Sénat, a été signé le 1er juin et est paru au Journal Officiel de la République Française le 2 juin 2021 (Loi n° 2021-695 du 1er juin 2021 tendant à prévenir les usages dangereux du protoxyde d'azote : www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043575111). La quantité maximale autorisée à la vente aux particuliers sera fixée prochainement par arrêté conjoint des ministres chargé de l'économie et de la santé.

6.4. DONNEES INTERNATIONALES

DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

Sur une période de de plus de 40 ans (première publication en 1979 (Rosenberg *et al.*, 1979)), les données apparaissent peu nombreuses et sur des tailles d'échantillons très variables. Peu d'études à l'exception du *Global Drug Survey* (GDS) (*The Global Drug Survey 2014 findings | Global Drug Survey, 2014; The Global Drug Survey 2019 findings | Global Drug Survey, 2019*) et le *National Survey Use and Health* (McCance-Katz, 2019) se sont intéressées à la prévalence en population générale, la plupart s'intéressant à des populations spécifiques (étudiants, festivaliers, mineurs incarcérés, ...). Les méthodologies employées (questionnaires en ligne, questionnaire postal, entretien en direct) et les critères d'évaluations (consommation vie entière, dans les 12 derniers mois, consommation dans le dernier mois, usage mensuel régulier) sont également différents d'une étude à l'autre. Tous ces éléments concordent à des résultats très hétérogènes.

En population générale :

Globalement, depuis ces dernières années, une augmentation des consommations de protoxyde d'azote à usage récréatif est constatée dans le monde. Le **Global Drug Survey** (GDS) mène la plus grande enquête mondiale sur la consommation de drogues à des fins récréatives. Les résultats du GDS provenant de près de 35 pays et de 7000 consommateurs incitent à la prudence avec une forte augmentation entre les rapports depuis 2014 concernant les consommateurs qui ont déclaré être inquiets de l'impact du protoxyde d'azote sur leur santé physique. En population générale, le GDS retrouve **une prévalence d'usage sur les 12 derniers mois en augmentation** passant de 6,3 % en 2014 (*The Global Drug Survey 2014 findings | Global Drug Survey, 2014*) à 11,9% en 2019, positionnant le protoxyde d'azote en 10^{ème} position des substances les plus consommées (*The Global Drug Survey 2019 findings | Global Drug Survey, 2019*). **La prévalence vie entière est estimée à**

23,5%, soit en 13^{ème} position des substances les plus consommées (*The Global Drug Survey 2019 findings | Global Drug Survey, 2019*) avec des variations entre les pays (*The Global Drug Survey 2014 findings | Global Drug Survey, 2014*).

Aux USA, le National Survey Use and Health (SAMSAH) rapporte quant à lui une prévalence de 4,1 % (McCance-Katz, 2019).

Selon le rapport *Drugs Misuse: Findings from the 2018/19 Crime Survey for England and Wales*, chez les 16 – 59 ans **d'Angleterre et du Pays de Galles**, la prévalence de consommation vie entière est retrouvée à 2,3 % en 2019, positionnant le protoxyde d'azote en **3^{ème} substance la plus utilisée après le cannabis et la cocaïne** (*Drug Misuse, 2019*), similaire à celle de la consommation vie entière d'inhalant chez des 19 – 64 ans français en 2017 (*Drogues et addictions, données essentielles - OFDT, 2019*). La prévalence de la consommation d'inhalants au sens large chez les adolescents européens de 15-16 ans, vie entière, étant supérieure : 7 % [10]

Chez les mineurs et jeunes adultes

Chez les jeunes et les étudiants (populations en dessous de 25 ans, collégiens, lycées, études supérieures), la prévalence d'usage est variable selon la période évaluée, le pays et la population étudiée :

- de 12% (Ng *et al.*, 2003) à 53,2% (de Lacy *et al.*, 2017) pour la prévalence d'usage vie entière, dans des études menées en Nouvelle-Zélande (près de 1800 étudiants) et Pays de Galles (plus de 32 000 lycéens). En France, la consommation vie entière d'inhalant des jeunes de 17 ans est estimée à 3,1 % (Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT), 2019).
- de 8,7 % (*Drug Misuse, 2019*) à 28 % (Ehirim *et al.*, 2018) pour la prévalence d'usage dans l'année écoulée, dans des études menées en Angleterre et Pays de Galles (selon le rapport *Crime Survey for England and Wales*) et plus spécifiquement à Londres (170 participants). Ces chiffres sont en augmentation depuis 5 ans, et, selon le rapport *Drugs Misuse: Findings from the 2018/19 Crime Survey for England and Wales*, le protoxyde d'azote reste **la deuxième drogue la plus consommée par les jeunes de 16 à 24 ans** après le cannabis, 8,7 % en ayant consommé, soit une proportion similaire (8,8 %) à celle de l'enquête de l'année précédente.

Deux études chez les mineurs incarcérés aux États-Unis retrouvent des prévalences de consommation vie entière de 12 à 16 % (Garland *et al.*, 2009; McGarvey *et al.*, 1999). Chez 723 adolescents incarcérés dans le Missouri, Garland *et al.* retrouvent en 2009 une prévalence d'usage vie entière de 16 %. Les troubles psychiatriques, la polyconsommation et le type de tempérament étaient corrélés à l'usage de N2O dans cette population

En milieu festif

Dans les études évaluant la prévalence en milieux festifs, la prévalence d'usage est supérieure à 40%. Cette prévalence est également variable selon la période étudiée et le type de milieu festif :

- de 64 à 78 % (Nabben *et al.*, 2014) en prévalence vie entière selon une étude effectuée aux Pays-Bas auprès respectivement de festivaliers et de *clubbers*,

- de 43 à 58 % (Nabben *et al.*, 2014; *The Global Drug Survey 2014 findings | Global Drug Survey*, 2014) pour l'usage sur les 12 derniers mois, dans des études menées chez des *clubbers*, respectivement à Londres et aux Pays-Bas.

DONNEES REGLEMENTAIRES

- **Données du REITOX**

En décembre 2019, une compilation des données des pays du REITOX (Réseau Européen d'Information sur les drogues et Toxicomanies) a été effectuée par l'OFDT afin de préciser les réglementations en vigueur dans les différents pays. Ces données ont été actualisées en mars 2021. Les résultats figurent dans le tableau ci-dessous :

Pays	Signalements sanitaires	Mesures prises	Observations
Pays-Bas	Oui	Rapport d'évaluation des risques (décembre 2019) : disponible en néerlandais avec un résumé en anglais (pp. 8-9) : https://www.rivm.nl/documenten/cam-rapport-risicobeoordeling-lachgas Relève risques liés aux mésusages du protoxyde d'azote (paralysie, accident de la route...)	Préconisations du rapport au regard des risques avérés de l'usage détourné de protoxyde d'azote : inscription du protoxyde d'azote dans la directive REACH (usage industriel) et du contrôle de l'usage médical. Promotion d'arrêtés locaux concernant le contrôle de l'usage ; renforcement des avertissements sanitaires sur les cartouches ; messages de prévention. <ul style="list-style-type: none"> Travaux règlementaires en cours pour inscrire l'usage « inapproprié » (« récréatif ») dans la Liste 2 du Dutch Opium Act en maintenant l'autorisation d'utilisation dans le cadre industriel et agro-alimentaire.
Chypre	Oui (émergeant : tourisme - jeunes)	Usage réglementé (médical) et autorisé dans l'industrie alimentaire (E942). L'usage détourné est passible d'une sanction pénale au même titre que les autres délits mineurs (délit – 2 ans de prison max / amende 2562€)	Réflexion en cours de l'autorité locale de lutte contre les addictions pour envisager un classement spécifique (contrôle des ventes ; stockage). <ul style="list-style-type: none"> Travaux parlementaires en cours pour inscrire l'usage « récréatif » de protoxyde d'azote dans les substances contrôlées par le Narcotic Drugs and Psychotropic Substances Law tout en maintenant l'autorisation d'utilisation dans le cadre industriel et agro-alimentaire.
Angleterre	Oui	2016 : Psychoactive Substances Act (interdiction spécifique pour les usages détournés de protoxyde → reconnu pour ses effets psychoactifs/décision judiciaire)	Evaluation de la législation en 2018 (rapport en ligne) : *Peu d'effet chez les très jeunes *Association NPS/Protoxyde rend difficile l'évaluation des effets pour le protoxyde uniquement *Niveau expérimentation élevé chez les jeunes (9%, 3 ^{ème} produit)
Croatie	Oui : principalement lors de festivals de musique l'été (« hippy crack »)	Interdiction de vente temporaire rendue possible à partir du Drug Abuse Prevention Act (03/2019) si usage détourné.	Appliquée pour 3 mois durant l'été 2019 (juillet/septembre) par ordonnance <ul style="list-style-type: none"> Pas d'autres évolutions
Italie	Oui	Vente contrôlée : soit usage médical, soit via la directive REACH	
Danemark	Oui	Réflexion gouvernementale sur les mécanismes de régulation	Enquêtes en population générale (adolescents/adultes) en attente de résultats Loi adoptée au printemps 2020, avec de nouvelles restrictions pour limiter les intoxications (premiers effets positifs) : <ul style="list-style-type: none"> interdiction de vente aux mineurs de 18 ans interdiction d'importation pour les mineurs de 18 ans ventes contrôlées sur Internet (consommateur >18 ans) restriction des ventes quotidiennes (2 cartouches par jour). interdiction de vente de protoxyde d'azote dans les lieux vendant du tabac/cigarettes électroniques et/ou de l'alcool renforcement des contrôles règlementaires pour les usages industriels et les commerçants (contrôle du respect de la régulation en particulier pour les commerces). Renforcement des moyens alloués à l'administration (Danish Safety Technology Authority) pour assurer des contrôles.

Protoxyde d'azote - Tableau des signalements / Mesures de prévention prises au sein du REITOX Décembre 2019 (actualisé mars 2021)

- **Données réglementaires hors Europe**

USA

En vertu de la loi fédérale américaine, la possession de protoxyde d'azote est légale et n'est pas soumise à la compétence de la DEA (Drug Enforcement Administration) (*State Laws Concerning Inhalation of Nitrous Oxide*, 2008). Il est toutefois réglementé par la Food and Drug Administration en vertu de la loi sur les médicaments et les cosmétiques. (CFR - *Code of Federal Regulations Title 21*, 2020)

Des poursuites sont possibles en vertu de ses clauses de "mauvaise image de marque", interdisant la vente ou la distribution de protoxyde d'azote à des fins de consommation humaine (marché de la consommation de drogues à des fins récréatives). (CFR - *Code of Federal Regulations Title 21*, 2020) Étant donné la nécessité de prouver l'intention de l'acheteur ou du vendeur dans ce cas, cependant, de telles poursuites sont rares. (Randhawa & Bodenham, 2016)

De nombreux états ont des lois réglementant la possession, la vente et la distribution de N₂O. Les lois de ces états sont limitées à l'interdiction de la distribution aux mineurs ou à la fixation d'une limite supérieure de protoxyde d'azote qui peut être vendue sans licence spéciale, plutôt qu'à l'interdiction complète de possession ou de distribution. Dans la plupart des juridictions, comme au niveau fédéral, la vente ou la distribution à des fins de consommation humaine est illégale. En Californie, par exemple, l'inhalation de protoxyde d'azote «dans le but de provoquer l'euphorie ou de modifier de quelque manière que ce soit les processus mentaux» est une infraction pénale au sens de son code pénal (*California Code, Penal Code - PEN § 381b*, 2019). Dans de nombreux autres états, cette substance est légale. Les petites cartouches de N₂O, utilisées pour fabriquer de la crème fouettée, peuvent être achetées légalement par n'importe quel sujet.

Australie :

La vente de protoxyde d'azote à des fins récréatives est illégale ; cependant, il est permis de le commercialiser à des fins de cuisine et de pâtisserie. En tant que substance nocive, la vente de la substance à des fins d'inhalation peut entraîner une peine d'emprisonnement de deux ans. (Joseph, 2019; *Recreational Use of Nitrous Oxide*, 2019)

En vertu de la loi victorienne, le protoxyde d'azote est considéré comme une substance délétère. Il n'est pas classé comme médicament. Cependant, il est illégal de vendre une substance nocive dans certaines conditions (« *It's Flat-out Stupid* », 2017) : une personne ne doit pas vendre une substance nocive à une autre personne si la première personne mentionnée sait ou aurait raisonnablement dû savoir ou a des motifs raisonnables de croire que l'autre personne a l'intention d'utiliser la substance en la buvant, en l'inhalant, en l'administrant ou en l'introduisant d'une autre manière dans son corps.

VI. Discussion- Propositions

L'analyse des signalements reçus par le réseau français d'addictovigilance au cours de l'année 2020 souligne, au niveau quantitatif, l'augmentation très importante des cas signalés au réseau des centres d'addictovigilance depuis les premiers signaux identifiés par le réseau des centres d'addictovigilance. Au niveau qualitatif, cette analyse met en évidence des similarités en termes de consommation et d'effets par rapport au rapport précédent, mais souligne aussi des différences et des nouvelles tendances de consommation, une diversification des conséquences.

EFFETS ET MODALITES DE CONSOMMATIONS SIMILAIRES AU RAPPORT PRECEDENT

- Les cas analysés dans ce rapport font ressortir que les consommateurs de protoxyde d'azote sont principalement de **jeunes adultes, âgés en moyenne de 22-23 ans. Les données épidémiologiques**, qu'elles soient régionales, nationales ou internationales soulignent toutes l'âge jeune des consommateurs, avec des prévalences de consommation variable pouvant atteindre 23,5 % dans le Global Drug Survey, voire plus de 50% dans une étude menée auprès de lycéens du Pays de Galle, **plaçant le protoxyde d'azote parmi les substances les plus consommées dans le monde.**
- Comme dans le rapport précédent, la consommation de protoxyde d'azote a la spécificité, dans la grande majorité des cas, de ne pas concerner des sujets polyconsommateurs. Il s'agit d'une **consommation avec très peu de substances associées rapportées** ; en effet, que ce soit dans les notifications rapportées au CEIP-A ou dans les cas publiés dans la littérature, il y a très peu de substances associées rapportées en dehors de l'alcool, et du tabac associé ou non avec du cannabis. Nous avons déjà mentionné que l'absence de réglementation ou de limitation des ventes peut être perçue par les sujets jeunes comme un gage d'innocuité et favoriser la consommation chez des jeunes qui probablement ne consommeraient pas de substances illicites.
- **Le protoxyde d'azote à usage médical n'est pas mentionné dans les cas reçus, comme dans le rapport précédent.** En effet, chaque fois que l'information était précisée dans les cas d'addictovigilance, il s'agissait de protoxyde d'azote conditionné sous forme de cartouches destinées à l'usage culinaire ou de bouteilles (voire d'obus/tank) non destinées à l'usage médical. Dans les cas de la littérature, une consommation à partir de protoxyde d'azote utilisé dans l'industrie automobile est décrite, ce type de consommation était déjà décrit dans les cas publiés sur la dernière période.
- **Une grande variabilité des doses consommées sont rapportées dans les cas analysés.**
- **Tous les effets rapportés dans le rapport précédent sont retrouvés** dans les cas rapportés en 2020 (troubles de l'usage, conséquences somatiques neurologiques, psychiatriques et cardiaques notamment).

- Comme durant la période précédente, **des mesures locales, sporadiques** ont été prises dans certaines régions pour limiter la disponibilité du gaz avec une multiplication des arrêtés municipaux.

NOUVELLES DONNEES, DIFFERENCES PAR RAPPORT AUX RESULTATS DE LA PRECEDENTE ENQUETE

- Une amplification quantitative : **le nombre de signalements (NOTs et DIVAS) notifiés au réseau d'addictovigilance a quintuplé en 2020 par rapport à l'année complète 2019. Le nombre de notifications reçues a plus que triplé sur cette période.** Cette augmentation du nombre de cas, constatée notamment à partir de juillet 2020, est peut-être liée à la « notoriété » du gaz depuis les communiqués de cet été. Cependant, il y avait déjà eu des communications en 2019.
- **Le nombre de cas graves d'addictovigilance en valeur absolue est en augmentation puisqu'il est passé de 37 en deux ans dans le rapport précédent à 82 en 1 an dans ce bilan** (*Pour les cas enregistrés dans la BNPV, la gravité est renseignée par les centres ayant enregistré le cas. En l'absence d'enregistrement BNPV, la gravité a été évaluée par les rapporteurs selon les critères de gravité de la pharmacovigilance et de l'addictovigilance : hospitalisation/prolongation d'hospitalisation ; mise en jeu du pronostic vital, décès, incapacité/invalidité, anomalie congénitale, autre situation médicale grave. Notamment, toute situation d'utilisation quotidienne ou de doses élevées (≥ 20 cartouches (ou équivalent en bouteille) par occasion ou par jour) a justifié le classement du cas en grave*)
- **La proportion de mineurs dans les notifications d'addictovigilance** est passée de 4 notifications en deux ans au cours de la période précédente (8,5% des notifications) à 16 cas de mineurs consommateurs (soit 13,4% des notifications) sur cette dernière période.
- **Des doses encore plus élevées rapportées dans les cas analysés.** Durant cette période, les centres d'addictovigilance ont reçu des notifications mentionnant des consommations allant jusqu'à **15 bouteilles par occasion, soit l'équivalent de 1200 cartouches**, ou encore un sujet consommant **2 tanks/ jour** là où dans le rapport précédent le maximum était de 400 par jour (ou 300/soirée). Les cas publiés dans la littérature internationale, mentionnent sur cette nouvelle période **des consommations exprimées en litres, et non en nombre de capsules**, notamment à partir de bonbonnes de protoxyde d'azote, allant jusqu'à **plusieurs dizaines de litres /jour** (ce qui représente l'équivalent de plusieurs milliers de cartouches), là où dans la période précédente d'étude, les doses maximales rapportées étaient de 200 capsules plusieurs fois par jour, ou 1000 capsules/jour dans un autre cas.
- **Une variabilité des effets recherchés**, avec notamment plusieurs sujets ayant déclaré une recherche **d'anxiolyse, voire de « défonce »** avec la consommation de protoxyde d'azote. Un lien avec les **effets du cannabis** est également mentionné dans les données de ce rapport. D'une part, chez un usager dont le cas a été déclaré au réseau des CEIP-A (il aurait diminué sa consommation de cannabis grâce au protoxyde d'azote, qu'il considère comme « plus efficace »), d'autre part dans un cas publié dans la littérature où le sujet consommait du protoxyde d'azote

afin de diminuer sa consommation de cannabis. Ces effets peuvent être liés à une évolution dans les effets recherchés au-fur-et-à-mesure des consommations, comme cela a été mentionné dans 2 cas d'addictovigilance avec un passage de la recherche d'euphorie à celui de la recherche d'anxiolyse, de « défonce ».

- **Un impact sur le soin**, avec notamment un cas parmi les notifications des CEIP-A et un autre dans la littérature indiquant **une conséquence de la consommation de protoxyde d'azote sur l'administration de MEOPA nécessaire au soin**. Dans un des cas (littérature) le MEOPA était inefficace, dans l'autre cas (cas d'addictovigilance), compte-tenu de la supposée consommation de protoxyde d'azote, l'administration de MEOPA a été suspendue quelques heures. Ces conséquences sur le soin n'avaient jusqu'alors pas été rapportées.
- **Une disponibilité encore plus importante** par rapport au dernier rapport : **des bouteilles, non médicales**, de toutes marques sont rapportées dans les notifications et cas publiés et **représentent en 2020 près d'un tiers des formes de protoxyde d'azote** rapportées dans les notifications d'addictovigilance. Certaines notifications mentionnent des « **obus** », des « **tanks** » ou des « **fontaines à proto** ». Sur internet on trouve des **bouteilles jusqu'à 10 kg, avec possibilité d'ajout de parfums** ; il existe par ailleurs de nombreux sites de **livraison à domicile** qui se sont développés. L'augmentation de la disponibilité semble se poursuivre en 2021, puisque des Signalements Marquants (SIMAD 2021 donc non inclus dans ce rapport), mentionnent des publicités pour du protoxyde d'azote, que ce soit dans des épiceries/petits supermarchés ou des sites de livraison de repas à domicile.
- **Alerte sur l'accidentologie** : un phénomène nouveau est rapporté dans cette période : il s'agit de **notifications d'accidents de la voie publique potentiellement fatals associés à la consommation de protoxyde d'azote**. Des prises de risques sont également rapportées dans les DIVAS avec des notions de **courses de motos organisées sous protoxyde d'azote ou de conduite automobile perçue comme « excitante » sous protoxyde d'azote**. Les médias rapportent des accidents liés à la consommation de protoxyde d'azote et, en 2020, plusieurs articles décrivent également l'organisation de **courses/rodéos de trottinettes électriques sur les Champs Elysées** sous l'emprise de protoxyde d'azote.
- **Aspect judiciaire**. Sur cette dernière période d'étude, des signalements reçus au réseau des CEIP-A rapportent **des interpellations** par les forces de l'ordre, avec notamment la présence dans un cas de 250kg de protoxyde d'azote (obus, bouteilles et cartouches) destinées à un usage propre et à la revente après reconditionnement et, dans un autre cas, d'une saisie de 5000 cartouches. Des articles de presse rapportent également **des saisies** de cartouches, bouteilles et « tanks ». Ces interpellations aboutissent désormais parfois à **des gardes à vue, à des mises en examen voir des condamnations, y compris avec de la prison ferme**, comme le rapportent différents articles de presse
- **Aspect réglementaire**. Le projet de loi visant à protéger les mineurs, déposé en avril 2019, voté au Sénat en décembre 2019 a été **adopté en première lecture par l'Assemblée nationale en mars 2021**. Ce projet de loi est étendu en 2020-2021 et vise désormais non seulement à **protéger les mineurs vis-à-vis des consommations de protoxyde d'azote**, mais aussi d'autres substances

psychoactives, et il propose notamment, comme cela était demandé dans les derniers rapports/points intermédiaires d'addictovigilance, **de limiter la quantité de protoxyde d'azote vendu aux particuliers**. Cette loi est parue au JO le 2 juin 2021 dans l'attente d'un arrêté fixant la quantité délivrable aux particuliers.

EVOLUTION DES CONSEQUENCES CLINIQUES

- Dans ce bilan, les **troubles de l'usage et/ou consommation à doses élevées et/ou quotidiennes sont présents dans près des ¾ des déclarations d'addictovigilance**, part moins importante que dans le bilan précédent (72,3% en 2020 *versus* 87,2% en 2018-2019). Toutefois, en valeur absolue, le nombre de notifications rapportant ces troubles a plus que doublé entre 2018-2019, période de 2 ans, et 2020 (86 NOTs en 2020 *versus* 41 en 2018-2019). Parmi ces notifications, même s'ils restent peu nombreux, plusieurs cas rapportent des informations cliniques en lien avec les troubles de l'usage, notamment la description des items du DSM, avec **des scores pouvant atteindre 7/8 et 8/8. En 2020, tous les items de la définition des troubles de l'usage sont décrits à travers les cas rapportés**. Notons la présence d'hospitalisations pour sevrage en protoxyde d'azote, la notion de craving ou de « perte de contrôle » rapportées plusieurs fois, des conséquences dommageables, que ce soit en termes de temps passé, de conséquences sociales pouvant être importantes (en particulier financières) ou encore de conséquences sur la santé avec la persistance de la consommation malgré des problèmes de santé. Soulignons en 2020 la présence de ces cas, à la fois *via* le réseau d'addictovigilance et dans la littérature, de patients avec une persistance de la consommation donnant lieu à un second épisode de complication clinique. Ceci souligne encore le potentiel d'abus et de dépendance du protoxyde d'azote. Bien que ces données cliniques soient davantage décrites en 2020, elles restent « rares » et il serait fondamental de pouvoir évaluer les items du DSM chez ces sujets. Evaluer la prévalence des sevrages, des dommages induits et de la perte de contrôle permettrait d'émettre des pistes pour la prise en charge de ces sujets par les addictologues qui sont déjà amené à recevoir ces patients.

Les notifications rapportent et décrivent des signes cliniques, classés par catégorie (neurologique, psychiatriques, cardiaques, digestifs...). Toutefois, chez un même patient ces signes semblent parfois être liés et évoquent par exemple des symptômes de malaise d'allure vagal/ lien avec des convulsions (exemple : vomissements et convulsions).

- Les complications **neurologiques restent en 2020 les complications les plus rapportées** en addictovigilance : présentes dans près de 70 % des cas (**proportion en hausse** depuis 2018-2019 (60% des cas)), **leur nombre a triplé par rapport à la dernière période d'étude** (83 cas en 2020 *versus* 28 en 2018-2019) et concerne la **quasi-totalité des cases report publiés**. Comme dans les rapports précédents il s'agit régulièrement de complications neurologiques centrales et/ou périphériques, souvent associées à des anomalies biologiques (notamment une carence en vit B12 et une hyperhomocystéinémie), pouvant nécessiter une hospitalisation. Le nombre d'**atteintes diagnostiquées comme centrales (médullaires) ou périphériques (neuropathies) a doublé** en 2020 par rapport à 2018-2019, et dans **près de 20 % des cas de complications neurologiques il s'agit d'une atteinte à la fois centrale et périphérique, considérée comme de moins bon pronostic**. Une des limites rapportées est **le très peu de données sur la récupération clinique à distance des patients**. Nous avons tenté d'estimer des formes de moins bons

pronostics selon les critères précisés dans la méthodologie mais une étude complémentaire sur la récupération fonctionnelle à distance de l'épisode neurologique serait à notre sens important pour définir des critères précis d'évaluation du pronostic fonctionnel de ces patients à la phase aigüe de l'atteinte neurologique.

- **Au niveau biologique et vasculaire, de nouvelles complications** liées à la consommation de protoxyde d'azote sont rapportées sur cette période : plusieurs cas de **pancytopénie** (1 cas des CEIP-A et 2 cas de la littérature) et des cas de **thromboses veineuses** (littérature). Depuis 2018, au total, 4 cas publiés dans la littérature rapportent la survenue d'une thrombose suite à une consommation récréative protoxyde d'azote. Dans les SIMAD de mars 2021 (non inclus dans ce rapport), un cas de thrombose veineuse profonde est rapporté suite à une consommation de protoxyde d'azote. La situation d'immobilisation prolongée est le principal facteur de risque dans ce dernier cas, mais l'hyperhomocystéinémie provoquée par la carence en vitamine B12 fonctionnelle, représente également un facteur de risque de thrombose. Un cas d'addictovigilance en 2020 présentait une homocystéinémie élevée considérée comme « à risque thrombogène ». Le lien entre hyperhomocystéinémie et risque thrombotique est bien décrit dans la littérature (Martinelli I and al. Hyperhomocysteinemia in cerebral vein thrombosis. *Blood*, 2003, 102(4):1363-6 ; Cantu C and al. Hyperhomocysteinemia, low folate and vitamin B12 concentrations, and methylene tetrahydrofolate reductase mutation in cerebral venous thrombosis. *Stroke*, 2004, 35(8):1790-4). Pour ce qui est des «-pénies » (anémies, thrombopénie, leucopénie), le déficit fonctionnel en vitamine B12 est un facteur de risque : la vitamine B12 et les folates sont nécessaires à la réplication de l'ADN lors du renouvellement cellulaire, or les cellules sanguines sont des cellules à renouvellement rapide, un déficit en vitamine 12 va donc altérer le cycle cellulaire.
- Le nombre de cas rapportant des **complications psychiatriques est en hausse en 2020, en valeur absolue et a doublé en termes de proportion**, passant de 15 % des cas en 2018-2019 à **35 % en 2020**. La nature des manifestations psychiatriques est variée, **principalement des manifestations anxieuses et psychotiques, voire comportementales**. Pour ces dernières, dans la majorité des cas il n'y pas de substances associées rapportées.
- des cas de coma et de perte de connaissance (n=5 cas) sont également signalés dans les cas d'addictovigilance, mais contrairement à la période précédente (2 cas de coma), dans la plupart cas aucune autre consommation n'est rapportée, ou seulement du cannabis.
- Parmi les autres complications rapportées, en 2020, on note la présence : i) d'**asthénie**, parfois persistante, signalée dans **10 % des cas d'addictovigilance** ; ii) de **brûlures**, liées à l'inhalation du gaz trop froid ou à l'explosion de bouteille, **ayant nécessité des hospitalisations et interventions chirurgicales**, ces complications sont rapportés dans les notifications d'addictovigilance et dans la littérature ; iii) d'**hyperpigmentation** dans une série de cas publiée chez des patients avec également des complications neurologiques.

EVOLUTION DES CAS

- Durant cette période, **des effets moins sévères sont aussi rapportés** notamment des signalements mentionnant des troubles digestifs, une asthénie, une sensation d'ébriété, des symptômes neurologiques... : lors du dernier rapport, nous avons souligné le fait que la grande majorité des signalements n'étaient déclarés que parce qu'ils comportaient des critères de gravité, en terme addictif notamment avec la consommation de doses élevées, mais aussi en termes de conséquences somatiques. Cependant la face cachée de la consommation était probablement extrêmement importante. Même si quelques signalements mentionnent des effets moins sévères, **les consommations festives occasionnelles, ne sont absolument pas quantifiées or le protoxyde d'azote représente une substance parmi les plus consommées** dans plusieurs pays. Ces consommations festives sont potentiellement à l'origine d'effets indésirables type chutes, confusions, nausées... qui ne sont que très peu rapportés dans les cas déclarés d'addictovigilance.
- Le pourcentage de cas classés graves dans ce point est légèrement inférieur à celui du rapport précédent (82/119, soit 68,9 % en 2020, *versus* 37/47, soit 78,7 % dans le dernier rapport), ceci pouvant être lié à la médiatisation de la problématique et à une augmentation de la déclaration par les praticiens y compris de cas non graves. **Néanmoins, le nombre de cas graves en valeur absolue est en augmentation puisqu'il est passé de 37 en deux ans dans le rapport précédent à 82 en 1 an dans ce point.**

CONCLUSION

Depuis 2018, le CEIP-A a réalisé deux rapports d'addictovigilance (mai 2018 et mai 2020), demandé un point intermédiaire (septembre 2019) et réalisé un bilan intermédiaire des données d'addictovigilance (novembre 2020). Ces différents rapports et bilans alertaient tout d'abord sur l'identification de consommations particulières, puis sur l'augmentation du nombre de cas et leur gravité. Ce rapport souligne à nouveau une amplification du phénomène de manière quantitative et qualitative : nombre de notifications quintuplé en 1 an, augmentation du nombre de cas graves, diversification des complications cliniques, et apparition de l'implication du protoxyde d'azote dans l'accidentologie avec des conséquences parfois fatales.

Un arrêté, visant à limiter l'accès du protoxyde d'azote aux particuliers, est en cours. Compte-tenu de ces données, le rapporteur propose :

1/ Améliorer les connaissances pour améliorer la prise en charge

- **Intensifier le recueil systématique des items permettant l'évaluation des troubles de l'usage**
- **explorer la récupération à distance**, en particulier la récupération fonctionnelle suite à des épisodes neurologiques
- **explorer les conséquences somatiques *a priori* moins graves** telles les chutes, les confusions, les nausées et vomissements...

2/ Informer

- **continuer d'informer le plus largement possible**
 - les professionnels de santé, en particulier, sur l'importance d'un diagnostic complet lors de la survenue d'une atteinte neurologique chez un sujet jeune et la nécessité de réaliser des bilans étiologiques complets, notamment dans les cas de symptômes neurologiques
 - une communication plus large, notamment vers les consommateurs et les sujets à risque de consommer, sur la dangerosité potentielle des consommations

3/ Evaluer des propositions réglementaires

- **Lever une fois pour toute le paradoxe réglementaire qui entoure le protoxyde d'azote, lié à son statut de médicament utilisé par voie inhalée d'une part et d'additif alimentaire d'autre part : en utilisation médicale en anesthésie, il s'agit d'un médicament inscrit sur la liste 1 des substances vénéneuses réservé à l'usage hospitalier ; et, en mélange équimolaire avec l'oxygène – MEOPA- il s'agit d'un médicament inscrit sur la liste I, sortie de la réserve hospitalière, et qui suit une partie de la réglementation des stupéfiants. En parallèle, il s'agit d'un gaz en vente libre dans les cartouches pour siphon à chantilly.**
- **Evaluer la possibilité de remplacer le protoxyde d'azote en tant qu'additif alimentaire par un autre gaz dénué d'effets psychoactifs**
- **Demander que soit mentionné la composition sur les bombes d'air sec afin d'éviter les confusions avec le protoxyde d'azote**
- **Demander que soit ajouté la mention de la dangerosité et les risques de l'abus sur les conditionnements extérieurs**
- **Comme cela était proposé dans les derniers points et rapports d'addictovigilance, le rapporteur soutient le projet de loi visant à interdire la vente du protoxyde d'azote**
 - **aux mineurs**
 - **en grande quantité aux particuliers**

4/ Continuer la surveillance en addictovigilance