

Compte-rendu

Direction : Surveillance

Pôle : Pilotage

Personnes en charge : Emilie ALLIEZ / Charlotte PION

COMITE SCIENTIFIQUE PERMANENT (CSP) MIXTE PSYCHOTROPES, STUPEFIANTS ET ADDICTIONS (PSA), FORMATION RESTREINTE EXPERTISE ET INTERFACE AVEC LE RESEAU DE TOXICOVIGILANCE

Séance du 18 décembre 2024

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
2	Dossiers thématiques	
2.1	Enquête nationale d'addictovigilance concernant l'oxybate de sodium ou gammahydroxybutyrate (GHB) et les précurseurs gammabutyrolactone (GBL) et 1,4-butanediol (1,4-BD)	Pour discussion
2.2	Enquête nationale de toxicovigilance concernant l'oxybate de sodium ou gammahydroxybutyrate (GHB) et les précurseurs gammabutyrolactone (GBL) et 1,4-butanediol (1,4-BD)	Pour discussion
2.3	Enquête nationale d'addictovigilance concernant le protoxyde d'azote	Pour discussion
2.4	Enquête nationale de toxicovigilance concernant le protoxyde d'azote	Pour discussion

Participants

Nom des participants	Statut (<i>modérateur, membre, évaluateur, ...</i>)	Présent sur site	Présent visio	Absent/excuse
MEMBRES				
ALIX Marie-Alix	Expert du CSP PSAEX	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BALANA Marie-Laurence	Expert du CSP PSAEX	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BATISSE Anne	Représentante CEIP-A (titulaire) du CSP PSAEX et Tox	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BENE Johana	Représentant CRPV au CSP Tox	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BERTIN Célian	Représentant CEIP-A (suppléant) du CSP PSAEX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BLANC BRISSET Ingrid	Représentant CAP au CSP Tox	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BOUCHER Alexandra	Représentante CEIP-A (suppléant) du CSP PSAEX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
CARTON Louise	Représentante CEIP-A (suppléant) du CSP PSAEX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DAVELUY Amélie	Représentante CEIP-A (titulaire) du CSP PSAEX	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DE HARO Luc	Expert du CSP PSAEX et Tox	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DEBRUS Marie	Expert du CSP PSAEX	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DUC Edouard	Expert au CSP Tox	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FACILE Anthony	Représentant CAP au CSP Tox	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FOUILHE SAM-LAÏ Nathalie	Représentant CEIP-A au CSP Tox	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GAULIER Jean-Michel	Expert du CSP PSAEX	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GHEHIOUECHE Farid	Représentant d'association des usagers du système de santé du CSP PSAEX et Tox	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
GIBAJA Valérie	Représentant CEIP-A au CSP Tox	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GILANTON Marie-Madeleine	Représentant d'association des usagers du système de santé du CSP PSAEX	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JAUFFRET-ROUSTIDE Marie	Expert du CSP PSAEX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LAGARCE Laurence	Représentant CRPV au CSP Tox	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAPEYRE-MESTRE Maryse	Représentant CEIP- A au CSP Tox	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAUREAU Pascal	Expert du CSP PSAEX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LE BOISSELIER Reynald	Représentant CEIP-A (suppléant) du CSP PSAEX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MEGARBANE Bruno	Expert au CSP Tox	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

MICALLEF-ROLL Joëlle	Représentante CEIP-A (titulaire) du CSP PSAEX	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MICHEL Laurent	Expert du CSP PSAEX	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PAILLOU Virginie	Expert du CSP PSAEX	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PATAT Anne-Marie	Représentant CAP au CSP Tox	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PELISSIER Fanny	Représentant CAP au CSP Tox	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PELLEGRINO-ARONICA Audrey	Représentant d'association des usagers du système de santé au CSP Tox	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PEYRIERE Hélène	Représentante CEIP-A (titulaire) du CSP PSAEX	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIERSON-CANNAKE Marie-Michèle	Expert du CSP PSAEX	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TOURNOUD Christine	Représentant CAP au CSP Tox	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VICTORRI-VIGNEAU Caroline	Représentante CEIP-A (titulaire) du CSP PSAEX	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VODOVAR Dominique	Représentant CAP au CSP Tox	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

EXPERTS INVITES

CHEVALLIER Cécile	Expert CAP	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NISSE Patrick	Expert CAP	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ANSM

DIRECTION DE LA SURVEILLANCE				
BENKEBIL Mehdi	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RICHARD Nathalie	Modératrice du CSP PSA, formation restreinte Expertise et directrice du projet cannabis médical	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle Sécurisation – PS				
CHOULIKA Sophie	Evaluatrice référente	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RINGEARD Tiphaine	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle Pilotage – PP				
THERY Anne-Charlotte	Cheffe de pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ALLIEZ Emilie	Evaluatrice	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PION Charlotte	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AUGEREAU Antoine	stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 2				
Pôle 2 : Antalgie, Anesthésie, Rhumatologie, Médicaments des addictions				

COROSINE Sonia	Evaluatrice	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
----------------	-------------	--------------------------	-------------------------------------	--------------------------

Introduction

1.1. Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts

La modératrice, après avoir vérifié que les membres n'ont pas de nouveaux liens à déclarer et que les DPI sont à jour, précise qu'aucune situation de conflits d'intérêts n'a été identifiée ou signalée au regard des dossiers de l'ordre du jour.

Aucun lien n'a été identifié pour les membres et les experts : OUI

Dossiers thématiques

2.1. Enquête nationale d'addictovigilance concernant l'oxybate de sodium ou gammahydroxybutyrate (GHB) et les précurseurs gammabutyrolactone (GBL) et 1,4-butanediol (1,4-BD) – Période analysée du 1er juillet 2018 au 31 mars 2023

Numéro/type/nom du dossier	Enquête nationale d'addictovigilance concernant l'oxybate de sodium ou gammahydroxybutyrate (GHB) et les précurseurs gammabutyrolactone (GBL) et 1,4-butanediol (1,4-BD)
Laboratoire(s)	NA
Direction médicale médicament concernée	DMM2 / Pôle 2 : Antalgie, Anesthésie, Rhumatologie, Médicaments des addictions
Direction de la surveillance	Pôle Sécurisation
Expert(s)	CEIP-A de Bordeaux

Présentation du dossier

Les données nationales **d'addictovigilance** concernant l'oxybate de sodium ou gammahydroxybutyrate (GHB) et les précurseurs gammabutyrolactone (GBL) et 1,4-butanediol (1,4-BD) sont présentées par le rapporteur du centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance – l'addictovigilance (CEIP-A) de Bordeaux.

Introduction

Ce rapport analyse l'ensemble des données d'addictovigilance collectées et leur évolution depuis juillet 2018 jusqu'à mars 2023, sur l'oxybate de sodium ou gammahydroxybutyrate (GHB) et ses précurseurs : la gammabutyrolactone (GBL) et

le 1,4-butanediol (1,4-BD). Cette mise à jour a été demandée par l'ANSM devant l'augmentation des signalements impliquant ces produits.

Méthode

Le rapport est une analyse de données multisources comprenant l'ensemble des cas d'abus et de dépendance rapportés avec la GBL, le 1,4-BD et le GHB au réseau (NotS¹, DIVAS²), du 1er juillet 2018 au 31 mars 2023, et les données des outils d'addictovigilance (DRAMES³, période 2017-2021 ; Soumission Chimique, période 2018-2021 ; OPPIDUM⁴, 2018-2022).

A noter que pour l'enquête soumission chimique, les appels pour suspicion de soumission chimique par GHB sans agression n'ont pas été pris en compte dans ce rapport (l'allégation d'administration de GHB étant juste supposée par les personnes concernées).

Une recherche bibliographique a été réalisée dans Medline, ainsi qu'une recherche sur Internet (Outil Google Trend, site de l'OICS⁵, etc.).

L'observatoire Français des Drogues et des tendances addictives (OFDT) a été interrogé sur les données SINTES⁶ disponibles sur la période.

Résultats et discussion du rapporteur d'addictovigilance

Le nombre de cas rapportés dans ce bilan est très important et en nette augmentation, que ce soit en termes de nombre de notifications spontanées, de gravité, de fréquence d'usage dans des populations fréquentant les structures spécialisées en addictologie (0,3 à 0,4 % des sujets inclus dans OPPIDUM), de décès (DRAMES) ou de persistance de son utilisation dans la soumission chimique (sex-ratio H/F = 1).

Au cours de cette période (1er Juillet 2018 - 31 mars 2023 / 57 mois), 84 DIVAS et 504 NotS ont été retenus dont 3 cas chez des mineurs. De plus, 29 décès en lien avec GHB/GBL ont été identifiés dans l'enquête DRAMES dont 15 cas où le GHB a été retrouvé comme seule substance responsable du décès et un antécédent d'abus à GHB/GBL connu dans 28,5 % des cas et 16 cas dans l'enquête Soumission chimique (dont 2 cas chez des mineurs et 4 cas ayant donné lieu à une hospitalisation de la victime). Ces deux enquêtes soulignent la marge étroite de dose entre effets recherchés et effets toxiques, la banalisation de son utilisation, mais aussi, une utilisation criminelle possible de ce produit dans le cadre de sessions *chemsex*.

En ce qui concerne les Nots, il y a eu une multiplication par 1,8 du nombre par rapport à la période précédente qui s'étendait sur 68 mois (05/11/2012-30/06/2018) et au cours de laquelle une augmentation du nombre de cas avait déjà été observée par rapport au précédent rapport. Toutes les régions (sauf deux) sont concernées par cette augmentation.

Conclusions du rapporteur d'addictovigilance

Ce rapport montre :

¹ Notifications spontanées

² Divers autres signaux

³ Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances

⁴ Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse

⁵ Organe international de contrôle des stupéfiants

⁶ Système d'Identification National des Toxiques Et Substances

- une augmentation inquiétante à la fois des cas d'intoxications graves, en particulier chez des consommateurs habitués à consommer (« *G-Holes* » dans le *chemsex* notamment, parfois à répétition), mais également du nombre de décès, et du nombre de troubles de l'usage, parfois sévères ;
- la persistance de cas de soumission chimique avec ces produits, aussi bien chez les hommes que chez les femmes ;
- la persistance de cas de décès dans l'enquête DRAMES, le GHB/GBL étant consommé en association avec d'autres substances psychoactives (et ce malgré les campagnes de communication de 2018, qui ont rappelé les risques d'une consommation de GHB/GBL associée avec d'autres déprimeurs du système nerveux central) mais également souvent retrouvé comme seule substance consommée.

Les propositions du rapporteur sont identiques à celles du rapport précédent :

- i/ mettre en place une nouvelle campagne d'information auprès des nouveaux consommateurs, mais surtout également auprès des « habitués », qui sont aussi à risque de présenter un coma. La communication ne doit pas se limiter aux établissements de santé (services d'urgence et de réanimation), ni aux établissements de la nuit puisque les intoxications surviennent souvent à domicile ;
- ii/ enfin, la reconduction de l'enquête sur le GHB et ses précurseurs rapidement.

Discussion et conclusions du CSP : cf. ci-dessous après la présentation des données de toxicovigilance

Références documentaires

Rapport du CEIP-A de Bordeaux

2.2. Enquête nationale de toxicovigilance concernant l'oxybate de sodium ou gammahydroxybutyrate (GHB) et les précurseurs gammabutyrolactone (GBL) et 1,4-butanediol (1,4-BD) – Période analysée du 1er juillet 2018 au 31 mars 2023

Numéro/type/nom du dossier	Enquête nationale de toxicovigilance concernant l'oxybate de sodium ou gammahydroxybutyrate (GHB) et les précurseurs gammabutyrolactone (GBL) et 1,4-butanediol (1,4-BD)
Laboratoire(s)	NA
Direction médicale médicament concernée	NA
Direction de la surveillance	Pôle Sécurisation

Présentation du dossier

Les données de l'enquête nationale de **toxicovigilance** concernant l'oxybate de sodium ou gammahydroxybutyrate (GHB) et les précurseurs gammabutyrolactone (GBL) et 1,4-butanediol (1,4-BD) sont présentées par le rapporteur du centre antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) de Lille.

Introduction

La gamma-butyrolactone (GBL) et le 1,4-butanediol (1,4-BD) sont des solvants largement utilisés par les industriels. Du fait de l'inscription du gamma-hydroxybutyrate (GHB) sur la liste des stupéfiants et de la recherche constante de nouvelles drogues, la GBL et le 1,4-BD, précurseurs chimiques du GHB, se sont trouvés être une alternative à l'usage récréatif du GHB.

Un premier rapport portant sur les cas d'exposition à la GBL enregistrés par les CAPTV⁷ français sur la période 2005 – 2009 avait été produit en 2010.

En 2011, un arrêté du ministère des Affaires Sociales de la Santé et des Droits des femmes est paru interdisant la vente et la cession au public de la GBL en tant que matière première ainsi que celle de produits manufacturés contenant une concentration de GBL supérieure à 10 % et contenant plus de 100ml.

Un second rapport produit en 2019 sur la période 2010 – 30 juin 2018 par les CAPTV français n'a pas montré une diminution des cas d'intoxication au GHB/ GBL malgré la publication de l'arrêté de 2011.

Constatant que les cas de consommation du GHB et de ses précurseurs semblaient continuer de croître, l'ANSM a saisi les CEIP-A et la cellule opérationnelle du Comité de Coordination de Toxicovigilance pour une nouvelle analyse des cas d'exposition au GHB, à la GBL et au 1,4-BD notifiés aux CEIP-A et aux CAPTV entre le 1er juillet 2018 et le 31 mars 2023.

L'objectif de ce travail est de décrire les circonstances et les conséquences cliniques des expositions humaines au GHB, à la GBL et au 1,4-BD enregistrées dans le système d'information des CAPTV français.

Méthode

Les CAPTV et l'ANSES⁸ utilisent les données non nominatives du système d'information des CAP (SICAP) pour les besoins de toxicovigilance, sur la période du 1er juillet 2018 au 31 mars 2023.

Résultats et discussion du rapporteur de toxicovigilance

Une interrogation de la base a permis d'identifier un total de 512 cas sur la période 1er juillet 2018- 31 mars 2023 correspondant à un détournement volontaire d'usage ou accidentel (n=6) dont 128 cas « GBL » et 388 cas « GHB » (dans 4 cas, il y a une prise concomitante de GHB et de GBL).

⁷ Centre antipoison et de toxicovigilance

⁸ Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

Il n'a été rapporté aucun cas de prise volontaire ou pour un usage récréatif impliquant le 1,4-BD. Il est observé une augmentation importante des cas à partir de 2021 (67 cas en 2019, 89 en 2020, 149 en 2021, 150 en 2022).

L'âge moyen est de 32,9 ans (extrêmes 12-64 ans). Pour les hommes, il est de 33,9 ans et celui des femmes de 25,5 ans. Une forte prédominance masculine (68.8 %) est notée. Ainsi 352 hommes ont consommé du GHB et/ou de la GBL pour 156 femmes et le sexe ratio est de 2,27. Dans 288 (56.9 %) des 506 cas de prise volontaire, un ou plusieurs autres produits stupéfiants ou non étaient associés avec au premier plan l'alcool, les cathinones, la cocaïne et les poppers.

Les manifestations rapportées dans ces cas essentiellement neurologiques (coma ou somnolence), puis psychiatriques (agitation, confusion, hallucinations, amnésie), digestives (vomissements), pulmonaires ou cardiaques sont explicables par les propriétés physicochimiques du GHB, la GBL étant directement métabolisée *in corpore* en GHB. Elles associent, à des degrés divers, des troubles digestifs mineurs lors d'ingestion en faibles quantités et lors d'ingestions de quantités plus importantes des troubles neuropsychiatriques ou une symptomatologie neuro-respiratoire avec altérations des fonctions vitales. Dans ces circonstances bien précises, un produit nettoyant pour jantes, acheté sur Internet, est parfois retrouvé. Globalement plus de la moitié des cas symptomatiques (56 %) ont nécessité une prise en charge médicale hospitalière. Deux décès ont été rapportés avec le GBL et 14 avec le GHB dans cette série. Quand l'évolution est connue, on note la guérison dans près de 97 % des cas. Malgré l'arrêté de 2011, il persiste, sur Internet, des sites de ventes de GBL qui semblent être des sites de vente de GBL à visée récréative plutôt que des sites de vente de produits d'entretien automobile puisqu'ils proposent des produits avec une forte teneur en GBL voire de la GBL quasi pure (99.9 %) sous différentes contenances mais aucun autre produit d'entretien pour l'automobile. Ces sites recommandent même leurs produits pour faire la fête !

Globalement plusieurs situations d'intoxications à la GBL ont été observées dans cette enquête : au décours d'ingestions volontaires (contexte d'addiction ou usage festif) ou dans un cadre possiblement criminel de soumission chimique.

Conclusions du rapporteur de toxicovigilance

La surveillance des cas d'expositions au GHB/GBL, via les CAPTV et CEIP-A, doit être poursuivie, et inclure l'analyse des cas d'exposition au 1,4-BD même si, à l'heure actuelle, aucun cas d'utilisation de ce précurseur dans un contexte de détournement d'usage à des fins d'addiction ou d'usage festif ou criminel n'a été rapporté aux CAPTV français.

Références documentaires

Rapport du CAPTV de Lille

Discussion commune du CSP sur les enquêtes d'addictovigilance et de toxicovigilance

Les discussions ont porté sur :

- la convergence des résultats observés dans les 2 rapports d'enquête (addictovigilance et toxicovigilance) qui montrent une augmentation des appels / signalements malgré l'arrêt de 2011 ;
- l'accessibilité de la GBL sur Internet ;
- la différenciation entre GHB et GBL que les laboratoires d'analyse sont capables de faire pour le GHB et la GBL dans les vecteurs (flacons, verres, etc.) ; en revanche l'analyse d'échantillons biologiques (sang, urines) ne permet pas de distinguer les 2 substances dans la mesure où la GBL se transforme en GHB après son absorption dans l'organisme ;
- la présence « normale » de GHB dans le sang à faible concentration puisqu'il est endogène ;
- la demi-vie d'élimination du GHB qui est très courte. Après une prise unique de GHB, au bout de 8 heures dans le sang et 15h dans les urines, la concentration en GHB redevient « normale », d'où l'importance de faire des analyses dans les liquides biologiques rapidement ;
- les tests rapides de dépistage de stupéfiants dans la salive utilisés lors des contrôles routiers ne permettent pas d'identifier le GHB.
- la difficulté pour les professionnels de santé de gérer les demandes de sevrage en cas de trouble sévère de l'usage (consommation de produit toutes les heures) pour plusieurs raisons. Les surdoses en GHB/GBL entraînent des *G-Holes* qui sont pour certains usagers un effet « recherché » et non une complication de leur consommation. De plus la gestion des symptômes de sevrage se fait habituellement par des benzodiazépines à forte dose et de façon prolongée d'où la difficulté d'effectuer des sevrages en ambulatoire.

L'ANSM a rappelé que, d'un point de vue réglementaire, le GHB ou acide gamma-hydroxybutyrique est inscrit au tableau II de la convention de 1971 sur la liste des substances psychotropes placées sous contrôle international ; le GHB ou acide gamma-hydroxybutyrique (à l'exception des préparations injectables) est inscrit sur la liste des stupéfiants en France

Conclusions communes du CSP pour les enquêtes nationales d'addictovigilance et de toxicovigilance

Conclusions

Les membres du CSP MIXTE PSAEX et TV sont favorables à :

- **Un renforcement du contrôle réglementaire de la GBL et du 1,4 BD ;**
- **Une communication aux professionnels de santé (urgences, réanimation, services d'addictologie, etc.) sur les risques encourus liés à la consommation de GHB et ses précurseurs GBL et 1,4-BD (notamment troubles de l'usage), et également sur la problématique du dosage de ces substances ;**
- **La mise à jour des enquêtes nationales d'addictovigilance et de toxicovigilance**

2.3. Enquête nationale d'addictovigilance concernant le protoxyde d'azote médical et non médical – Période analysée du 1er janvier 2023 au 31 décembre 2023

Numéro/type/nom du dossier	Enquête nationale d'addictovigilance concernant le protoxyde d'azote médical et non médical
Laboratoire(s)	Air Liquide Sante, Air Products, Linde, Messer, Sol France
Direction médicale médicament concernée	Non applicable
Direction de la surveillance	Pôle Sécurisation
Expert(s)	CEIP-A de Nantes

Présentation du dossier

Les données de l'enquête nationale d'addictovigilance concernant le protoxyde d'azote pur médical et non médical 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 (N₂O) 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) et comme additif alimentaire dans les cartouches pour siphon à chantilly et plus récemment sous forme de bouteilles/bonbonnes.

Dans un contexte d'augmentation exponentielle du nombre de cas, de mise en évidence de nouvelles complications cliniques et de remontée de cas sévères par le réseau d'addictovigilance, l'enquête d'addictovigilance a été reconduite. Ce rapport présente les données actualisées d'addictovigilance sur le protoxyde d'azote pur sur la période de janvier 2023 à décembre 2023 ainsi qu'une analyse de l'évolution sur le plan quantitatif et qualitatif.

Méthode

Les notifications d'addictovigilance, les DIVAS⁹, les données émanant des outils DRAMES¹⁰, Soumission chimique, OPPIDUM¹¹ ainsi que les données de la littérature ont été analysées.

Résultats et discussion du rapporteur d'addictovigilance

⁹ Divers Autres Signaux

¹⁰ Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances

¹¹ Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse

La notion de protoxyde d'azote médicamenteux n'est rapportée dans aucune notification. Le détournement du médicament semble peu probable compte-tenu de la difficulté d'obtention du N₂O médicinal (réservé à l'usage hospitalier), de l'absence de mode d'obtention frauduleux signalé par les laboratoires et dans les données OPPIDUM (absence de signalement d'obtention par vol de N₂O hospitalier). Il ne semble pas exister de signal concernant une utilisation détournée du protoxyde d'azote en tant que médicament.

Un total de 458 notifications (NotS) concernant le protoxyde d'azote (N₂O) non médicamenteux a été rapporté au réseau d'addictovigilance en 2023, *versus* 351 en 2022, soit une augmentation de 30 %. Les notifications concernant le N₂O représentent, en 2023, 8,3 % de l'ensemble des NotS d'addictovigilance toutes substances confondues. Il s'agit très majoritairement de cas graves¹² (>8 cas/10).

Elles concernent des hommes dans la moitié des cas, âgés en moyenne de 22 ans ; La proportion de femmes tend à augmenter au fur et à mesure des années, avec en 2023 dans cette population des contextes de consommations « négatifs » plus fréquents. Par ailleurs, le N₂O figure dans le « top 5 » des agents de vulnérabilité chimique identifiés dans l'enquête Soumission Chimique 2022. Moins de 1 sujet sur 10 est mineur. En ce qui concerne l'activité professionnelle : 1 sujet sur 2 est « actif » (/119 renseignés), et la situation personnelle : 1 sujet sur 2 est « entouré » (/217 renseignés).

Concernant les volumes consommés, l'usage de bouteilles représentent 9 cas/10 (/306 renseignés), les consommations sont quotidiennes dans la moitié des cas renseignés (/244 renseignés), en moyenne depuis plus d'un an (/205 renseignés).

Les conséquences rapportées restent majoritairement les troubles de l'usage (TUS) et/ou critères associés (>9 cas/10). En ce qui concerne les items du score de gravité, l'item pour lequel le taux de positivité est le plus faible est le sevrage. Les complications neurologiques sont rapportées dans plus de 8 NotS/10, incluant des symptômes neurologiques sensitifs et/ou moteurs et dans presque 4/10 de ces cas, il s'agit de diagnostics d'atteintes médullaires et/ou de neuropathies. Les complications psychiatriques sont rapportées dans plus de 1 NotS/10 ; dans 1 NotS/2, il s'agit de manifestations psychotiques. Les complications cardiovasculaires sont rapportées dans presque 1 NotS/10. Dans 1 NotS/3, il s'agit de manifestations thrombotiques. On note une prise en charge addictologique déclarée comme proposée dans environ 15 % des cas. Les refus de prise en charge et les récives sont mentionnés pour chacun dans environ 15 % des notifications.

Une carence en vitamine B12 est rapportée dans 15 % des NotS correspondant à 4 cas/10 des NotS renseignées et une hyperhomocystéinémie dans 3 cas/10 correspondant à près de 95 % des cas où le dosage a été fait.

¹² Les critères de gravité retenus sont les suivants : ceux de la pharmacovigilance et de l'addictovigilance, mais également toute situation d'utilisation quotidienne ou de doses élevées (≥ 20 cartouches (ou équivalent en bouteille) par occasion ou par jour)

Des évolutions négatives sont à noter : seulement la moitié des patients est « entouré », la notion de rechute/récidive est plus souvent rapportée. Le profil des sujets est différent en fonction des complications présentées et des populations (mineurs, femmes).

En 2023, des effets qui n'avaient pas été remontés précédemment ont été rapportés. Il s'agit de myosite, leucoencéphalopathie, catatonie et exposition durant la grossesse puis début 2024, trismus et pneumomédiastin. Ces effets seront à surveiller, notamment les atteintes musculaires, pour lesquelles il n'y a aucun cas rapporté dans la base nationale de pharmacovigilance lors de l'utilisation médicale du N₂O et/ou dans la littérature.

A noter que la détection de N₂O dans les liquides/tissus biologiques est possible dans de rares cas et par certains laboratoires.

Conclusions du rapporteur d'addictovigilance

Ces données confirment celles des rapports précédents. D'un point de vue d'addictovigilance, le signal continue à augmenter.

Le rapporteur propose de continuer à explorer les conséquences cliniques liées à la consommation de protoxyde d'azote et l'impact potentiel des derniers arrêtés entrés en vigueur en 2024 et de continuer d'informer les professionnels de santé, voire le grand public.

Discussion et conclusions du CSP : cf. ci-dessous après la présentation des données de toxicovigilance

Références documentaires

Rapport du CEIP-A de Nantes

2.4. Enquête nationale de toxicovigilance concernant le protoxyde d'azote médical et non médical – Période analysée du 1er janvier 2023 au 31 décembre 2023

Numéro/type/nom du dossier	Enquête nationale de toxicovigilance concernant le protoxyde d'azote médical et non médical
Laboratoire(s)	NA
Direction médicale concernée	NA
Direction de la surveillance	Pôle Sécurisation
Expert(s)	CAPTV de Lyon

Présentation du dossier

Les données de l'enquête nationale de toxicovigilance concernant le protoxyde d'azote médical et non médical sont présentées par le rapporteur du centre antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) de Lyon.

Introduction

L'inhalation à des fins récréatives du protoxyde d'azote s'est répandue ces dernières années en France, en particulier chez les jeunes, du fait de son effet euphorisant. L'enquête de toxicovigilance a été reconduite sur l'année 2023, en parallèle de celle d'addictovigilance.

Méthode

Les données de toxicovigilance sur le protoxyde d'azote rapportées par le réseau des centres antipoison français entre le 1er janvier 2023 et le 31 décembre 2023 ont été analysées. Cette étude rétrospective est basée sur une requête des cas d'exposition au protoxyde d'azote réalisée à partir du système d'information des CAP (SICAP). La gravité est évaluée selon la méthode d'évaluation du score de gravité en toxicovigilance (SGT), adaptée du Poisoning Severity Score (PSS). Elle comporte 5 niveaux allant de la gravité nulle « SGT 0 » si absence de symptômes jusqu'au décès « SGT 4 ». Une analyse détaillée a été réalisée sur les cas de gravité moyenne et forte, afin de colliger des données d'intérêt relatives à une intoxication au N₂O et au traitement des dossiers par le réseau des CAP.

Résultats et discussion du rapporteur de toxicovigilance

La requête du SICAP portant sur les cas impliquant du protoxyde d'azote entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2023 a identifié 353 dossiers médicaux, dont 305 correspondaient à une exposition au protoxyde d'azote non médical dans un contexte d'usage récréatif/toxicomanie/addiction, selon les critères d'inclusion définis.

On note par ailleurs 14 cas impliquant du protoxyde d'azote médical. Il s'agissait d'effets indésirables ou d'erreur thérapeutiques rapportés avec le médicament MEOPA. Aucun trouble de l'usage de N₂O médical n'a été rapporté. Ces cas ne sont pas analysés.

Parmi les 305 dossiers analysés en toxicovigilance sur 2023, il s'agit bien d'exposition au protoxyde d'azote non médical. On observe que le nombre d'appels aux CAPTV a de nouveau augmenté en 2023 comparé à 2022.

Les personnes qui ont sollicité les CAPTV pour un avis toxicologique en 2023 sont majoritairement des professionnels de santé (médecins, pharmaciens, infirmiers, kinésithérapeutes), comme les années précédentes. Il n'est pas observé de progression des appels de particuliers (patients, proches, éducateurs, etc.).

En 2023, on note une progression des appels pendant la période la plus estivale, entre mai et août. Le nombre médian d'appels par mois est de 23,5 en 2023 contre 21 en 2022.

En ce qui concerne la répartition géographique des appels aux CAP, l'Île de France reste la région la plus concernée par la problématique de consommation du protoxyde d'azote (30 %, n=82/276). On retrouve ensuite les régions des Hauts-de-France, Provence-Alpes-Côte d'Azur, Auvergne-Rhône-Alpes et Occitanie.

Dans l'ensemble des dossiers analysés, les patients exposés au protoxyde d'azote étaient symptomatiques au moment de la demande d'avis auprès d'un CAPTV. Concernant la gravité, 59 % des dossiers étaient de gravité faible, 30 % de gravité moyenne et 11 % de gravité forte. Comparé aux 2 années précédentes, la part de dossiers de gravité faible est plus importante (47 % en 2022). La part des cas de gravité forte reste stable (12 % en 2022).

Il s'agissait de 153 hommes et de 152 femmes (sex-ratio = 1), avec un âge médian de 21,3 ans (moyenne à 22,3 ans ; extrêmes de 13 à 44 ans). L'âge médian reste le même que les années précédentes. En ce qui concerne le sex-ratio, la proportion de femmes parmi les patients a encore augmenté, avec un sex-ratio à l'équilibre cette année.

On note 16,6 % de patients mineurs (comparable aux données de 2022), avec une proportion plus importante de filles que de garçons (<18 ans ; N=33/50).

Comme les années précédentes, l'usage détourné de protoxyde d'azote concerne principalement les 19-25 ans, (57 % des sujets). On observe un recul des 10-18 ans, qui représentent 16,6 % des patients en 2023 (26,5 % en 2022). Les sollicitations d'un CAP concernent davantage les 26-65 ans : 26,2 % en 2023 (18,5 % en 2022).

Les atteintes neurologiques sont les complications les plus nombreuses (69,5 %) : déficits sensitifs souvent associés à des douleurs neuropathiques, faiblesses musculaires, déficits moteurs, ataxie et troubles de l'équilibre.

Par ordre de fréquence, il y a ensuite les troubles psychiatriques (8,4 %), avec une augmentation marquante de troubles psychotiques (33 %). Parmi les complications psychiatriques, des troubles de l'addiction au N₂O sont rapportés (34 %). Le tableau clinique de ces patients est majoritairement de gravité moyenne ou forte.

Dans les troubles digestifs rapportés (6,9 %), sont rapportés essentiellement des nausées/vomissements et des douleurs abdominales mal localisées.

Pour les symptômes cardiovasculaires, il s'agit principalement de douleurs/oppressions thoraciques rarement documentés, une tachycardie sinusale ou une hypertension artérielle modérée. Deux cas de thrombose veineuse profonde sont signalés cette année.

Les symptômes pulmonaires et des voies aériennes supérieures sont en progression. Des effets graves sont rapportés : une embolie pulmonaire, un cas d'emphysème bilatéral apical et un cas d'emphysème sous-cutané associé à un pneumothorax et à un pneumomédiastin.

Pour les symptômes « autres », il s'agit principalement de troubles visuels et de troubles vésico-sphinctériens. Enfin 6 cas de brûlure cutanée en lien avec l'usage des bonbonnes ont été rapportés.

Que ce soit dans un contexte d'utilisation aiguë ou chronique, le protoxyde d'azote est consommé quasi-exclusivement sous forme de bonbonnes. L'indication de dose est parfois donnée en unité de « ballons », ne permettant pas de déterminer s'il s'agit d'une consommation par cartouche ou par bonbonne.

En ce qui concerne les doses et durées de consommation, ces éléments sont difficilement analysables du fait d'une très grande hétérogénéité des réponses et d'une difficulté pour le patient à évaluer sa consommation réelle. La durée de consommation déclarée a été renseignée dans 56 dossiers, seulement estimée dans 7 dossiers (plusieurs semaines ; plusieurs mois) et manquante dans 61 dossiers. Elle est supérieure ou égale à 1 an pour 59 % des dossiers renseignés (n= 33/56).

Conclusions du rapporteur de toxicovigilance

Ce rapport de toxicovigilance illustre la persistance de consommations détournées de protoxyde d'azote et des complications sanitaires qui en découlent. Quatre propositions sont faites :

- 1/ Améliorer le parcours de soins des jeunes avec des complications liées au protoxyde d'azote, en organisant de manière systématique un relais avec le médecin généraliste ou les équipes de liaison en addictologie. Un document d'information dédié au patient et expliquant les principes de la prise en charge et les modalités de prise de rendez-vous pourrait être proposé aux établissements de santé ;
- 2/ Renforcer les actions des autorités compétentes dans l'application de l'arrêté de janvier 2024, avec une réglementation des sites Internet des distributeurs de N₂O non médical et de la publicité toujours active sur ces produits ;
- 3/ Poursuivre l'information du grand public, notamment des consommateurs les plus jeunes, par une campagne de prévention sur les réseaux sociaux et dans les établissements scolaires ;
- 4/ Poursuivre l'information des professionnels de santé sur les aspects diagnostiques et thérapeutiques afin d'optimiser la prise en charge des patients.

Références documentaires

Rapport du CAPTV de Lyon

Discussion commune du CSP sur les enquêtes d'addictovigilance et de toxicovigilance

Les discussions ont porté sur :

- L'augmentation des complications psychiatriques rapportées avec le protoxyde d'azote, notamment les troubles psychotiques dont la durée et la persistance nécessitent d'être documentées ;
- Les difficultés et l'importance de la mise en place d'un suivi des sujets notamment ceux présentant des troubles de l'usage ; certains jeunes patients se trouvent dans une errance thérapeutique ;
- La moindre fréquence de carence en vitamine B12, mais une présence d'hyperhomocystéinémie car la vitamine B12 devient a fonctionnelle, une aggravation des cas avec la poursuite de la consommation de protoxyde d'azote. Seul l'arrêt total

et définitif de la consommation de protoxyde d'azote permet de restaurer un stock de vitamine B12 fonctionnelle dans l'organisme ;

- La supplémentation en vitamine B12 en préventif chez certains patients consommateurs de protoxyde d'azote et la fausse idée chez ces patients de se sentir « protégés » des complications du protoxyde d'azote avec la vitamine B12.

Conclusions communes du CSP pour les enquêtes nationales d'addictovigilance et de toxicovigilance

Conclusions

Les membres du CSP MIXTE PSAEX et TV sont favorables à :

- **la poursuite des enquêtes annuelles d'addictovigilance (incluant le protoxyde d'azote médicamenteux ou non) et de toxicovigilance sur l'année 2024 ;**
 - **une communication sur les résultats des enquêtes et la conduite à tenir ; les cibles, et la manière de les atteindre (notamment via les travailleurs sociaux, l'éducation nationale), doivent être mieux définies.**
-