

Direction de la Surveillance
Pôle pilotage
Personne en charge : Charlotte PION

Comité Scientifique Permanent PSYCHOTROPES, STUPEFIANTS ET ADDICTIONS (PSA)

Formation restreinte EXPERTISE

Séance du 26/09/2023

Ordre du jour

Points	Sujets abordés	pour audition, information, adoption ou discussion
1	Introduction	
1.1	Point sur les déclarations d'intérêts (DPI) et les situations de conflits d'intérêts	Pour information
1.2	Ordre du jour	Pour information
2	Dossiers thématiques	
2.1	Rappel des objectifs/missions du CSP PSA, formation restreinte EXPERTISE Processus et étapes des enquêtes d'addictovigilance, modalités de passage en comité	Pour information
2.2	Présentation des données d'addictovigilance concernant l'oxomémazine - Données 01/01/2018 au 31/12/2022	Pour discussion
2.3	Présentation des données d'addictovigilance concernant le protoxyde d'azote - Données 01/01/2022 au 31/12/2022	Pour discussion
2.4	Présentation des données d'addictovigilance concernant le MEOPA - Données 01/01/2018 au 31/12/2022	Pour discussion

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, etc.)	Présent sur site	Visiocon férence	Absent / Excusé
MEMBRES				
ALIX Marie-Alix	Expert	☐	☒	☐
BALANA Marie-Laurence	Expert	☒	☐	☐
BATISSE Anne	Représentante CEIP-A (titulaire)	☒	☐	☐
BERTIN Célian	Représentant CEIP-A (suppléant)	☒	☐	☐
BOUCHER Alexandra	Représentante CEIP-A (suppléant)	☐	☒	☐
DAVELUY Amélie	Représentante CEIP-A (titulaire)	☐	☐	☒
DE HARO Luc	Expert	☒	☐	☐
DEBRUS Marie	Expert	☐	☒	☐
GAULIER Jean-Michel	Expert	☒	☐	☐
GHEHIOUECHE Farid	Représentant d'association des usagers du système de santé	☐	☒	☐
GILANTON Marie-Madeleine	Représentant d'association des usagers du système de santé	☒	☐	☐
JAUFFRET-ROUSTIDE Marie	Expert	☐	☒	☐
LAUREAU Pascal	Expert	☐	☐	☒
MICALLEF-ROLL Joëlle	Représentante CEIP-A (titulaire)	☒	☐	☐
MICHEL Laurent	Expert	☒	☐	☐
PAILLOU Virginie	Expert	☒	☐	☐
PEYRIERE Hélène	Représentante CEIP-A (titulaire)	☐	☐	☒
PIERSON-CANNAKE Marie-Michèle	Expert	☐	☒	☐
VICTORRI-VIGNEAU Caroline	Représentante CEIP-A (titulaire)	☒	☐	☐

EXPERTS INVITES

BOUQUET Emilie	Expert CEIP-A (sujet oxomémazine)	☐	☒	☐
GREILLET Chloé	Expert ANSES (sujet protoxyde d'azote)	☐	☒	☐

ANSM

DIRECTION DE LA SURVEILLANCE				
BENKEBIL Mehdi	Directeur/Modérateur	☐	☐	☒
LAFOREST-BRUNEAUX Agnès	Directrice adjointe	☒	☐	☐
RICHARD Nathalie	Directrice du projet cannabis médical Modératrice de la formation restreinte Expertise	☒	☐	☐
Pôle sécurisation – PS				
CHOULIKA Sophie	Référente	☒	☐	☐
FERARD Claire	Cheffe de pôle	☒	☐	☐
Pôle pilotage – PP				
PION Charlotte	Évaluatrice	☒	☐	☐
THERY Anne-Charlotte	Cheffe de pôle	☐	☐	☒

1. Introduction

1.1. Point sur les déclarations publiques d'intérêt (DPI) et les situations de conflits d'intérêts

Le modérateur a vérifié que les membres n'ont pas de nouveaux liens à déclarer et que les DPI sont à jour. Aucune situation de conflit d'intérêts n'a été identifiée ou signalé au regard des dossiers à l'ordre du jour.

1.2. Ordre du jour

L'ordre du jour est annoncé.

2. Dossiers thématiques

2.1. Rappel des missions et des objectifs du comité scientifique permanent Psychotropes, Stupéfiants et Addictions (CSP PSA), formation restreinte EXPERTISE

Selon la décision n°2023-127 du 27 juillet 2023, le comité scientifique permanent Psychotropes Stupéfiants et Addictions (CSP PSA) est chargé de donner un avis collégial et consultatif à la Directrice générale de l'ANSM lorsque l'instruction d'un dossier nécessite un avis complémentaire à une évaluation, concernant notamment :

- l'évaluation des cas d'abus, de pharmacodépendance et d'usage détourné liés à la consommation, qu'elle soit médicamenteuse ou non, de toute substance psychoactive (à l'exclusion de l'alcool et du tabac) ;
- les mesures visant à favoriser le bon usage, à prévenir et à limiter les risques liés à l'utilisation de telles substances ;
- la prise en charge des addictions ;
- les expertises et travaux à mener, utiles à l'exercice de l'addictovigilance et l'évaluation des résultats de ces expertises ;
- l'évaluation de substances psychoactives en vue de leur classement sur la liste des stupéfiants ou des psychotropes ;
- donner un avis sur toute question ayant trait au domaine de l'abus, de la pharmacodépendance et de l'usage détourné des substances psychoactives et des addictions.

Le CSP PSA se tiendra en **séance plénière**, mais également en 2 formations restreintes : expertise et simad (signalement marquant en addictovigilance).

La **formation restreinte « expertise »** est chargée évaluer les risques liés aux cas d'abus, de pharmacodépendance et d'usage détourné liés à la consommation, qu'elle soit médicamenteuse ou non, de toute substance psychoactive, à l'exclusion de l'alcool et du tabac, de proposer des enquêtes

et travaux utiles à l'exercice de l'addictovigilance, évaluer les résultats de ces expertises, de proposer à l'ANSM les mesures de réduction du risque et de prévention les plus pertinentes.

Elle est composée de 7 experts issus des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et l'addictovigilance (CEIP-A) (5 titulaires et 2 suppléants), de 10 experts non issus des CEIP-A et de 2 représentants d'associations d'usagers du système de santé.

Pour information, la **formation restreinte « signalement marquant en addictovigilance (SIMAD) »** est chargée de confirmer les signaux liés aux risques d'abus, de pharmacodépendance et d'usage détourné des substances psychoactives (à l'exception de l'alcool et du tabac) et leur niveau de risque. Elle est composée de 6 experts issus des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et l'addictovigilance (3 titulaires et 3 suppléants), de 3 experts non issus des CEIP-A et de 2 représentants d'associations d'usagers du système de santé.

Processus et étapes des enquêtes nationales d'addictovigilance

La direction de la surveillance a présenté sa procédure interne concernant les enquêtes nationales d'addictovigilance.

14h - Célian Bertin quitte la réunion pour rejoindre la formation restreinte SIMAD.

14h20 - Alexandra Boucher quitte la réunion pour rejoindre la formation restreinte SIMAD.

2.2. Présentation des données d'addictovigilance concernant l'oxomémazine - Données 01/01/2018 au 31/12/2022

Laboratoire(s)	ARROW GENERIQUES, BIOGARAN, COOPER, CRISTERS, EG LABO, H2 PHARMA, MAYOLY SPINDLER, OPELLA HEALTHCARE FRANCE SAS, SANDOZ, TEVA SANTE, UPSA SAS, VIATRIS SANTE, ZENTIVA
Direction médicale médicament concernée	DMM1
Direction de la surveillance	Pôle sécurisation
Expert	CEIP-A de Poitiers

Présentation du dossier

Les données d'addictovigilance des spécialités à base d'oxomémazine sont présentées par le rapporteur du centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance - l'addictovigilance (CEIP-A) de Poitiers.

Introduction

En mars 2016, dans le contexte de l'usage détourné de consommation par les jeunes de « *Purple drank* », (sirop antitussifs et d'antihistaminiques H1, notamment la prométhazine et l'oxomémazine), l'ANSM avait adressé une mise en garde aux professionnels de santé.

En janvier 2020, la prométhazine a été inscrite sur la liste I des substances vénéneuses (prescription obligatoire) suite à plusieurs signaux d'usage détourné.

Plus récemment, la présentation d'un signalement marquant en addictovigilance (SIMAD) de trouble de l'usage d'oxomémazine et l'augmentation du nombre de cas saisis dans l'ANPV depuis 2020 a conduit à l'ouverture d'une enquête d'addictovigilance portant sur les spécialités à base d'oxomémazine.

Les objectifs de cette enquête sont : i) d'évaluer les cas d'abus, de dépendance, d'usage détourné et de mésusage des spécialités à base d'oxomémazine; ii) de définir l'usage hors-AMM pour « améliorer le sommeil » chez l'enfant et l'adulte ; iii) d'analyser les molécules associées, notamment la codéine, principale molécule en cause dans le « *Purple drank* » ; iv) d'analyser l'évolution des données avant/après la mesure réglementaire concernant la prométhazine.

Méthode

Les données analysées portent sur les cas graves et non graves d'abus, de dépendance, d'usage détourné et de mésusage enregistrés par les laboratoires et dans l'ANPV sur la période allant du 01/01/2018 au 31/12/2022 ainsi que sur les résultats des enquêtes annuelles du réseau d'addictovigilance (DRAMES¹, DTA², OPPIDUM³, OSIAP⁴, SOUMISSION CHIMIQUE) et sur les chiffres de vente des laboratoires. Une recherche bibliographique a été réalisée dans PubMed, les données Internet concernant les expériences de consommateurs ont été analysées ainsi que l'évolution des recherches sur Google® pour les termes « oxomémazine » et « TOPLEXIL » (données Google Trends). Une requête a également été réalisée dans la base internationale de pharmacovigilance de l'OMS VigiBase.

Résultats et discussion du rapporteur

L'analyse des chiffres de vente d'oxomémazine montre globalement une diminution des ventes entre 2018 et 2020, une légère augmentation en 2021 puis un doublement entre 2021 et 2022.

Concernant les données transmises au réseau des CEIP-A, 84 notifications spontanées (NotS) ont été enregistrées sur la période de l'étude, soit 1,4 NotS/mois, dont plus d'un quart étaient graves (n=24, 28,6%). Le nombre de NotS a presque doublé entre 2020 et 2022, passant de 1,25/mois à 2,42/mois. Les sujets étaient principalement des femmes (n= 57, 67,9%), âgés en moyenne de 52 ans et 40,5% avaient plus de 60 ans. Dans 45,2% des cas, l'oxomémazine était associée à d'autres médicaments, principalement des benzodiazépines et apparentés (n=28, 33,3%), d'autres antihistaminiques sédatifs (n=14, 16,7%) et des antalgiques opioïdes (n=11, 13,1% dont codéine et codéine/paracétamol : n=5, 6,0%). Lorsque le mode d'obtention était précisé, il s'agissait le plus souvent d'achat « en vente libre » en officine uniquement (n=42, 71,2% des cas) et dans 18 cas (30,5%) un nomadisme auprès des prescripteurs/officines était rapporté. Dans la quasi-totalité des cas, un mésusage était rapporté (n=83, 98,8%) avec un trouble de l'usage associé (47 cas, 56,6%) ou sans trouble de l'usage (36 cas, 43,4%). Parmi les cas rapportés de troubles de l'usage (abus, pharmacodépendance, syndrome de sevrage), 61,7% impliquent l'oxomémazine seule dont aucun cas ne rapporte d'autres effets indésirables sauf un (syndrome anticholinergique). A noter qu'aucun cas de mésusage dans le cadre de la consommation de « *Purple drank* » n'a été identifié.

Un focus « avant » / « après » la mesure réglementaire de janvier 2020 concernant la prométhazine (Liste 1, prescription obligatoire) a été fait. L'analyse ne permet pas de conclure à un report de la prométhazine vers l'oxomémazine dans un contexte récréatif de « *Purple drank* ». Toutefois, après janvier 2020, l'âge moyen des sujets était significativement plus élevé (54,4 ans versus 42,5 ans, p=0,03), les troubles de l'usage étaient significativement plus fréquents (n=41, 62,1% versus n=6, 35,3%, p=0,04) et la recherche d'un effet hypnotique significativement plus fréquente (n=40, 72,7% versus n=4, 36,4%, p=0,03).

De plus, une majoration du détournement d'oxomémazine par la falsification d'ordonnances est observée sur la période de l'étude à partir des résultats des enquêtes OSIAP et dans 2 cas (8,3%), la codéine antitussive était également citée.

¹ Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances

² Décès Toxiques par Antalgiques

³ Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse

⁴ Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible

Conclusions du rapporteur

Cette enquête montre un mésusage de l'oxomémazine, non pas à visée récréative dans le cadre de consommation du « *Purple drank* », mais plutôt chez des sujets plus âgés, à visée hypnotique et sédatrice. L'augmentation récente des chiffres de ventes, des NotS, du détournement par la falsification d'ordonnances nécessitent la poursuite de la surveillance des spécialités contenant de l'oxomémazine. Il est proposé de faire une communication sur le risque d'abus et de pharmacodépendance de l'oxomémazine et d'ajouter une information sur ce risque dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) des spécialités contenant de l'oxomémazine au niveau des sections « Mises en garde et Précautions d'Emploi » et « Effets Indésirables »

Discussion en CSP

Cette enquête n'a pas identifié de prise d'oxomémazine dans le cadre de consommation de *Purple drank* mais essentiellement un mésusage dans les troubles du sommeil chez des sujets âgés. Un membre souligne que la prise régulière est néanmoins problématique puisque que cela auto-entretient les troubles du sommeil.

Un membre souligne qu'il existe une répartition inhomogène sur le territoire des cas rapportés. Le Rapporteur considère que cela pourrait être dû à la mobilisation accrue de certains centres dans cette problématique.

Le Rapporteur précise que l'augmentation du nombre de notifications depuis 2020 pourrait notamment être expliquée par l'augmentation des ventes en 2021, et par la communication de l'Agence de 2016 relative au risque d'usage détourné des antihistaminiques qui a pu entraîner une mobilisation des notificateurs à déclarer davantage.

Un membre du CSP indique qu'il peut y avoir chez certains l'usage en alternance d'oxomémazine et de doxylamine indiqué dans l'insomnie.

Interrogé sur les doses utilisées parmi les cas d'abus et de dépendance, le Rapporteur précise qu'elles sont souvent légèrement au-delà de celles recommandées.

Entre 2020 et 2022, l'augmentation des ventes d'oxomémazine peut être liée à des tensions d'approvisionnement, des ruptures de stock voire la disparition d'autres antitussifs. La longue période de la crise COVID-19 a pu également entraîner des augmentations de consommation d'oxomémazine chez des patients « en souffrance », avec des troubles du sommeil. De plus, sur les réseaux sociaux des messages de recommandations de consommation de certains produits pour dormir sont relayés par des groupes pouvant augmenter les mésusages et les risques liés à l'oxomémazine.

Sur le plan des complications, parmi les cas d'intoxications aiguës, globalement l'oxomémazine n'est pas actuellement une molécule problématique. Elle n'est généralement pas retrouvée dans les urines des patients qui arrivent aux urgences dans ce contexte, sauf parfois dans des situations de polyintoxications. Le nombre d'appels aux CAP pour cette substance tend à diminuer.

L'ensemble des membres du CSP convient que la modification des conditions de prescription et de délivrance de l'oxomémazine (dans le sens d'une restriction) n'est pas appropriée ni adaptée à ce stade. Une communication, notamment auprès des pharmaciens, sur les risques possibles d'abus et de pharmacodépendance de l'oxomémazine et de sa non-indication dans les troubles du sommeil serait cependant nécessaire. Une information pourrait être ainsi ajoutée dans le RCP au niveau de la rubrique 4.4. « Mises en garde et précautions d'emploi ». L'enquête d'addictovigilance devra également être poursuivie.

Conclusions du CSP

Conclusions

Les membres du CSP sont favorables :

- à une communication sur le risque de mésusage et d'abus / dépendance avec l'oxomémazine,
- à l'ajout d'une mise en garde au niveau des RCP (Résumé des Caractéristiques du produit) des AMM des spécialités à base d'oxomémazine,
- à la poursuite de l'enquête nationale d'addictovigilance des spécialités à base d'oxomémazine.

Références documentaires

Rapport du centre d'addictovigilance de Poitiers

2.3. Présentation des données d'addictovigilance concernant le protoxyde d'azote - Données 01/01/2022 au 31/12/2022

Laboratoire(s)	AIR LIQUIDE SANTE FRANCE, AIR PRODUCTS, LINDE FRANCE, MESSER FRANCE, SOL FRANCE
Direction médicale médicament concernée	DMM2
Direction de la surveillance	Pôle sécurisation
Expert	CEIP-A de Nantes

Présentation du dossier

Les données d'addictovigilance concernant le protoxyde d'azote sont présentées par le rapporteur du centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance - l'addictovigilance (CEIP-A) de Nantes.

Introduction

Le protoxyde d'azote pur fait l'objet d'une surveillance spécifique depuis 2016. Quatre rapports d'addictovigilance ont été réalisés, montrant une augmentation exponentielle du nombre de cas associés à des conséquences cliniques graves (principalement troubles de l'usage (TUS), neurologiques, psychiatriques et cardiovasculaires).

Ce cinquième rapport présente les données actualisées de l'enquête d'addictovigilance sur le protoxyde d'azote pour 2022 et leur évolution au plan quantitatif et qualitatif.

Méthode

Les données allant du 1^{er} janvier au 31 décembre 2022 des CEIP-A, des CRPV, de la littérature et des laboratoires sont analysées. D'autres données d'intérêt ont été étudiées (enquêtes annuelles du réseau).

La gravité des cas a été évaluée par le rapporteur selon les critères de gravité de la pharmacovigilance et de l'addictovigilance comme précédemment : hospitalisation/prolongation d'hospitalisation ; mise en jeu du pronostic vital ; décès ; incapacité/invalidité ; anomalie congénitale ; autre situation médicale grave. Toute situation d'utilisation quotidienne ou de doses élevées (≥ 20 cartouches -ou équivalent en bouteille- par occasion ou par jour) a également conduit au classement du cas en grave.

Résultats et discussion du rapporteur

Aucun cas ne mentionne l'utilisation du protoxyde d'azote médical.

Le nombre de notifications semble se stabiliser en 2022 par rapport à 2021 avec 351 notifications, principalement spontanées et émanant de médecins (7/10 cas), issus dans la très grande majorité du milieu hospitalier et majoritairement graves (>8 cas/10).

Elles concernent des hommes (6/10 cas), âgés en moyenne de 22 ans, et moins de 1/10 sujet est mineur.

Les bouteilles représentent les 3/4 des consommations rapportées qui sont quotidiennes dans 6/10 cas, en moyenne depuis plus d'un an et avec peu de substances associées au protoxyde d'azote, en dehors du tabac, de l'alcool et du cannabis.

On note des consommations en dehors d'un cadre festif dans presque 4/10 des 25% de cas renseignés. Pour la moitié parmi les 13% de cas renseignés les effets recherchés sont des effets « non positifs » (anxiolytique, fuir la réalité...).

Les conséquences rapportées restent majoritairement les TUS ou critères associés⁵ (9/10), les conséquences neurologiques (>8/10) dont des syndromes médullaires et/ou neuropathies (4/10), psychiatriques et cardiovasculaires (presque 1/10 chacun), dont des manifestations thrombotiques (thrombose périphérique/cérébrale, embolie pulmonaire, infarctus cérébral). Il est rapporté dans presque 2/10 cas la mention d'une proposition de prise en charge (PEC) addictologique. Un refus de PEC ou une récurrence sont chacun rapportés dans 1/10 cas. Un quart des notifications rapporte une carence en vitamine B12 (6/10 des cas renseignés) et 1/5 une hyperhomocystéinémie (>9/10 des cas renseignés).

En termes d'évolution, on observe entre 2022 et 2021 (i) des différences significatives : une consommation quotidienne rapportée dans 62,3 % des cas *versus* 52,4 % ; une augmentation de la proportion des troubles neurologiques 86,0 % *versus* 79,9 % ; (ii) certaines tendances : une augmentation de la proportion des cas graves : 83,5 % *versus* 78,1 % ; une baisse de la proportion de sujets avec consommations rapportées associées hors tabac 31,3 % *versus* 36,8 % ; une consolidation de la baisse « non significative » amorcée en 2021 de la proportion de mineurs (< 10% des cas en 2022).

Il existe des caractéristiques différentes en fonction du type de complications rapportées d'une part, et des sous-groupes d'autre part. Par exemple, les mineurs constituent une population plus féminine avec une tendance à avoir des consommations associées de cannabis plus fréquentes et la proposition de prise en charge a été moins fréquente. Les femmes sont plus jeunes, avec des consommations de protoxyde d'azote plus importantes, et plus de TUS.

Les 40 DIVAS (divers autres signaux) et les données de la littérature sont concordantes avec ces résultats.

Conclusions du rapporteur

Ces données consolident celles des rapports précédents au niveau quantitatif et qualitatif, notamment la typologie des complications cliniques. Les troubles de l'usage représentent toujours la complication la plus fréquemment rapportée, et sont désormais retrouvés dans la littérature, ainsi que les conséquences des consommations importantes et chroniques comme les troubles neurologiques. Une évolution péjorative est à nouveau constatée, tant par la gravité des cas que par certains effets recherchés/contextes de consommation.

Compte-tenu de ces données, le rapporteur propose de : i) continuer d'explorer l'évolution des cas notamment en fonction de la réglementation qui est en évolution et les conséquences cliniques liées à la consommation de protoxyde d'azote, avec la poursuite d'une surveillance annuelle d'addictovigilance ; ii) finaliser le recueil et l'analyse des données d'accidentologie ; iii) continuer

⁵ Dose ≥20 cartouches ou équivalent et/ou consommation quotidienne

d'informer les professionnels et les usagers. Par ailleurs, le rapporteur insiste à nouveau sur l'importance d'évaluer la possibilité de remplacer le protoxyde d'azote en tant qu'additif alimentaire par un autre gaz dénué d'effets psychoactifs.

Discussion en CSP

Un membre de l'ANSM précise qu'un rapport de toxicovigilance a également été effectué par les centres antipoison pour les mêmes périodes. Les principaux éléments de ce rapport sont les suivants. Le nombre de cas impliquant du protoxyde d'azote en 2022 a été de 256 et ils correspondent à une exposition au protoxyde d'azote non médical dans un contexte d'usage récréatif/ de toxicomanie/d'addiction. Une diminution des cas par rapport à 2021 est observée (- 47 dossiers). Il s'agit de 141 hommes (55%) et de 115 femmes (45%), âgés en moyenne de 22,1 ans (âge médian 21 ans). On note 16,4% de patients mineurs (comparables aux données de 2021), avec une proportion plus importante de filles que de garçons (<18 ans ; N=29/42). Les consommations concernent majoritairement les bonbonnes, avec une forte proportion de consommations chroniques rapportées. La proportion de cas graves est stable (12%). Les effets neurologiques sont toujours les effets les plus fréquemment rapportés, devant les troubles psychiatriques. Quelques cas (n=4) mentionnent des effets recherchés de sevrage en cannabis ou en alcool.

La représentante de l'ANSES informe du projet de classement du protoxyde d'azote au niveau européen au titre du règlement européen 1272/2008/CE relatif à la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances chimiques (règlement CLP). En effet, en raison de ses propriétés physico-chimiques et toxicologiques, le protoxyde d'azote est classé parmi les agents chimiques dangereux en France. A ce titre, son utilisation et ses émissions en milieu professionnel sont encadrées par le Code travail, en prévention des risques chimiques. Cependant le protoxyde d'azote ne dispose pas à ce jour de classification européenne harmonisée. Au titre du règlement européen 1272/2008/CE (règlement CLP), l'ANSES a déposé en avril 2022 au registre d'intention, une proposition de classification harmonisée pour le protoxyde d'azote. Le texte a été notifié à la Commission européenne afin de s'assurer de son respect vis-à-vis du droit européen notamment du règlement européen n°1907/2006 Reach qui encadre les restrictions d'usage et de vente des substances chimiques. Le rapport français propose de classer le protoxyde d'azote comme reprotoxique, toxique par exposition unique et répétée pour les effets neurologiques ainsi que comme substance appauvrissant la couche d'ozone. Il a été soumis à consultation pour commentaires entre mai et juillet 2022. Il est en cours de discussion au sein du comité d'évaluation des risques de l'agence européenne de produits chimiques (ECHA). L'adoption d'une telle réglementation permettrait de fournir de nouveaux leviers d'interdiction de vente et d'usage du protoxyde d'azote aux particuliers et dans l'industrie.

Un membre du CSP, représentant des usagers, précise que les consommations de protoxyde d'azote ne sont parfois ni festives, ni occasionnelles. Elles deviennent un rituel chez certains utilisateurs qui ne consomment pas ou peu d'autres drogues. Elle est parfois utilisée comme moyen de substitution au cannabis.

Des messages de prévention devraient être effectués en milieu scolaire afin d'alerter notamment les lycéens sur les risques liés à ces consommations de protoxyde d'azote.

Le rapporteur insiste, au vu des consommations et signes cliniques rapportés, sur l'importance d'informer sur le caractère addictif du protoxyde d'azote, encore méconnu.

De nouveaux messages de prévention sur les troubles de l'usage (TUS) et les complications neurologiques sont nécessaires, notamment auprès des jeunes. Dans certains cas et pour aider les patients à arrêter leur consommation, un suivi addictologique est nécessaire. Un membre du CSP souligne l'absence de manifestations physiques de sevrage à l'arrêt du protoxyde d'azote et une dépendance psychique importante qui probablement conduisent les sujets concernés par des TUS à être moins enclins à demander de l'aide sur le plan addictologique. Un autre membre du CSP rappelle

qu'au niveau de l'organisation du soin et de la prévention en addictologie, il existe les consultations jeunes consommateurs (CJC) qui font déjà de la prévention en milieu scolaire et dans les universités.

Un membre du CSP évoque une susceptibilité particulière des femmes aux complications dans la mesure où l'analyse des données de l'enquête montre des consommations plus importantes et plus prolongées de protoxyde d'azote dans cette population. La question de la consommation chez les femmes renvoie aussi aux effets du protoxyde d'azote sur la fertilité.

Le risque de complications thrombotiques rapportées dans la littérature et également dans les cas d'addictovigilance est probablement sous-estimé, et ce message devrait être adressé aux professionnels de santé concernés (cardiologues, neurologues, médecine interne, urgences) pour inciter notamment à la déclaration de cas et la prise en charge addictologique.

Note post-CSP : depuis 2019, différentes communications sur les risques liés à la consommation de protoxyde d'azote ont été publiées par les CEIP-A, la MILDECA, la DGS, l'ANSES et l'ANSM. Plus récemment, en janvier 2023, l'ANSM a publié un document d'aide au diagnostic et à la prise en charge, destiné aux professionnels de santé. Des informations à destination du grand public ont également été publiées.

Une loi (n°2021-695) tendant à prévenir les usages dangereux du protoxyde d'azote a été signée le 1er juin 2021.

Un arrêté (Arrêté du 19 juillet 2023) fixant la quantité maximale autorisée pour la vente aux particuliers (mineurs et majeurs) a été publié au JORF le 22 juillet 2023. Il limite, par acte de vente : (i) aux cartouches dont le poids individuel est égal ou inférieur à 8,6 grammes et (2) au sein d'un conditionnement (boîte) ne dépassant pas un total de 10 cartouches. Cet arrêté est applicable à partir du 1^{er} janvier 2024

Ces conditions sont cumulatives. Aucun autre conditionnement de protoxyde d'azote ne peut être vendu ou distribué aux particuliers. Les dispositions des deux précédents alinéas s'appliquent à toute vente réalisée sur le territoire français en point de vente physique ou en ligne.

Conclusions du CSP

Conclusions

Les membres du CSP sont favorables :

- à la poursuite de l'enquête annuelle d'addictovigilance,
- au renouvellement des messages de prévention,
- à de nouvelles communications en particulier sur les troubles de l'usage liés à la consommation de protoxyde d'azote (non médicamenteux) et notamment en direction des jeunes.

Références documentaires

Rapport du centre d'addictovigilance de Nantes

2.4. Présentation des données d'addictovigilance concernant le MEOPA d'azote - Données 01/01/2018 au 31/12/2022

La présentation des données d'addictovigilance concernant le MEOPA est reportée à un CSP ultérieur.