

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Protoxyde d'azote

Étude des cas rapportés aux Centres antipoison
entre le 1^{er} janvier 2017 et le 31 décembre 2019

Rapport d'étude

Juin 2020 - Édition scientifique

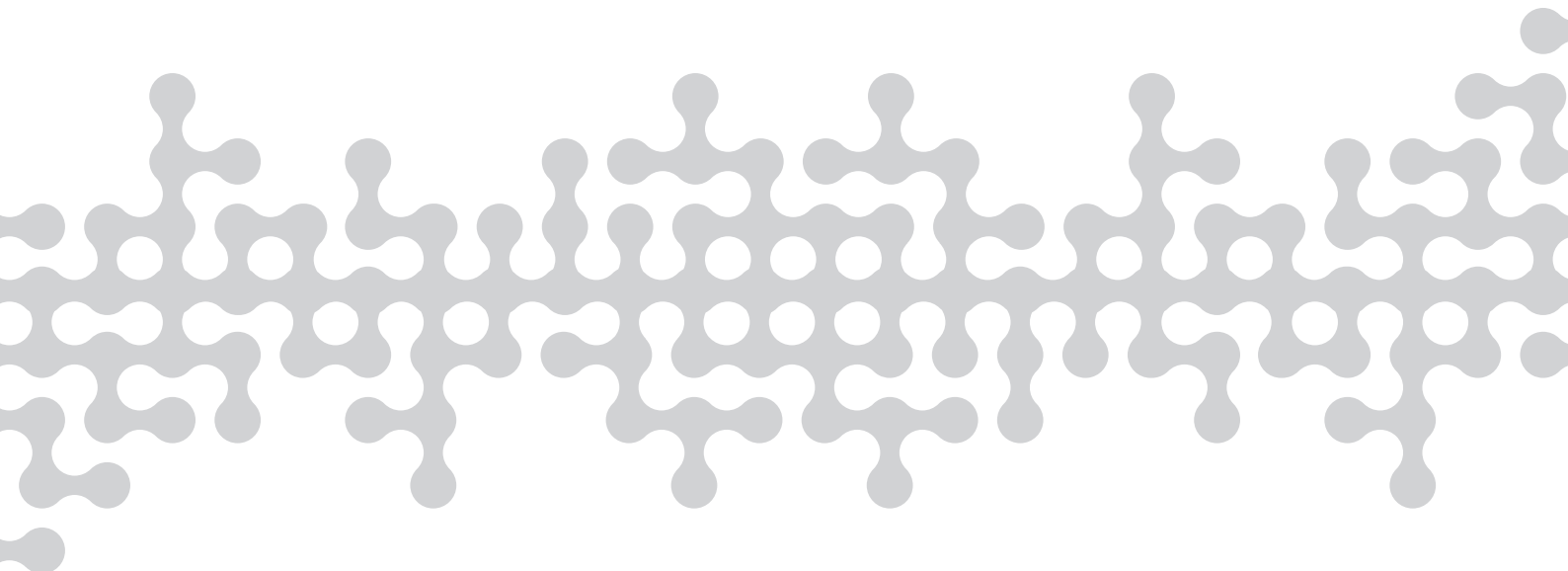


Protoxyde d'azote

Étude des cas rapportés aux Centres antipoison
entre le 1er janvier 2017 et le 31 décembre 2019

Rapport d'étude

Juin 2020 - Édition scientifique



Protoxyde d'azote

Etude des cas rapportés aux Centres antipoison entre le 1^{er} janvier 2017 et le 31 décembre 2019

**Demande de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
(ANSM)**

Saisine 2019-SA-0216

RAPPORT D'ETUDE de toxicovigilance

Groupe de travail « Vigilance des produits chimiques »

Juin 2020

Mots clés

Protoxyde d'azote, gaz hilarant, cartouches, inhalation, usage récréatif

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts, membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

GROUPE DE TRAVAIL « VIGILANCE DES PRODUITS CHIMIQUES »

Président

Jean-Marc SAPORI – Médecin toxicologue – Praticien hospitalier - Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Lyon – Hospices civils de Lyon

Membres

Catherine ARTIGOU – Médecin dermatologue et allergologue - Membre du Réseau de vigilance en dermatologie allergologie - Paris

Jean-Luc BOURRAIN – Médecin allergologue et dermatologue – Coordinateur du Réseau de vigilance en dermatologie allergologie (Revidal) et administrateur de la plateforme Internet Advicemedia - Praticien hospitalier - CHU de Montpellier

Jérôme LANGRAND – Responsable de l'unité de toxicovigilance – Centre de consultation de pathologie professionnelle de Paris Fernand Widal - Praticien hospitalier - Centre antipoison de Paris

Jean-Pierre LEPOITTEVIN - Professeur des universités – Membre du Réseau de vigilance en dermatologie allergologie - Directeur du laboratoire de dermatochimie - Université de Strasbourg

Stéphane MALARD – Médecin – Centre antipoison et Centre de consultation de pathologie professionnelle de Paris Fernand Widal – Médecin conseil - INRS

Jacques MANEL – Médecin toxicologue – Praticien hospitalier – Centre antipoison Est – CHU de Nancy

Géraldine MEYER – Médecin – Praticien Hospitalier – Centre antipoison d'Angers (a intégré le groupe de travail en septembre 2018)

Patrick NISSE – Médecin – Praticien hospitalier - Responsable unité fonctionnelle de toxicovigilance - Centre antipoison de Lille

Christine TOURNOUD – Médecin toxicologue – Praticien hospitalier – Centre antipoison Est – CHU de Nancy

RAPPORTEUR POUR LE GROUPE DE TRAVAIL « VIGILANCE DES PRODUITS CHIMIQUES »

Jean-Marc SAPORI – Médecin toxicologue – Praticien hospitalier - Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Lyon – Hospices civils de Lyon

RELECTEUR POUR LE COMITE SCIENTIFIQUE PERMANENT D'INTERFACE AVEC LE RESEAU DE TOXICOVIGILANCE DE L'ANSM

Luc DE HARO - Médecin toxicologue – Praticien Hospitalier – Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Marseille – Assistance Publique de Marseille

CENTRE D'EVALUATION ET D'INFORMATION SUR LA PHARMACODEPENDANCE ET L'ADDICTOVIGILANCE

CEIP-A de Nantes - Marylène GUERLAIS – Pharmacien, Praticien Attaché, Caroline VICTORRI-VIGNEAU – Médecin, Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

AUDITIONS

Association Accompagner – Prévenir – Éduquer – Agir – Sauver (APEAS) - Laure CACCAVELLI, Françoise COCHET

Comité français des aérosols (CFA) - Jean BLOTTIERE, Nathalie THYS

PARTICIPATION ANSES

Coordination et contribution scientifique

Chloé GREILLET – Chargée d'études en toxicovigilance – Direction Alertes et vigilances sanitaires

Cécilia SOLAL – Pharmacien toxicologue – Direction Evaluation des risques

Contribution scientifique

Fernando AGUILAR – Coordinateur scientifique - Direction Evaluation des risques

Juliette BLOCH – Médecin – Directrice de la Direction Alertes et vigilances sanitaires

Nathalie PRINTEMPS – Toxicologue - Direction Evaluation des risques

Christophe ROUSSELLE – Toxicologue – Chef de l'unité Evaluation des substances chimiques

Matthieu SCHULER – Ingénieur des mines - Chef de la Direction Evaluation des risques

Secrétariat administratif

Patricia RAHYR

SOMMAIRE

Synthèse	7
Sigles et abréviations	8
Liste des tableaux	9
Liste des figures	9
1 Contexte, objectifs et modalités de réalisation des travaux	10
1.1 Contexte.....	10
1.2 Objectifs.....	11
1.3 Modalités de réalisation des travaux : moyens mis en œuvre et organisation.....	11
1.4 Prévention des risques de conflit d'intérêts	11
2 Matériel et méthodes	12
2.1 Période de l'étude	12
2.2 Sources de données	12
2.2.1 Base des agents	12
2.2.2 Base des cas	12
2.3 Sélection des agents	13
2.4 Définition et critère de sélection des cas d'intérêt	13
2.5 Méthodes d'évaluation des cas d'exposition	13
2.5.1 Imputabilité.....	13
2.5.2 Gravité.....	13
2.5.3 Plan d'analyse.....	14
3 Résultats	15
3.1 Description des agents.....	15
3.2 Description des cas	15
3.2.1 Age et sexe	15
3.2.2 Répartition temporelle.....	16
3.2.3 Répartition géographique.....	16
3.2.4 Circonstances d'exposition	18
3.2.5 Description des symptômes.....	20
3.2.6 Description des cas de gravité moyenne et forte	22
4 Discussion	29
5 Conclusion	33

6 Bibliographie	34
Annexe 1 : Note de l'ANSM à l'attention de l'Anses	36
Annexe 2 : Description des classes de symptômes et signes cliniques associés à la consommation de protoxyde d'azote et rapportés aux CAP	38
Annexe 3: Définition des symptômes neurologiques et neuromusculaires	40

Synthèse

Le protoxyde d'azote, communément appelé « gaz hilarant » ou « proto », de formule N_2O , est utilisé dans le champ médical, en mélange équimolaire avec de l'oxygène, pour son action analgésiante. Il est aussi utilisé comme gaz propulseur d'aérosols ou dans des cartouches pour crème chantilly.

L'inhalation à des fins récréatives du protoxyde d'azote contenu dans ces cartouches s'est rapidement répandue, en particulier chez les jeunes, du fait de son effet euphorisant. Si cet usage récréatif est connu depuis longtemps, il prend de l'ampleur depuis 2018. Cette augmentation de la consommation a été relayée par la presse ces derniers mois, notamment du fait d'effets indésirables graves alors que les utilisateurs l'associent à un effet transitoire et bénin. Devant cette augmentation, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a souhaité mettre à jour l'enquête d'addictovigilance menée par les Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) concernant le protoxyde d'azote et a sollicité l'Anses afin de compléter les données du réseau d'addictovigilance par celles du réseau des Centres antipoison (CAP).

L'étude de toxicovigilance a ainsi analysé les cas enregistrés par les CAP entre le 1^{er} janvier 2017 et le 31 décembre 2019, exposés à l'un des 49 agents référencés dans la base nationale de produits et compositions (BNPC) des CAP (médicaments, cartouches pour siphon à chantilly ou tout autre conditionnement contenant du protoxyde d'azote).

Soixante-six cas ont été enregistrés par les CAP durant la période d'étude, dont 46 pour l'année 2019, mettant bien en évidence l'augmentation des pratiques liées à l'inhalation du protoxyde d'azote. Il s'agissait d'usagers jeunes, d'âge médian de 21 ans. Les régions Hauts-de-France (majoritairement le département du Nord) et Île-de-France étaient les plus concernées avec chacune un quart des cas. Le protoxyde d'azote était consommé très majoritairement sous forme de cartouches pour siphon à chantilly, dans un contexte majoritairement festif, notamment en soirée étudiante, mais également dans un cadre privé à domicile, en association ou non à d'autres substances psychoactives (alcool et/ ou drogues pour 30% des cas). Les fréquences de consommation sont très variables avec une grande hétérogénéité des quantités consommées, allant de quelques cartouches consommées de façon ponctuelle lors d'une soirée à plusieurs centaines de cartouches par jour parfois depuis plusieurs mois.

Sur les 66 cas recensés, 59 étaient symptomatiques. Les atteintes neurologiques et neuromusculaires étaient les plus fréquemment rapportées. Au moins un symptôme neurologique et neuromusculaire était signalé pour 42 cas (71,2%), tels que des signes moteurs ou sensitifs (paresthésies, tremblements des extrémités, douleurs musculaires). Quatre personnes rapportaient des symptômes évoquant une neuropathie périphérique suite à une inhalation chronique de protoxyde d'azote. La moitié des 42 cas souffraient au moins d'un symptôme de type céphalées/vertiges/troubles de l'équilibre. Plus rarement des troubles de la conscience (7,1%) et du langage (2,4%) étaient rapportés. Les autres classes de symptômes les plus fréquemment rencontrés étaient des signes généraux (22,0%), digestifs (20,3%) ou encore cardio-vasculaires (15,3%). Parmi les 59 cas ayant présenté des symptômes, 40 étaient de gravité faible, 14 de gravité moyenne et 5 de gravité forte. Parmi ceux-ci, deux d'entre eux présentaient des symptômes neurologiques, un avait fait un arrêt cardio-respiratoire avec découverte d'une pathologie cardiaque lors de son hospitalisation. Les symptômes des cas les plus graves étaient liés à une prise concomitante de substances psychoactives en plus du protoxyde d'azote.

Au vu des constats de cette étude, il apparaît impératif de prévenir l'inhalation à visée récréative de protoxyde d'azote. Des actions réglementaires mériteraient d'être discutées telles que l'interdiction de vente aux particuliers, un étiquetage spécifique, la possibilité de substituts pour les cartouches accessibles en vente libre. La communication et la diffusion d'informations sur les risques parfois graves, avec des atteintes neurologiques persistantes malgré l'arrêt de la consommation, doivent être impérativement renforcées, auprès des professionnels de santé mais aussi en exploitant les réseaux permettant de cibler les jeunes consommateurs persuadés, à tort, de l'innocuité de ce gaz.

Sigles et abréviations

ANSM	Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé
APEAS	Association Accompagner – Prévenir – Éduquer – Agir – Sauver
ARS	Agence régionale de santé
ATCD	Antécédents
BAMA	British Aerosol Manufacturers' Association
BNCI	Base nationale des cas d'intoxication
BNPC	Base nationale des produits et compositions
CAP	Centre antipoison
CCTV	Comité de coordination de toxicovigilance
CEIP-A	Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et l'addictovigilance
CFA	Comité français des aérosols
CRPV	Centre régional de pharmacovigilance
CSP	Comité scientifique permanent
DGCCRF	Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes
DGPR	Direction générale de la prévention des risques
DGS	Direction générale de la santé
FEA	Fédération européenne des aérosols
ODFT	Office français des drogues et des toxicomanies
Mildeca	Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie
PGR	Plan de gestion des risques
PSS	Poisoning Severity Score
RTU	Réponse téléphonique à l'urgence toxicologique
SGT	Score de gravité en toxicovigilance
Sicap	Système d'information commun des centres antipoison

Liste des tableaux

Tableau 1: Formes de protoxyde d'azote utilisées dans les cas rapportés aux CAP (source : Sicap).....	18
Tableau 2 : Informations sur la consommation de protoxyde d'azote dans les cas rapportés aux CAP (source : Sicap).....	18
Tableau 3 : Produits consommés dans les cas d'exposition au protoxyde d'azote rapportés aux CAP (source : Sicap).....	19
Tableau 4 : Détail des symptômes neurologiques et neuromusculaires (source : Sicap)	21
Tableau 5 : Détail des cas de gravité moyenne (n=14) après consommation de protoxyde d'azote (source : Sicap).....	23
Tableau 6: Détail des cas de gravité forte (n=5) après consommation de protoxyde d'azote (source : Sicap)	27

Liste des figures

Figure 1 : Répartition par âge et sexe des cas d'exposition rapportés aux CAP entre le 01/01/2017 et le 31/12/2019 (source : Sicap).....	16
Figure 2 : Répartition des cas d'exposition au protoxyde d'azote par année (source : Sicap)	16
Figure 3 : Répartition régionale des cas d'exposition au protoxyde d'azote rapportés aux CAP (source : Sicap)	17
Figure 4 : Répartition départementale des cas d'exposition au protoxyde d'azote rapportés aux CAP (source : Sicap).....	17
Figure 5 : Lieux de consommation du protoxyde d'azote (source : Sicap)	20
Figure 6 : Pourcentage de personnes, parmi les 59 exposées, ayant présenté au moins un symptôme de la classe (source : Sicap).....	21

1 Contexte, objectifs et modalités de réalisation des travaux

1.1 Contexte

Le protoxyde d'azote, communément appelé « gaz hilarant » ou « proto », de formule N_2O , est un gaz comburant, incolore, d'odeur et de saveur légèrement sucrées. Il est utilisé dans le champ médical, en mélange équimolaire avec de l'oxygène pour son action analgésiante, par exemple pour la réalisation de gestes médicaux douloureux. Il est aussi utilisé comme gaz propulseur dans les aérosols prêts à l'emploi, comme agent comburant dans l'industrie (notamment dans l'aviation, l'automobile). C'est son usage comme gaz propulseur dans des siphons permettant de fabriquer sa propre crème chantilly, avec la commercialisation de recharges de cartouches de gaz vendues en magasin et en grande quantité sur internet qui a permis son accès au grand public. En effet, il est possible de se procurer sur internet les *crackers* permettant l'inhalation de ce gaz sous pression depuis les cartouches directement vers des ballons de baudruche. De plus, de nouvelles formes de protoxyde d'azote, conditionné dans des bonbonnes de très grande capacité, pouvant contenir l'équivalent d'une centaine de cartouches, ont fait récemment leur apparition sur le marché pour un usage festif.

La pratique de l'inhalation du protoxyde d'azote contenu dans ces cartouches à des fins récréatives, s'est rapidement répandue, en particulier chez les jeunes, du fait de son effet euphorisant. Il n'est plus rare de voir ces cartouches métalliques vides joncher la voie publique. Cet usage récréatif est connu depuis longtemps (de Haro, 2007) mais prend de l'ampleur depuis 2018 et a été fortement relayé par la presse ces derniers mois, notamment du fait d'effets indésirables graves.

Dès 2017, le dispositif Tendances récentes et nouvelles drogues (TREND) de l'Office français des drogues et des toxicomanies (OFDT) rapportait l'expansion des pratiques d'usage détourné de protoxyde d'azote et l'accroissement de la visibilité de ce phénomène dans l'espace public alors que le produit était auparavant cantonné à l'espace festif (OFDT, 2018).

Une étude a été réalisée par le Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et l'addictovigilance (CEIP-A) de Bordeaux entre 2015 et 2017 auprès de plus de 10 000 étudiants de l'enseignement supérieur, âgés en moyenne de 21 ans et inclus dans la cohorte i-Share (Perino *et al.*, 2018). Elle révélait que le protoxyde d'azote était la deuxième substance la plus consommée après le cannabis : 24,1 % des personnes interrogées en avaient consommé au cours de leur vie, 13,5 % étaient des consommateurs actuels. Cette augmentation est confirmée par l'étude COSYS réalisée sur plus de 78 000 étudiants (âge moyen 21 ans) entre 2017 et 2018 montrant une prévalence d'usage à la hausse chez les hommes et les femmes (CEIP-A de Paris, 2019).

Cette évolution des pratiques s'accompagne d'une augmentation du nombre de signalements d'effets sanitaires graves rapportés à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) *via* le réseau des CEIP-A. Pour la période 2016-2017, 11 cas de consommation de protoxyde d'azote avec des conséquences graves sur la santé étaient rapportés aux CEIP-A notamment une perte de connaissance d'origine asphyxique, une crise d'asthme dont un décès par œdème pulmonaire massif (ANSM, 2018). Un cas d'atteinte neurologique (myélite cervicale aiguë) était signalé en 2018, chez un jeune homme de 24 ans usager occasionnel devenu consommateur quotidien. Au début de l'année 2019, 25 signalements d'effets sanitaires sévères ont ainsi été notifiés aux CEIP-A, dont dix avec des séquelles neurologiques (paralysie des membres inférieurs, inflammation de la moelle épinière, diminution de la force musculaire des membres) pour certains cas, huit provenant de la région Hauts-de-France. Les données mécanistiques s'orientent vers une carence en vitamine B12 provoquée par le protoxyde d'azote, à l'origine d'anémie et de troubles neurologiques.

Devant cette augmentation, le signalement de plusieurs cas marquants et de cas graves récemment rapportés, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a souhaité mettre à jour l'enquête d'addictovigilance menée par les CEIP concernant le protoxyde d'azote. Ainsi, l'ANSM a sollicité l'Anses afin de compléter les données du réseau d'addictovigilance avec celles du réseau des Centres antipoison (CAP).

1.2 Objectifs

L'objectif était de décrire les cas d'exposition au protoxyde d'azote (médicaments, cartouches pour siphon à chantilly ou tout autre conditionnement contenant du protoxyde d'azote) dans le cadre d'une consommation récréative, sur une période allant du 1^{er} janvier 2017 au 31 décembre 2019.

1.3 Modalités de réalisation des travaux : moyens mis en œuvre et organisation

L'étude a été confiée à un expert rapporteur du groupe de travail « Vigilance des produits chimiques » de l'Anses, de décembre 2019 à juin 2020 et validé par le GT en date du 16 juin 2020.

Des points d'avancement ont été présentés au Comité scientifique permanent (CSP) d'interface avec le réseau de toxicovigilance de l'ANSM en janvier et mai 2020, ainsi qu'au CSP Psychotropes, Stupéfiants et Addictions en juin 2020. Un expert a été nommé relecteur du CSP d'interface avec le réseau de toxicovigilance de l'ANSM : ses commentaires ont été pris en compte.

Des échanges ont été tenus avec le CEIP de Nantes, centre rapporteur de l'enquête d'addictovigilance pour les années 2018 et 2019, en vue d'identifier les cas communs aux deux études.

1.4 Prévention des risques de conflit d'intérêts

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'étude.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'agence (www.anses.fr).

2 Matériel et méthodes

2.1 Période de l'étude

Il s'agissait d'une étude rétrospective des cas d'exposition au protoxyde d'azote dans un usage récréatif rapportés au réseau des CAP. L'analyse des cas d'exposition a été réalisée pour la période du 1^{er} janvier 2017 au 31 décembre 2019.

2.2 Sources de données

2.2.1 Base des agents

Les agents (mélanges, substances/ingrédients, classes d'agents etc.) ont été recherchés dans la base nationale des produits et compositions (BNPC), thésaurus des agents ayant motivé une téléconsultation et/ou ceux faisant l'objet d'une obligation réglementaire de déclaration de composition.

Les agents de la BNPC sont référencés dans des classes d'agents déterminées par une hiérarchie principale d'usage : <https://bnpc.antipoison.fr/h1.php>.

2.2.2 Base des cas

Les cas sont issus de la base nationale des cas d'intoxication (BNCI) du système d'information commun des CAP¹ (SICAP), qui centralise les cas d'exposition collectés par les CAP français au cours de leur mission de réponse téléphonique à l'urgence toxicologique (RTU). Ils peuvent également correspondre à des cas hors-RTU², notamment ceux signalés au CAP en dehors de toute demande de conseil médical ou signalés *via* le portail des signalements³.

Dossier : chaque appel reçu par un CAP est enregistré dans un dossier médical, lui-même colligé dans la BNCI du SICAP. Chaque dossier correspond à une exposition donnée pour laquelle le CAP a été consulté, que cette exposition concerne une ou plusieurs personnes. Un dossier symptomatique comporte au moins un cas symptomatique.

Cas groupés : au moins deux cas liés à la même exposition rapportés dans un dossier.

Cas individuel : cas unique rapporté dans un dossier.

¹ A noter que le Sicap a changé de version le 30 septembre 2019 pour évoluer vers le Sicap V6. Une extraction des cas a été effectuée sur chacune des bases coexistantes avant reprise d'historique :

- du 1^{er} janvier 2017 au 30 septembre 2019 exclus : extraction à partir du Sicap V5 ;
- du 30 septembre 2019 inclus au 31 décembre 2019 : extraction à partir du Sicap V6.

² Un cas hors RTU est un cas d'exposition pour lequel le CAP a reçu la notification d'un dossier d'exposition ou a recherché spécifiquement des dossiers d'exposition dans le cadre d'une démarche proactive, mais sans être appelé dans le cadre d'une consultation de toxicologie médicale.

³ https://signalement.social-sante.gouv.fr/psig_ihm_utilisateurs/index.html#/accueil

2.3 Sélection des agents

Les agents retenus correspondaient à tout produit pouvant contenir du protoxyde d'azote tels que des médicaments (protoxyde d'azote seul ou en association avec l'oxygène), cartouches pour siphon à chantilly ou tout autre conditionnement contenant du protoxyde d'azote (bonbonnes de très grande capacité par exemple) référencés en BNPC.

2.4 Définition et critère de sélection des cas d'intérêt

Les cas d'intérêt correspondaient aux cas exposés à un agent de l'étude, symptomatiques ou non, dans un contexte de consommation récréative ou de toxicomanie/addiction, toute gravité clinique et voie d'exposition confondues. Ont été exclus les cas d'imputabilité nulle ainsi que les cas de circonstance autre, après lecture de tous les dossiers médicaux.

Pour identifier des cas supplémentaires dont le codage « agent » n'aurait pas été suffisamment explicite, une recherche par mots-clés a également été réalisée à partir du champ « commentaire » des dossiers médicaux. Cette recherche a porté sur les mots-clés suivants : « cartouche », « hilarant », « protoxyde » et « chantilly » pour le Sicap V5 et V6. Le mot « siphon » a été recherché uniquement dans le Sicap V6 : en effet, dans le temps imparti pour la réalisation de cette étude, il n'a pas été possible de relire le trop grand volume de dossiers extraits du Sicap V5 avec ce mot-clé, renvoyant à la circonstance d'exposition « siphonage ».

2.5 Méthodes d'évaluation des cas d'exposition

2.5.1 Imputabilité

L'imputabilité est établie pour les cas symptomatiques selon la méthode d'imputabilité en toxicovigilance (CAPTV, 2015). Elle indique la force du lien causal entre une exposition à un agent et la survenue d'un symptôme, d'un syndrome ou d'une maladie. Elle comporte 5 niveaux :

- Imputabilité très probable [I₄],
- Imputabilité probable [I₃],
- Imputabilité possible [I₂],
- Imputabilité non exclue [I₁],
- Imputabilité nulle [I₀].

Le toxicologue qui prend en charge le cas évalue l'imputabilité et la code dans le dossier pour chaque agent identifié.

Dans le cadre de cette étude et pour les cas de gravité moyenne ou forte, l'imputabilité à l'agent (protoxyde d'azote) a été réévaluée et recodée si nécessaire par l'expert rapporteur.

2.5.2 Gravité

La gravité est évaluée selon la méthode d'évaluation du score de gravité en toxicovigilance (SGT), adaptée du « Poisoning Severity Score (PSS) » pour les intoxications aiguës (Persson *et al.*, 1998). Elle comporte 5 niveaux :

- Gravité nulle SGT 0 : absence de symptôme,
- Gravité faible SGT 1 : symptômes bénins,

- Gravité moyenne SGT 2 : symptômes de gravité moyenne,
- Gravité forte SGT 3 : symptômes de gravité forte,
- Décès SGT 4.

Le toxicologue qui prend en charge le cas évalue la gravité et la code dans le dossier : c'est la gravité estimée.

Un « calculateur de gravité » a également été élaboré par le groupe de travail « Méthodes » du CCTV, permettant son calcul *a posteriori* de la prise en charge du cas, à partir des symptômes et résultats d'examens paracliniques codés dans le dossier médical : c'est la gravité calculée. Ainsi, pour chaque dossier, la gravité est calculée de façon reproductible et standardisée.

Une attention particulière a été portée aux cas de gravité moyenne (SGT 2) et forte (SGT 3), qui ont été sélectionnés à partir de la gravité estimée dans les dossiers d'une part, et à l'aide du calculateur de gravité d'autre part. Chaque cas de gravité moyenne ou forte sélectionné à partir d'une ou des deux méthodes a été relu et réévalué par l'expert rapporteur pour cette étude.

2.5.3 Plan d'analyse

A partir des choix méthodologiques précédemment présentés, le plan d'analyse ci-dessous a été suivi afin de décrire les cas d'intérêt.

- Description des agents d'exposition ;
- Répartition par âge et par sexe ;
- Répartition temporelle par année avec application d'un test du χ^2 ;
- Répartition géographique départementale et régionale ;
- Détail sur les circonstances d'exposition ;
- Description de la symptomatologie avec un focus sur les symptômes neurologiques et neuromusculaires ;
- Description détaillée des cas de gravité moyenne ou forte.

3 Résultats

3.1 Description des agents

L'extraction a permis d'identifier 49 agents contenant du protoxyde d'azote et qui étaient associés à des cas d'exposition. Il s'agissait de :

- 1 agent de type substance : oxyde de diazote ;
- 3 agents de type classe d'agents : « Protoxyde d'azote - ATC N01AX13 », « Protoxyde d'azote en association ATC N01AX63 » et « Mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote » ;
- 13 agents de type classe médicament humain correspondant à du protoxyde d'azote médical ;
- 7 agents correspondant à des cartouches pour siphon à chantilly (contenance d'environ 0,25 dm³) ;
- 25 agents contenant du protoxyde d'azote en tant que gaz propulseur.

3.2 Description des cas

Au total, 82 dossiers (85 cas) exposés à l'un des agents précédemment cités entre le 1^{er} janvier 2017 et le 31 décembre 2019 ont été rapportés aux CAP.

Après relecture de l'ensemble des dossiers, 63 dossiers (66 cas) correspondaient à une exposition au protoxyde d'azote dans un contexte d'usage récréatif/toxicomanie/addiction. Les autres cas exclus dans la suite de l'analyse, correspondaient majoritairement à :

- Des expositions pour lesquelles le protoxyde d'azote était présent dans le produit en tant que gaz propulseur, dans le cadre d'une activité de bricolage ou de ménage ;
- Des expositions professionnelles en milieu médical, lors de la réalisation de soin, pour lesquels du protoxyde d'azote médical a été utilisé.

3.2.1 Age et sexe

Parmi les 66 personnes exposées au protoxyde d'azote, 39 étaient des hommes et 27 des femmes. Le sex-ratio H/F était de 1,4 indiquant une prépondérance masculine dans les cas enregistrés.

L'âge allait de 14 ans à 49 ans (un cas non renseigné). Les usagers étaient jeunes, l'âge médian était de 21 ans et 54,5% des cas avaient entre 20 et 25 ans.

La répartition en fonction de l'âge et du sexe est présentée dans la figure 1.

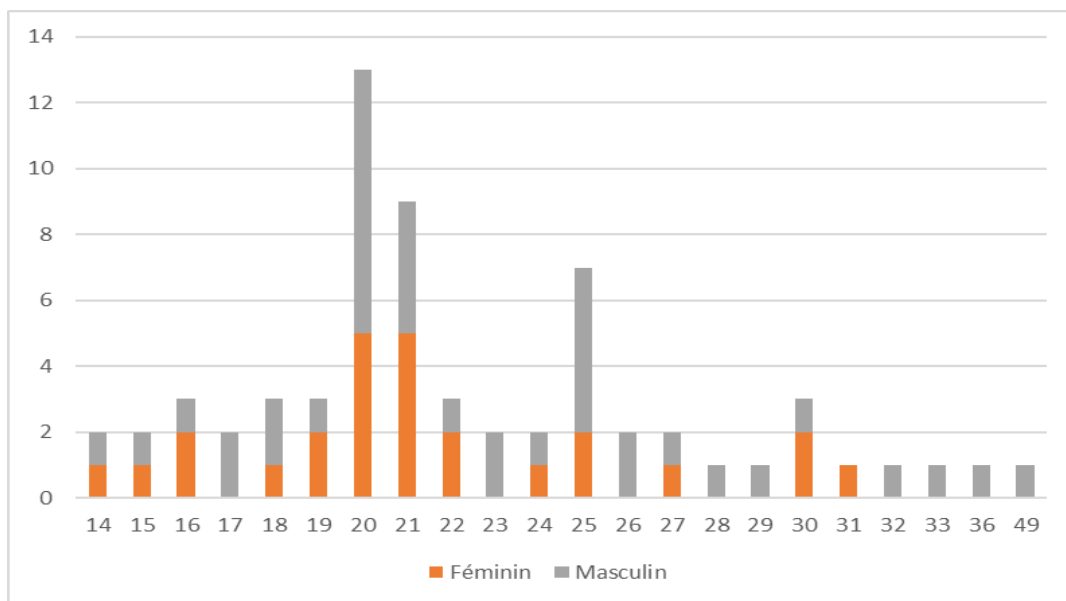


Figure 1 : Répartition par âge et sexe des cas d'exposition rapportés aux CAP entre le 01/01/2017 et le 31/12/2019 (source : Sicap)

3.2.2 Répartition temporelle

Comme l'indique la figure 2, les expositions avaient eu lieu très majoritairement en 2019, dernière année de l'étude, avec 46 cas contre 10 cas respectivement pour les années 2017 et 2018, démontrant un phénomène d'augmentation marquée (test du χ^2 : $p < 3.10^{-9}$).

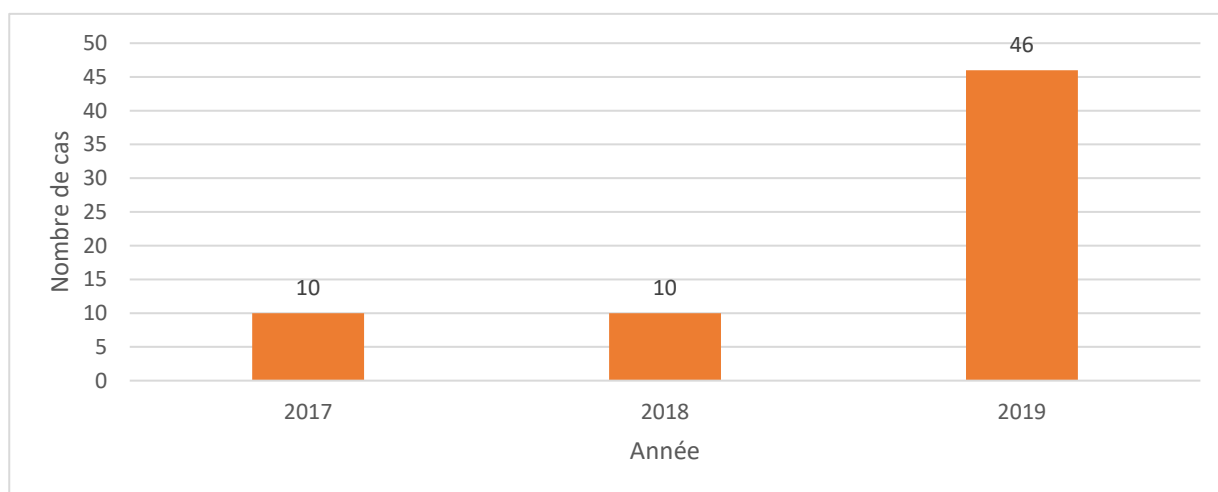


Figure 2 : Répartition des cas d'exposition au protoxyde d'azote par année (source : Sicap)

3.2.3 Répartition géographique

Les régions Hauts-de-France (majoritairement le département du Nord) et Île-de-France étaient les plus concernées avec chacune un quart des cas (elles ne représentent que 18% et 9% de la population française respectivement). En troisième position venait l'Occitanie avec 13,6% des cas, pour une part de 8% de la population française (cf. figure 3 et 4).

Deux dossiers provenant de la Principauté de Monaco, où il n'existe pas de CAP et qui par convention consulte le CAP de Marseille, n'ont pas été pris en compte dans l'étude de la répartition géographique.

- Répartition par région

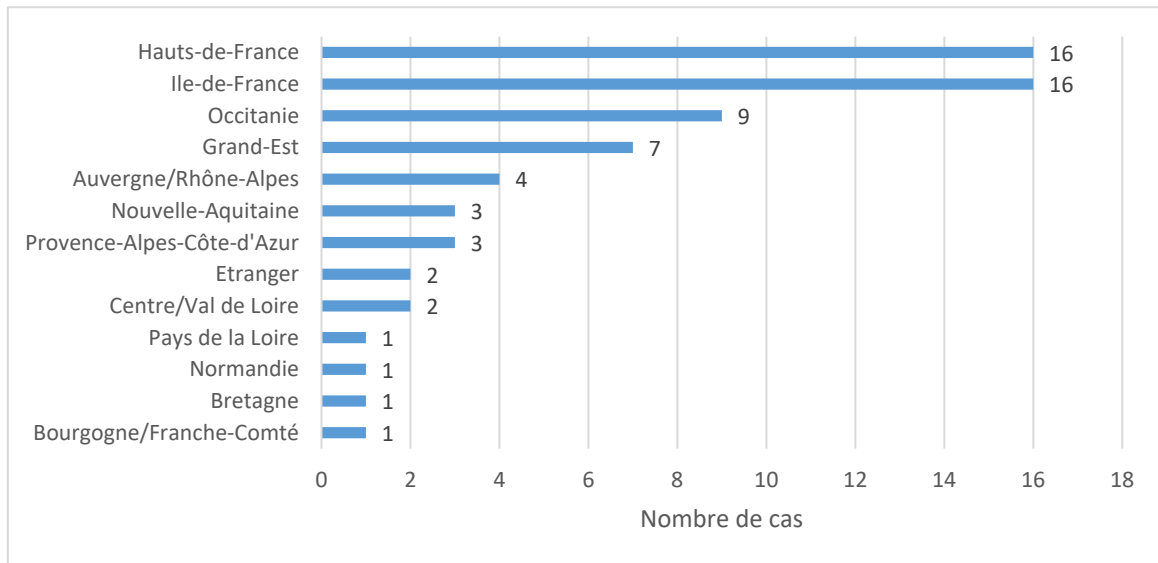


Figure 3 : Répartition régionale des cas d'exposition au protoxyde d'azote rapportés aux CAP (source : Sicap)

- Répartition par département

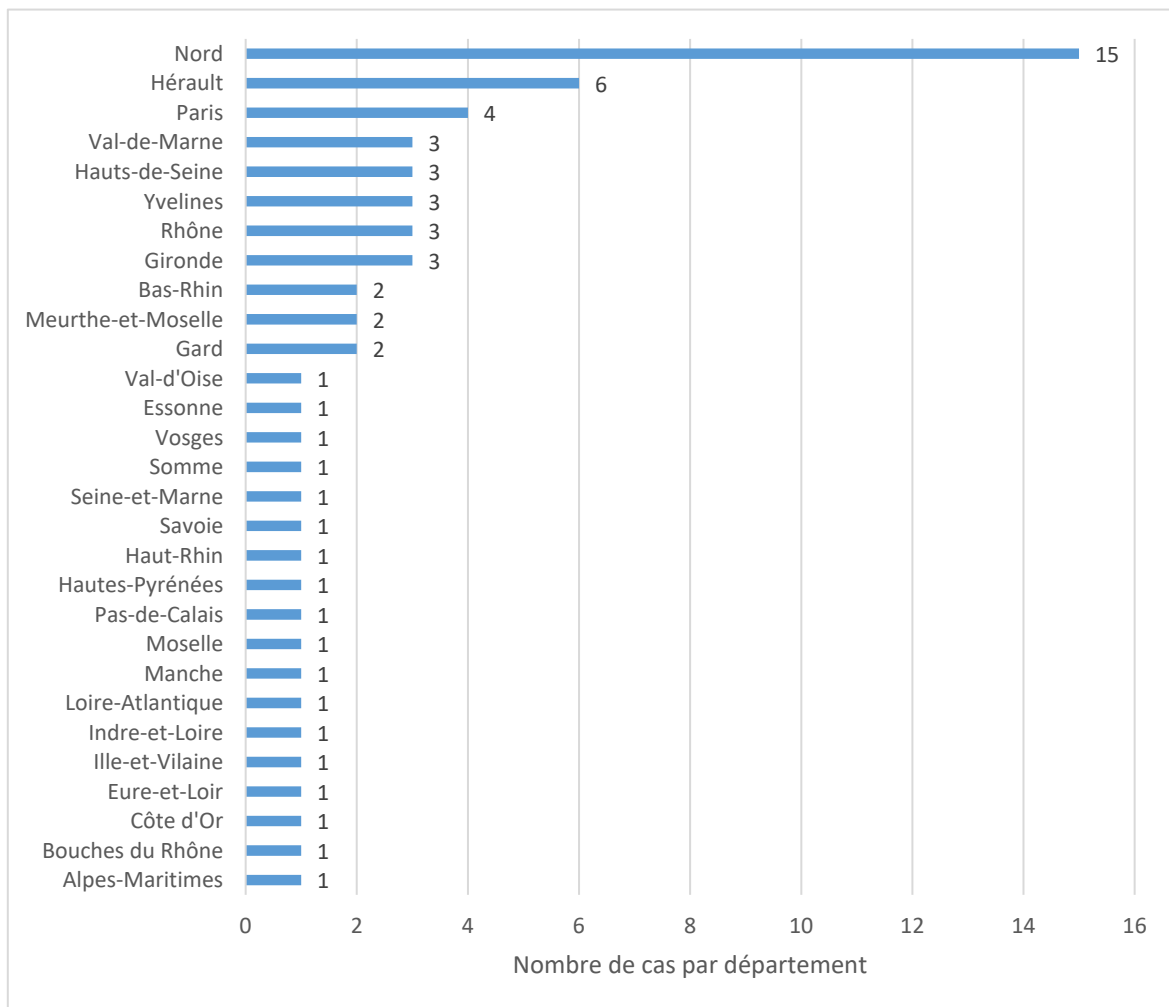


Figure 4 : Répartition départementale des cas d'exposition au protoxyde d'azote rapportés aux CAP (source : Sicap)

3.2.4 Circonstances d'exposition

Lorsqu'il était renseigné, soit seulement pour 57,6% des cas, le type de protoxyde d'azote consommé était presque exclusivement du protoxyde d'azote contenu dans des cartouches/capsules à usage alimentaire, disponibles en vente libre, et inhalé *via* des ballons. Deux personnes avaient inhalé le protoxyde d'azote *via* une bonbonne de très grande capacité, contenant l'équivalent d'une centaine de cartouches, et une autre du protoxyde d'azote médical.

Tableau 1: Formes de protoxyde d'azote utilisées dans les cas rapportés aux CAP (source : Sicap)

Forme de protoxyde d'azote	N	%
CARTOUCHES CREME CHANTILLY	35	53,0
PROTOXYDE D'AZOTE / OXYDE DE DIAZOTE	28	42,4
BONBONNE DE PROTOXYDE D'AZOTE	2	3,0
KALINOX 50 % / 50 % GAZ MEDICAL COMPRIME	1	1,6

La durée et l'ancienneté de consommation telles que déclarées aux CAP étaient très variables. Elles allaient d'une consommation ponctuelle lors d'une soirée à une consommation depuis plusieurs mois. De même, les quantités prises déclarées variaient de quelques cartouches en une soirée à des déclarations de plusieurs centaines par jour pour d'autres, avec une grande hétérogénéité des quantités totales et des difficultés pour confirmer les doses réellement inhalées.

Tableau 2 : Informations sur la consommation de protoxyde d'azote dans les cas rapportés aux CAP (source : Sicap)

Cas	Quantité totale consommée au moment de l'appel au CAP	Intervalle de temps	Chronicité de consommation déclarée par l'appelant au CAP
1	10 à 20 ballons	Sur 2 jours	Pas d'information
2	2 cartouches	En 1 soirée	Pas d'information
3	4 cartouches	En 1 soirée	Pas d'information
4	1 cartouche	En 1 soirée	Pas d'information
5	80 cartouches	Sur 2 jours	Pas d'information
6	30 capsules	En 24 heures	Consommation 3 à 4 fois par mois de protoxyde d'azote
7	500 cartouches	En 24 heures	Depuis 5 jours
8	1 cartouche	En 1 soirée	Pas d'information
9	40 cartouches	Inconnu	Pas d'information
10	Inconnue	Sur 2 jours	Pas d'information
11	70 cartouches	En 1 soirée	Depuis 6 mois consomme 300 à 400 cartouches par jour
12	Inconnue	Inconnu	Depuis 2 mois consomme 150 cartouches par jour
13	300 cartouches	En 3 heures	Pas d'information
14	30 à 40 cartouches	Sur 2 jours	Pas d'information
15	40 cartouches	En 1 soirée	Pas d'information
16	150 ballons	Inconnu	Pas d'information

Cas	Quantité totale consommée au moment de l'appel au CAP	Intervalle de temps	Chronicité de consommation déclarée par l'appelant au CAP
17	Inconnue	Sur 3 jours	Pas d'information
18	100 cartouches	En 2 heures	Pas d'information
19	60 cartouches	En 6 heures	Pas d'information
20	9 cartouches	Sur 3 jours	Consommation répétée une dizaine de fois dans l'année à raison de 3-4 cartouches par soirée
21	1 cartouche	En 1 soirée	Pas d'information
22	400 cartouches	Inconnu	360 cartouches le mois dernier
23	600 cartouches	Sur 3 jours	Pas d'information
24	12 cartouches	En 24 heures	Pas d'information
25	2 à 3 cartouches	Inconnu	Pas d'information
26	60 cartouches	En 1 soirée	Pas d'information
27	2 cartouches	En 1 soirée	Pas d'information
28	50 cartouches	En 24 heures	Depuis plusieurs mois
29	75 cartouches	En 24 heures	Pendant une semaine
30	30 cartouches	En 24 heures	Pas d'information
31	10 cartouches	En 24 heures	Depuis plusieurs semaines
32	40 cartouches	En 24 heures	Depuis 1 mois
33	20 cartouches	En 1 soirée	Pas d'information
34	5 cartouches	En 24 heures	Depuis 3 mois
35	250 cartouches	En 24 heures	300 cartouches la veille
36	250 cartouches	En 24 heures	300 cartouches la veille
37	600 cartouches	Sur 2 jours	Pas d'information
38	25 à 30 cartouches	Par semaine	Durant 1 an

Une majorité des personnes (69,7%) avait déclaré n'avoir consommé que du protoxyde d'azote. En revanche, 30,3% d'entre elles avaient déclaré avoir aussi consommé d'autres substances psychoactives, en plus du protoxyde d'azote. Il s'agissait d'alcool pour 22,7% des cas, de drogue (cannabis ou cocaïne) pour 9,1% des cas et de Poppers pour 3,0% des cas, certains usagers ayant pu consommer plusieurs substances psychoactives en même temps.

Tableau 3 : Produits consommés dans les cas d'exposition au protoxyde d'azote rapportés aux CAP (source : Sicap)

Agents	N*	%
PROTOXYDE D'AZOTE	66	100
ALCOOL associé au protoxyde d'azote	15	22,7
DROGUE (Cannabis, cocaïne, MDMA) associée au protoxyde d'azote	6	9,1
POPPERS associés au protoxyde d'azote	2	3,0
HELIUM associé au protoxyde d'azote	1	1,5

Enfin, dans 47,0% des cas, l'inhalation de protoxyde d'azote avait eu lieu au domicile de la personne ou de son entourage. Dans 16,7%, celle-ci avait eu lieu lors d'une soirée sans précision exacte ; dans 13,6%, en boîte de nuit/bar et dans 6,1% lors d'un week-end d'intégration étudiant (cf. figure 5).

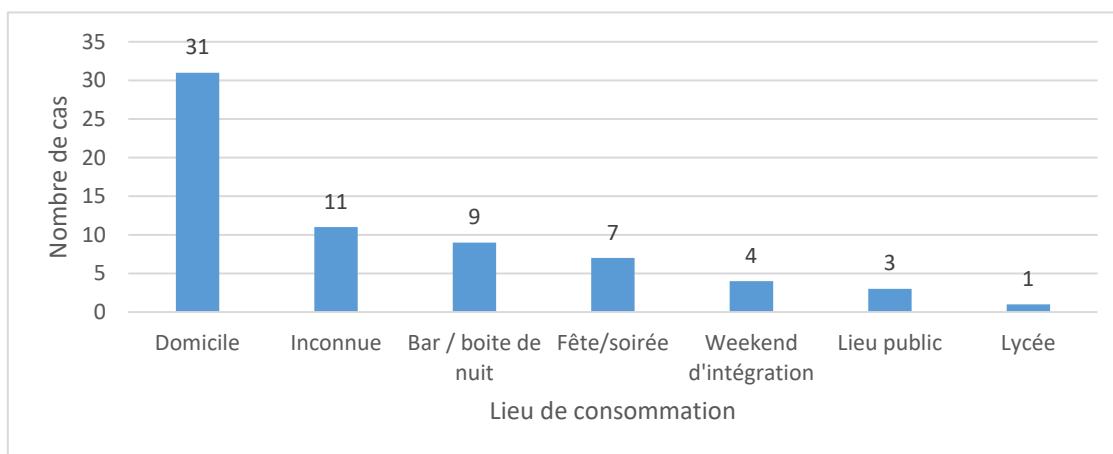


Figure 5 : Lieux de consommation du protoxyde d'azote (source : Sicap)

3.2.5 Description des symptômes

Parmi les 66 cas retenus, 59 (89,4%) présentaient des symptômes indésirables suite à l'inhalation de protoxyde d'azote. Les évolutions de ces cas étaient rarement renseignées.

Les symptômes listés ci-dessous correspondaient aux symptômes rapportés dans les dossiers, allégués par l'appelant au moment de la prise en charge du cas par le CAP. Le total du nombre de cas et de pourcentages correspondants dépasse respectivement 59 et 100 %, dans la mesure où certaines personnes présentaient plusieurs symptômes de la même classe et de classes différentes.

Les atteintes neurologiques et neuromusculaires étaient les plus fréquentes. En effet, au moins un symptôme neurologique et neuromusculaire était signalé pour 42 cas (71,2%). Les autres classes de symptômes les plus fréquemment rencontrés étaient des signes généraux (asthénie, malaise, hyperthermie) pour 22,0% des cas, digestifs pour 20,3% des cas ou encore cardio-vasculaires pour 15,3% des cas (figure 6).

L'ensemble des signes cliniques et symptômes toutes voies d'exposition confondues est présenté en Annexe 2. Les définitions de l'ensemble des symptômes sont fournies en Annexe 3.

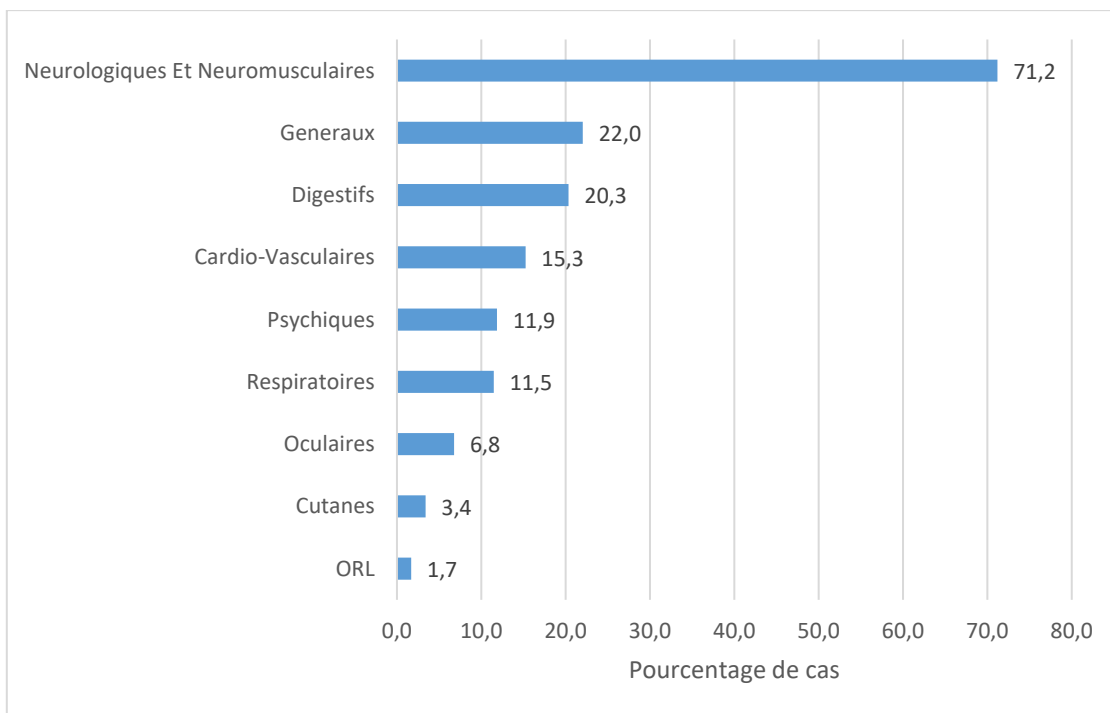


Figure 6 : Pourcentage de personnes, parmi les 59 exposées, ayant présenté au moins un symptôme de la classe (source : Sicap)

Parmi les 42 cas déclarant des signes neurologiques ou neuromusculaires, 73,8% présentaient au moins un signe moteur ou sensitif tels que des paresthésies, des tremblements des extrémités ou des douleurs musculaires. Quatre personnes rapportaient des symptômes évoquant une neuropathie périphérique suite à une inhalation chronique de protoxyde d'azote (cf. tableau 4). La moitié des 42 cas souffraient au moins d'un symptôme de type céphalées/vertiges/troubles de l'équilibre. Plus rarement des troubles de la conscience (7,1% des cas) et du langage (2,4% des cas) étaient rapportés.

Tableau 4 : Détail des symptômes neurologiques et neuromusculaires (source : Sicap)

Symptômes neurologiques et neuromusculaires	Nombre de cas ayant présenté au moins un des symptômes	%
Signes moteurs et sensitifs Paresthésies / Fasciculations / Neuropathie périphérique / Myoclonies / Hyperesthésie / Hypotonie / Mouvements anormaux / Tremblements des extrémités / Tremblements généralisés / Douleurs musculaires / Myélopathie / Convulsions généralisées / Hypoesthésie / Algies neuromusculaires / Myopathie	31	73,8
Céphalées / Vertiges / Trouble de l'équilibre / Ataxie	21	50,0
Trouble de conscience non précisé / Coma	3	7,1
Aphasie et troubles du langage	1	2,4

3.2.6 Description des cas de gravité moyenne et forte

Parmi les 59 cas ayant présenté des symptômes indésirables, 40 étaient de gravité faible, 14 de gravité moyenne (cf. tableau 5) et 5 de gravité forte (cf. tableau 6).

Parmi les 5 cas de gravité forte, quatre avaient inhalé du protoxyde d'azote sous forme de cartouches pour siphon à chantilly.

Pour trois cas de gravité forte, les symptômes étaient liés à un épisode de consommation avec prise concomitante d'une ou plusieurs substances psychoactives (alcool associé ou non à de la drogue), lors d'une soirée. Une personne avait fait un arrêt cardio-respiratoire avec découverte d'une pathologie cardiaque lors de son hospitalisation. Les deux autres avaient présenté des épisodes de convulsions, avec pour l'un, un coma et des myoclonies⁴.

Les deux autres cas de gravité forte avaient une consommation chronique de protoxyde d'azote, de l'ordre d'une dizaine de cartouches par jour pour l'un et d'une quarantaine de cartouches par jour pour l'autre, au domicile et sans prise d'autre substance psychoactive. Tous deux présentaient des symptômes neurologiques.

⁴ Contraction musculaire rapide, involontaire de faible amplitude

Tableau 5 : Détail des cas de gravité moyenne (n=14) après consommation de protoxyde d'azote (source : Sicap)

N°	Sexe Age	Forme consommée	Quantité consommé	Autres produits consommés déclarés	Lieu de consommation	Symptômes	Imputabilité évaluée	Commentaires
1	28 M	Pas de précision sur la forme	Inconnue	Alcool	Fête/soirée	Aphasie et troubles du langage Confusion mentale Douleur digestive Tremblement des extrémités Hyperthermie entre 38°C et 41°C Troubles caractériels et du comportement	Non exclue/douteux	Patient pris en charge aux urgences pour troubles du comportement, confusion et propos incohérents. Il aurait lors d'une soirée, inhalé du protoxyde d'azote et consommé de l'alcool. A son admission il présente de la fièvre, des douleurs abdominales, une hypersalivation, des spasmes musculaires, un tremblement des extrémités, des difficultés d'élocution et un trouble de comportement. Les analyses toxicologiques n'ont pas montré d'autres prises de toxiques. Une pathologie psychiatrique évoquée devant les propos incohérents et des épisodes similaires de troubles du comportement rapportés par la famille. Evolution vers la guérison.
2	25 M	Gaz médical	Inconnue		Fête/soirée	Fasciculations Myoclonies	Probable	Patient présentant des épisodes évoluant par crises comprenant des mouvements anormaux des yeux, une contracture des muscles, une mydriase et des myoclonies à son admission aux urgences suite à une inhalation festive de gaz médical. Evolution vers la guérison.
3	21 M	Protoxyde d'azote sous forme de cartouches pour crème chantilly	30 cartouches pour siphon à chantilly en 24h En consomme généralement 3 à 4 fois par mois		Inconnu	Céphalées Hallucinations Diminution de l'acuité visuelle Neuropathie périphérique	Probable	Patient admis aux urgences suite à une consommation de protoxyde d'azote durant le week-end. Il présente à son admission des paresthésies diffuses, des céphalées, des vertiges, des hallucinations. Les céphalées, vertiges et troubles de l'équilibre ont persisté pendant environ une semaine. Evolution vers la guérison.
4	16 F	Protoxyde d'azote sous forme de cartouches pour crème chantilly	Inconnue		Inconnu	Hyperesthésie Trouble de l'équilibre Paresthésies	Possible	Consultation de la patiente suite à l'inhalation de protoxyde d'azote. Elle présente des sensations de fourmillements avec paresthésies des 4 membres ainsi que des décharges électriques dans la nuque de même qu'une difficulté à marcher et une pâleur cutanée. Evolution inconnue.

N°	Sexe Age	Forme consommée	Quantité consommé	Autres produits consommés déclarés	Lieu de consommation	Symptômes	Imputabilité évaluée	Commentaires
5	21 M	Pas de précision sur la forme	Inconnue mais notion de prise de protoxyde d'azote durant trois soirs consécutifs		Week-end d'intégration	Douleur cutanée	Possible	Consultation aux urgences du patient. Celui-ci a inhalé durant 3 soirs consécutifs, lors d'un week-end d'intégration du protoxyde d'azote sans prise d'alcool ou d'autres toxiques. A l'examen clinique, le patient présente une douleur diffuse après une stimulation normalement indolore sans autre signe neurologique (pas de syndrome méningé, pas de déficit moteur, pas de paresthésies). L'examen neurologique ne montre pas d'argument pour un accident vasculaire cérébral thalamique, ni d'argument pour une exploration en urgence pour évoquer une autre étiologie. Les symptômes ont régressé progressivement. Evolution vers la guérison.
6	23 M	Protoxyde d'azote sous forme de cartouches pour crème chantilly	30 à 40 cartouches pour siphon à chantilly depuis deux jours		Domicile	Acouphène Anxiété Céphalées Hallucinations Nausées Paresthésies Vomissements	Possible	Patient qui a inhalé du protoxyde pendant deux jours et qui présente une anxiété et des hallucinations persistantes depuis la veille. A consulté aux urgences. Evolution vers la guérison.
7	Inconnu F	Pas de précision sur la forme)	Inconnue		Domicile	Douleur abdominale Douleur musculaire Trouble de l'équilibre Nausées	Non exclue/ douteux	Patiente se plaignant de douleurs abdominales, de nausées, de troubles de la coordination et de l'équilibre suite à l'inhalation de protoxyde d'azote. La tomodynamométrie cérébrale réalisée n'a montré aucune anomalie. Evolution inconnue
8	29 M	Protoxyde d'azote sous forme de cartouches pour crème chantilly	Inhalation consécutives de 3 cartouches pour siphon à chantilly pendant 3 jours de suite. Prise répétée une dizaine de fois dans l'année		Boite de nuit	Trouble de la vision Myalgies Paresthésies Myélopathie	Possible	Apparition chez un patient de paresthésies au niveau du pied, 24 heures après l'inhalation de protoxyde d'azote, qui se sont propagées aux membres inférieurs et supérieurs. Le patient se plaint également de myalgies et de troubles de la vision. L'IRM médullaire réalisée à l'hôpital a retrouvé une lésion minime sans autre précision dans le dossier. L'IRM cérébrale est normale et la ponction lombaire a permis d'exclure une méningite. Le patient a reçu de la vitamine B12. Trois semaines après l'exposition, le patient présente toujours des paresthésies des jambes et des bras.

N°	Sexe Age	Forme consommée	Quantité consommé	Autres produits consommés déclarés	Lieu de consommation	Symptômes	Imputabilité évaluée	Commentaires
9	20 M	Protoxyde d'azote en bonbonne achetée sur internet	5 bouffées par jour depuis 3 mois		Domicile	Myopathie Neuropathie périphérique Trouble de l'équilibre	Probable	Patient sans antécédents ni traitement en cours. Consomme depuis 3 mois, 5 « shoot » en bonbonne achetée sur internet, sans plus de précision sur la fréquence de consommation. Il consulte son médecin généraliste pour une ataxie, une polyneuropathie, un steppage bilatéral (anomalie de la marche). Le bilan biologique montre des créatine phosphokinases (CPK) supérieures à trois fois la normale. La Vitamine B12 est diminuée. Il n'y a pas d'anémie, pas de syndrome inflammatoire. Le patient n'a pas eu d'IRM. Il a été mis sous vitamine B12 jusqu'à normalisation complète des signes cliniques. Trois mois plus tard le patient ne présente plus de signes et la vitamine B12 s'est normalisée.
10	21 F	Protoxyde d'azote sous forme de cartouches pour crème chantilly	Inhalation de 250 cartouches la veille en 24h et de 300 cartouches l'avant veille		Domicile	Algies neurologiques et neuromusculaires Dyspnée Hypotension artérielle Tachycardie Vertiges Perte de connaissance brève	Probable	Deux jeunes filles déclarent avoir consommé à elles seules l'avant-veille 600 cartouches de protoxyde d'azote et la veille 500 cartouches sur 24h. Elles se plaignent de vertiges, notion de malaise avec perte de connaissance, d'une légère dyspnée et de douleurs dorsales sans plus de précision dans le dossier. A l'examen clinique, elles présentent également une hypotension artérielle et une tachycardie.
11	21 F	Protoxyde d'azote sous forme de cartouches pour crème chantilly	Inhalation de 250 cartouches la veille en 24h et de 300 cartouches l'avant veille		Domicile	Algies neurologiques et neuromusculaires Dyspnée Hypotension artérielle Tachycardie Vertiges Perte de connaissance brève	Probable	Deux jeunes filles déclarent avoir consommé à elles seules l'avant-veille 600 cartouches de protoxyde d'azote et la veille 500 cartouches sur 24h. Elles se plaignent de vertiges, notion de malaise avec perte de connaissance, d'une légère dyspnée et de douleurs dorsales sans plus de précision dans le dossier. A l'examen clinique, elles présentent également une hypotension artérielle et une tachycardie.

N°	Sexe Age	Forme consommée	Quantité consommé	Autres produits consommés déclarés	Lieu de consommation	Symptômes	Imputabilité évaluée	Commentaires
12	36 M	Pas de précision sur la forme	Inconnue	MDMA Alcool	Boite de nuit	Fibrillation auriculaire	Non exclue/douteux	Le patient consomme dans un contexte festif en boîte de nuit un comprimé de MDMA, 4 verres d'alcool et du protoxyde d'azote puis décrit des palpitations avec sensation d'engourdissement du bras gauche, associés à une douleur thoracique très importante. L'examen cardiaque objective une fibrillation auriculaire à conduction rapide par pré excitation ventriculaire (syndrome de Wolff Parkinson White) symptomatique dans un contexte de consommation festive de MDMA, alcool et protoxyde d'azote. Le patient rentrera à domicile avec un traitement sans plus de précision dans le dossier.
13	49 M	Protoxyde d'azote sous forme de cartouches pour crème chantilly	Inhalation durant l'année de 25 à 30 ballons de protoxyde d'azote par semaine. Prise de 300 ballons sur 3 jours		Domicile	Neuropathie périphérique	Probable	Patient consommant dans l'année, 25 à 30 ballons de protoxyde d'azote. Il y a un mois, le patient a consommé près de 300 ballons sur 3 jours. Depuis celui-ci présente des paresthésies des extrémités : mains et pieds, très invalidantes Il présente une carence en vitamine B12. Son médecin généraliste indique que les symptômes évoluent depuis environ 2 mois. Le patient a stoppé sa consommation de protoxyde d'azote. La carence en vitamine B12, a été corrigée par son médecin traitant. Les paresthésies des extrémités avec perte de sensibilité ont régressé mais d'autres paresthésies à type de « vibrations », fourmillements dans tout le corps, persistent. L'IRM et l'EMG réalisés sont normaux. Une consultation en neurologie a montré l'absence de démyélinisation.
14	17 M	Protoxyde d'azote sous forme de cartouches pour crème chantilly	Inconnue	Alcool	Lieu public	Trouble de la conscience	Non exclue/douteux	Patient sans antécédents, retrouvé endormi sur un banc par les pompiers avec pertes d'urines. Aux urgences, l'examen neurologique est normal.

Tableau 6: Détail des cas de gravité forte (n=5) après consommation de protoxyde d'azote (source : Sicap)

N°	Sexe Age	Forme consommée	Quantité de protoxyde consommé	Autres produits consommés déclarés	Lieu de consommation	Symptômes codés	Imputabilité évaluée	Commentaires
1	25 M	Protoxyde d'azote sous forme de cartouche pour siphon de crème chantilly	Inconnue	Alcool Cannabis	Boite de nuit	Arrêt cardiaque	Indéterminable	Patient en arrêt cardio-respiratoire à la sortie d'une soirée au cours de laquelle, il aurait consommé de 3-4 verres d'alcool, du cannabis et du protoxyde d'azote. Les examens réalisés lors de son hospitalisation ont permis de retrouver une cardiomyopathie hypertrophique asymétrique non obstructive d'origine sarcomérique. Le patient signale des palpitations à l'effort. La cardiomyopathie sera traitée par la pose d'un défibrillateur interne et un traitement médicamenteux. Evolution vers la guérison.
2	22 F	Protoxyde d'azote sous forme de cartouche pour siphon de crème chantilly	60 cartouches en 6 heures	Alcool Cannabis Cocaïne	Fête/soirée	Coma Convulsions généralisées répétées	Possible	Patiente retrouvée comateuse sur un lieu de fête. A l'arrivée des urgences, elle est inconsciente, agitée, bradypnéique avec quelques myoclonies. La patiente sera intubée et hospitalisée. Evolution vers la guérison
3	20 F	Pas de précision sur la forme	Inconnue	Alcool	Fête/soirée	Convulsions/crises cloniques Mydriase	Probable	Patiente retrouvée au matin par le SAMU après une soirée alcoolisée. La patiente présente des épisodes de convulsions et une mydriase. La patiente sera intubée. L'évolution n'est pas connue.

N°	Sexe Age	Forme consommée	Quantité de protoxyde consommé	Autres produits consommés déclarés	Lieu de consommation	Symptômes codés	Imputabilité évaluée	Commentaires
4	14 F	Protoxyde d'azote sous forme de cartouche pour siphon de crème chantilly	10 cartouches par jour		Domicile	Hémi-parésie Paresthésies	Probable	Utilisation chronique d'une dizaine de cartouches de protoxyde d'azote par jour. La patiente présente depuis une douzaine d'heures une hémi-parésie droite ainsi que des paresthésies Le scanner cérébral est normal. Au service de neurologie elle présentait des myoclonies associées à une ataxie proprioceptive, de résolution partielle au cours de l'hospitalisation après supplémentation en vit B12 Evolution vers la guérison
5	21 M	Protoxyde d'azote sous forme de cartouche pour siphon de crème chantilly	40 cartouches par jour depuis 1 mois		Domicile	Algies neuromusculaires Diarrhée Céphalées Paresthésies Douleurs digestives	Possible	Patient ayant une consommation chronique de 40 cartouches par jour depuis 1 mois et des antécédents de toxicomanie au cannabis. Il présente des polyarthralgies diffuses depuis quelques jours avec la survenue brutale de paresthésies dans les membres inférieurs conduisant à une consultation à l'hôpital. Le patient décrit également des céphalées, des douleurs digestives et de la diarrhée. A l'hôpital le patient a reçu de la vitamine B12. Une semaine après le patient est toujours symptomatique. L'évolution n'est pas connue

4 Discussion

Dans cette étude, l'analyse des cas rapportés aux CAP a été confrontée à plusieurs limites.

D'un point de vue méthodologique, il n'a pas été possible de relire le trop grand volume de dossiers extraits du Sicap V5 avec le mot-clé « siphon », renvoyant à la circonstance d'exposition « siphonage ». Une sous-estimation du nombre de cas réellement liés à une inhalation de protoxyde d'azote est donc possible.

D'un point de vue mécanistique, le protoxyde d'azote exerce un effet inhibiteur sur la méthionine synthétase au niveau hépatique et cortical par inactivation de la vitamine B12. Il en résulte un déficit en méthionine et une déficience en vitamine B12, entraînant un risque de myélopathies et de troubles neurologiques (INRS, 2018). Dans certains dossiers de cette étude, des examens biologiques étaient réalisés notamment le dosage en vitamine B12 afin d'étayer la toxicité du protoxyde d'azote consommé par le patient. Toutefois, l'exploration diagnostique par imagerie médicale des symptômes neurologiques évoqués n'était soit pas mentionnée dans le dossier, soit non réalisée. En conséquence, lorsque les symptômes relevés par les CAP ne reposent que sur des déclarations du personnel médical en charge du patient, ou du patient lui-même, il est difficile d'établir avec certitude un diagnostic.

Les symptômes des cas les plus graves étaient liés à la prise concomitante d'autres produits psychoactifs (alcool, drogues). La connaissance de ces poly-expositions repose encore une fois sur la déclaration faite aux CAP. Elle pose tout de même la question de leur rôle dans la survenue des symptômes et la potentialisation des effets du protoxyde d'azote par ces autres produits psychoactifs, mélanges qui mériteraient d'être davantage étudiés.

Il n'a pas toujours été possible de les relier aux quantités consommées alléguées, celles-ci n'étant pas systématiquement renseignées. La seule manière de quantifier cette exposition serait des dosages de protoxyde d'azote urinaire, rarement réalisés et soumis à une grande incertitude d'interprétation. Ces dosages ne permettent pas de s'assurer en routine de la réelle exposition au protoxyde d'azote (INRS, 2018).

Il aurait été intéressant de connaître, pour tous les cas, le mode d'approvisionnement du protoxyde d'azote, afin d'évaluer la part des expositions liées à des commandes en large volume par Internet et anticiper si des contrôles réglementaires futurs du marché pourraient avoir un impact significatif sur l'inaccessibilité à la vente de ces cartouches.

Les antécédents des patients, notamment neurologiques ou cardiaques n'étaient pas toujours renseignés. Certaines de ces susceptibilités individuelles peuvent ne pas être connues du patient lui-même. Concernant la personne ayant fait un arrêt cardiaque, le rôle du protoxyde d'azote, favorisant une hypoxie, n'est pas à écarter, malgré l'existence d'une pathologie cardiaque sous-jacente. De rares cas de complications cardio-vasculaires liées à l'inhalation du protoxyde d'azote ont été décrits dans la littérature : un cas d'occlusion de l'artère axillaire, puis d'infarctisme dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne, suivi d'embolie pulmonaire dans un contexte de mutation hétérogène d'un facteur de la coagulation, un cas d'embolie pulmonaire associée à des troubles neurologiques et un syndrome coronarien aigu avec élévation du segment ST (Pellereau, 2019). Dans le cadre de l'élaboration de Valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) pour le protoxyde d'azote par l'Anses, la réalisation d'un profil toxicologique est actuellement en cours, fondé sur une recherche systématique des données publiées d'organismes ou d'équipes de recherche. Ces éléments permettront de mettre à jour les connaissances sur la relation dose-réponse des effets néfastes du protoxyde d'azote.

Les résultats de cette étude sont concordants avec ce qui est observé par le réseau d'addictovigilance des CEIP-A. L'étude réalisée par le CEIP-A de Nantes, pour la période du 1^{er} janvier 2018 au 31 décembre 2019, met en évidence 47 cas d'exposition au protoxyde d'azote non médical. Une recherche des cas communs aux deux études a mis en évidence :

- 15 doublons identifiés : il s'agissait de la même personne exposée au même moment (même date d'exposition) ; ces cas avaient été transmis au CEIP par le CAP ;
- 2 cas « possibles » : il s'agissait de cas pour lesquels la personne exposée était possiblement la même mais plusieurs éléments dans les dossiers différent ;
- 39 cas « différents » : aucun élément ne permettait de rapprocher les cas issus des 2 réseaux.

Ce rapprochement des données de ces deux systèmes de vigilance a permis un échange sur les cas observés et les conclusions qui pouvaient en être tirées. Toutefois, le besoin est apparu de formaliser davantage les échanges entre CAP et CEIP-A, les pratiques étant différentes entre les régions.

A l'issue d'un premier atelier intitulé « multivigilances » en novembre 2019, traitant de l'intérêt des données des CAP pour des structures de vigilance tels que les Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et les CEIP-A, cette nécessité avait déjà été soulignée. L'un des bénéfices attendus serait d'identifier plus rapidement les cas des CEIP-A provenant de CAP, améliorant l'identification des cas communs aux deux réseaux.

Cette étude de toxicovigilance révèle une prépondérance des expositions au protoxyde d'azote contenu dans les cartouches pour siphon à chantilly, et non plus au protoxyde d'azote médical comme par le passé. Ces expositions anciennes avaient d'ailleurs été à l'origine du renforcement de la réglementation pour son stockage et son utilisation (liste I des substances vénéneuses). Par ailleurs, le mélange de protoxyde d'azote et d'oxygène fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR), notamment d'une surveillance de pharmacovigilance et de pharmacodépendance renforcée. Pour un usage alimentaire comme gaz de compression dans les cartouches pour siphon à chantilly, c'est la réglementation sur les auxiliaires technologiques qui s'applique. Ces derniers sont définis par le règlement (CE) n°1333/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 sur les additifs alimentaires comme « Toute substance :

- non consommée comme ingrédient alimentaire en soi ;
- volontairement utilisée dans la transformation de matières premières, de denrées alimentaires ou de leurs ingrédients pour répondre à un certain objectif technologique pendant le traitement ou la transformation ;
- pouvant avoir pour résultat la présence non intentionnelle mais techniquement inévitable de résidus de cette substance ou de ses dérivés dans le produit fini, à condition que ces résidus ne présentent pas de risque sanitaire et n'aient pas d'effets technologiques sur le produit fini ».

Ce règlement autorise ainsi l'emploi du protoxyde d'azote pour les usages dans le cadre de la fabrication des produits alimentaires (partie A point 2 de l'annexe II du règlement). Il est donc un additif alimentaire autorisé de classe I (E 942) et un auxiliaire technologique en tant que gaz propulseur qui n'est pas retrouvé *in fine* dans les denrées alimentaires consommées. Les cartouches sont vendues librement dans le commerce en vue des usages autorisés par les textes. Par ailleurs, le protoxyde d'azote est autorisé en tant que solvant d'extraction pour le traitement des matières premières et autres denrées et leurs ingrédients au niveau européen (directive 88/344/CEE). Aucun risque n'a été démontré dans les conditions d'emploi pour lesquelles il a été autorisé (usages prévisibles). Le mésusage de cet auxiliaire technologique sort des applications pour lesquelles il est autorisé dans les législations nationales et européennes relatives aux denrées alimentaires.

Les bonbonnes de très grande capacité, pouvant contenir l'équivalent d'une centaine de cartouches de protoxyde d'azote, récemment mises sur le marché sont clairement présentées comme produits festifs et ne sembleraient relever d'aucune réglementation spécifique.

Face à l'augmentation inquiétante de la consommation de protoxyde d'azote, une proposition de loi (n°438) tendant à protéger les mineurs des usages dangereux du protoxyde d'azote, a été adoptée en décembre 2019 par le Sénat et transmise à l'Assemblée nationale. Cette loi interdirait la vente aux mineurs et obligerait les industriels à un étiquetage spécifique mentionnant le risque lors d'un mésusage. Antérieurement à ce projet, l'Assemblée nationale a également proposé un projet de loi n°1590 visant à encadrer la vente de protoxyde d'azote et à renforcer les actions de prévention. Aucune finalisation de ces deux projets n'a encore vu le jour. Pour l'heure, seuls des arrêtés municipaux ont été pris afin d'interdire la vente de protoxyde d'azote aux mineurs ou la consommation dans les lieux publics.

Une enquête est actuellement menée par le ministère en charge de la santé afin de déterminer les mesures qui pourraient être mises en œuvre, au niveau national comme au niveau européen, pour limiter le détournement de ces produits. La possibilité de limiter les volumes de vente ou de proposer une classification spécifique pour le protoxyde d'azote limitant l'accessibilité des produits le contenant, sont actuellement à l'étude. Ces avancées réglementaires permettraient de limiter l'accès des consommateurs au protoxyde d'azote à usage alimentaire, même si l'interdiction de vente aux mineurs n'aurait qu'un faible impact au regard de l'âge des consommateurs (jeunes mais majeurs), comme le démontre cette étude.

Dans le cadre de travaux en cours sur l'inhalation de substances volatiles à usage récréatif, le groupe de travail avait auditionné à deux reprises, en 2015 et en 2019, le Comité français des aérosols (CFA) et l'Association Accompagner – Prévenir – Éduquer – Agir – Sauver (APEAS).

Le CFA avait fait part de l'expérience vécue il y a plusieurs années au Royaume-Uni. Le détournement d'utilisation du protoxyde d'azote à des fins récréatives, à partir de cartouches pour siphon à chantilly, a été d'une ampleur sans précédent et à l'origine de plusieurs dizaines de décès par an à partir des années 90. Malgré le fait que ce type de produit ne soit pas un générateur d'aérosols, l'industrie de l'aérosol s'est intéressée au sujet. Des actions ont été conduites sur plusieurs fronts par la fédération britannique des aérosols (*British Aerosol Manufacturers' Association*) afin de lutter contre ce phénomène (BAMA). L'adoption du *Psychoactive substance Act* en 2016 a rendu illégale la production ou la vente d'une substance pouvant produire un effet psychoactif. Un étiquetage mentionnant *Solvent Abuse can Kill Instantly* a été apposé sur tous les contenants pouvant être détournés de leur utilisation. Enfin, deux associations anglaises, Re-Solv et Solv-IT, spécialisées dans l'abus de substances volatiles à partir d'aérosols et tout autre contenant pouvant délivrer des substances volatiles, ont développé des documents et des pages internet afin de communiquer largement et sensibiliser les consommateurs sur les risques encourus. L'un des contextes favorisant la consommation de protoxyde d'azote était et est encore l'entrée par le jeu en milieu scolaire. Suite à ces actions, le nombre de décès avait diminué au Royaume-Uni et forte de cette expérience, la Fédération européenne des aérosols (FEA) avait monté un groupe de travail pour étendre les mesures de gestion britanniques aux autres pays européens (notamment la reprise de l'étiquetage dédié). Cette proposition a finalement été refusée car cette tendance n'était pas retrouvée dans tous les pays (absence totale en Allemagne à l'époque, très peu de cas en France) et aurait pu en faire une « publicité » non désirée.

L'APEAS, qui réalise notamment des interventions dans les établissements scolaires sur les risques liés à l'inhalation de substances volatiles, a relevé la tendance actuelle et croissante de consommation de protoxyde d'azote. Sous couvert d'être proposé comme gaz hilarant, l'initiation se fait facilement pour les futurs consommateurs, persuadés de l'innocuité du gaz inhalé et du caractère ludique de cette pratique. L'APEAS indique que l'entrée dans la consommation de substances volatiles dont le protoxyde d'azote, se fait par les jeux dangereux en milieu scolaire, et ceci dès le plus jeune âge : jeu de l'évanouissement, recherche de l'hypoxie par le jeu du foulard etc. Ces pratiques faussement ludiques favorisent l'escalade pour certains enfants et adolescents vers la recherche d'autres contextes d'inhalation, dont la consommation de protoxyde d'azote. En dehors

de la toxicité intrinsèque du protoxyde d'azote, l'APEAS a alerté sur les risques d'hypoxie et d'asphyxie pouvant être liés à la consommation répétée de protoxyde d'azote en milieu confiné *via* un ballon : ces répétitions d'inhalations peuvent entraîner une diminution d'apport voire une absence d'air et donc d'oxygène provoquant une hypoxie pouvant être fatale. A ce titre, l'association a signalé au groupe de travail le décès d'un jeune étudiant en 2016, suite à une consommation excessive de protoxyde d'azote pendant la soirée du Nouvel an. L'APEAS a conclu à la méconnaissance des risques encourus par les jeunes pratiquant cette consommation et à la nécessité impérieuse d'informer et communiquer davantage. Elle propose des communications pédagogiques portées notamment sur les connaissances biologiques de la fonction respiratoire chez l'Homme et les mécanismes à l'origine de l'hypoxie et de l'anoxie. Afin de proposer une communication non-incitative, l'APEAS insiste auprès des adolescents sur les séquelles parfois irréversibles causées par ce type de pratique.

La Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie (Mildeca) et la DGS ont publié en novembre 2019, un communiqué de presse visant à alerter sur les dangers de cette pratique. Des éléments d'information ont été transmis à toutes les Agences régionales de santé (ARS) afin de « mettre en place des actions de prévention, favoriser le diagnostic et la mise en place d'une prise en charge thérapeutique rapide et adaptée des usagers concernés, renforcer le signalement des cas ainsi que la diffusion de messages de vigilance aux usagers ».

Il apparaît clairement nécessaire d'informer davantage les consommateurs, les publics cibles ainsi que les professionnels de santé sur les dangers avérés de l'inhalation de protoxyde d'azote : effets aigus à type de paresthésies, vertiges, troubles de l'équilibre, hypoxie, anoxie, mais aussi des effets chroniques avec atteintes neurologiques parfois sévères. En effet, compte-tenu de la libre vente au public et de la brièveté des effets, les utilisateurs perçoivent ce détournement d'usage comme inoffensif et anodin et n'ont pas connaissance et/ou conscience des risques graves encourus. Un renforcement de la communication sur ces risques seraient à mettre en œuvre vis-à-vis des consommateurs, pour décourager le plus possible les incitations à en consommer : en milieu scolaire par le biais des infirmières ou médecins scolaires, par les associations intervenant dans les établissements scolaires et universités, par la promotion de sites internet comme Drogue-info-service et par une communication ciblée dans les lieux de fête et auprès des associations d'étudiants en université. Ce renforcement devrait également concerner les professionnels de santé (pédiatres, généralistes, psychologues, pédopsychiatres, neurologues, médecins du travail, sociétés savantes).

Les industriels devraient aussi être impliqués dans la mise en œuvre de mesures préventives à court terme comme la proposition d'un étiquetage spécifique et/ou l'affichage de mises en garde dans le cadre d'un mésusage. Certains emballages indiquent déjà un avertissement tel que « Une utilisation abusive peut présenter des risques pour la santé ». Pour autant, l'augmentation marquée du nombre de cas en France associée à une gravité importante (en aigu et en chronique) pour un certain nombre d'entre eux inciterait à promouvoir un étiquetage plus dissuasif. A moyen ou long terme, le possible remplacement du protoxyde d'azote pour les contenants alimentaires en vente libre permettrait de proposer un gaz auxiliaire technologique qui ne serait pas à l'origine d'effets graves pour la santé dans le cadre d'un détournement d'usage.

5 Conclusion

L'augmentation des cas d'inhalation de protoxyde d'azote à visée récréative, observés par les CAP entre 2017 et 2019, confirme ce qui est observé par les réseaux d'addictovigilance et la littérature scientifique. Alors que cet usage détourné était connu en milieu festif alternatif, une extension est observée à d'autres contextes (soirées étudiantes, week-end d'intégration, festivals...) et à de nouveaux publics (collégiens et lycéens). De plus, sont observés des cas de consommations répétées, voire quotidiennes, au long cours et en grande quantité, ainsi que des associations avec d'autres substances psychoactives responsables des cas les plus graves rapportés dans cette étude.

Les manifestations cliniques rapportées concordent également, avec une prépondérance de signes neurologiques dus au mécanisme d'action du protoxyde d'azote et à son passage au niveau du système nerveux central. Les travaux en cours sur l'élaboration de VLEP par l'Anses permettront de mettre à jour les connaissances sur la relation dose-réponse des effets néfastes spécifiques du protoxyde d'azote.

L'enquête actuellement menée par le ministère de la santé afin de déterminer les mesures qui pourraient être mises en œuvre, au niveau national comme au niveau européen apportera des propositions d'options réglementaires nécessaires à l'encadrement de la vente libre de protoxyde d'azote. Elle pourrait permettre de relancer les débats engagés par les deux chambres parlementaires en vue de finaliser une loi nationale sur le sujet et réguler la vente au détail des contenants aux particuliers.

Un renforcement de la communication auprès du jeune public, de façon appropriée selon la catégorie d'âge concernée, serait à mettre en œuvre. Tout indique que la population consommatrice de protoxyde d'azote rajeunit et les retours d'expérience sur le terrain confirment l'initiation par le milieu scolaire. Cette communication devra convaincre des dangers liés à l'inhalation de protoxyde d'azote, perçu comme un gaz bénin dénué de toxicité : effets aigus à type de paresthésies, vertiges, troubles de l'équilibre, hypoxie et anoxie mais aussi des effets chroniques avec atteintes neurologiques parfois sévères. Seraient concernés les associations, le milieu médical scolaire, les professionnels de santé. Les industriels devraient aussi être impliqués dans la mise en œuvre de mesures préventives telles que la proposition d'un étiquetage spécifique et/ou l'affichage de mises en garde dans le cadre d'un mésusage à court terme, et d'envisager la possibilité de substituer le protoxyde d'azote pour les contenants alimentaires en vente libre.

Ces actions combinées, d'encadrement réglementaire et de renforcement des campagnes d'information et de prévention, sont d'autant plus attendues que des cas graves sont toujours rapportés aux CAP. Certains présentent des signes neurologiques graves, confirmés par imagerie médicale, et sont des consommateurs réguliers ayant majoré de façon ponctuelle leurs prises (quantitativement et/ou en association avec d'autres substances psychoactives), situation à l'origine des atteintes neurologiques.

6 Bibliographie

- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). 2018. Comité technique des Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance- addictovigilance. Compte rendu de séance du 17 mai 2018. https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ce8ce8158f1d0a7427961adc5d9bc54b.pdf
- British Aerosol Manufacturers' Association (BAMA). <https://www.bama.co.uk/abuse>
- Centres antipoison. 2015. Méthode d'imputabilité en toxicovigilance. Comité de coordination de la Toxicovigilance. Groupe de travail Qualité et Méthodes. V7.6. Document consulté sur le site : https://tv.antipoison.fr/v7.6/Calcul_imputabilite.html
- Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et l'addictovigilance de Paris (CEIP-A). 2019. French Study on Cognitive Enhancement and Consumption of Psychoactive Substances among Youth Students. <https://fr.calameo.com/read/00577440177c65419464a>
- CEIP-A de Paris. Protoxyde d'azote ou gaz hilarant. Et si on en parlait ? <https://fr.calameo.com/read/00579790546158b8262bf>
- Comité de coordination de toxicovigilance (CCTV). 2011. Recommandations pour l'amélioration et l'harmonisation des pratiques de codage de l'information dans SICAP. Thésaurus des signes et symptômes. Groupe de travail « Qualité et méthodes ». V8.6 – 26 septembre 2011.
- de Haro L, Arditti J, Messina-Gourlot C. Comité de coordination de toxicovigilance. 2007. Déviation d'utilisation du protoxyde d'azote. Rapport fait à la demande de la Direction générale de la santé. http://www.centres-antipoison.net/CCTV/rapport_CCTV_protoxyde_d_azote_2007.pdf
- Institut national de recherche et sécurité (INRS). 2018. Protoxyde d'azote. Fiche toxicologique n°267. http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?reflNRS=FICHETOX_267
- Ministère des solidarités et de la santé. 2019. Augmentation des cas graves en lien avec l'usage détourné de protoxyde d'azote (« gaz hilarant ») : les autorités sanitaires alertent sur les dangers de cette pratique. Communiqué de presse. <https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/augmentation-des-cas-graves-en-lien-avec-l-usage-detourne-de-protoxyde-d-azote>
- Office français des drogues et des toxicomanies (OFDT). 2018. « Substances psychoactives, usagers et marchés : les tendances récentes (2017-2018) ». Numéro 129 de Tendances. <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eftxcgyc.pdf>
- Pellereau K. 2019. Usage récréatif du protoxyde d'azote : des risques méconnus. Thèse d'exercice en médecine. N°87. Université Claude Bernard Lyon I. UFR de Médecine Lyon-Est.
- Perino J, Letinier L, Mathieu C, Fourrier-Réglat A, Miremont G, Qchiqach S, Tzourio C, Daveluy A. 2018. Consommation de substances psychoactives : un état des lieux au sein des étudiants de la cohorte i-Share. *Thérapie*. 73(6):575.
- Persson H, Sjöberg G, Haines J, Pronczuk de Garbino J. 1998. Poisoning Severity Score: Grading of acute poisoning. *J Toxicology - Clinical Toxicology*; 36:205-13. Document consulté sur le site : <http://www.who.int/ipcs/poisons/pss.pdf>

ANNEXES

Annexe 1 : Note de l'ANSM à l'attention de l'Anses

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie,
ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions
Equipe Stupéfiants, Psychotropes et médicaments des addictions aux stupéfiants
Dossier suivi par Charlotte PION
Tél. : +33 (0)1 55 87 33 92
Fax: +33 (0)1 55 87 35 92
E-mail : charlotte.pion@ansm.sante.fr

Saint-Denis, le

10 DEC. 2019

NOTE

**Pour Monsieur Roger GENET, directeur général de l'ANSES
A l'attention de Madame Juliette BLOCH**

Objet : Enquête de toxicovigilance concernant les cas de protoxyde d'azote (N₂O) notifiés au réseau des CAPTV¹

Le protoxyde d'azote, connu sous le nom de « gaz hilarant » ou « proto », est détourné de son utilisation culinaire et utilisé à des fins récréatives. Cette utilisation détournée concerne majoritairement les jeunes adultes dans un contexte festif avec l'utilisation de cartouches de protoxyde d'azote pour siphon à chantilly, via un ballon de baudruche, notamment en soirée étudiante, mais également dans un cadre privé à domicile. Cette consommation se répand de plus en plus chez les adolescents. Elle peut avoir des conséquences graves et conduire à des hospitalisations.

Le protoxyde d'azote est classé sur la liste I des substances vénéneuses.

En France, le protoxyde d'azote pur est disponible dans différents domaines :

- pour un usage médical, indiqué comme adjuvant en anesthésie générale et en analgésie au bloc opératoire ou en salle de travail, utilisé en mélange avec l'oxygène ; ce médicament est réservé à l'usage hospitalier ;
- pour une utilisation comme gaz propulseur notamment dans l'alimentation et l'industrie ;
 - dans les cartouches pour siphons à crème chantilly ou dans les aérosols prêts à l'emploi ; disponible en vente libre ;
 - dans les bombes de dépoussiérants pour ordinateur ou matériel informatique ; également disponible en vente libre ;
 - utilisé comme agent comburant dans l'industrie (notamment dans l'aviation, l'automobile).

L'usage détourné du protoxyde d'azote pur à des fins récréatives semble prendre de l'ampleur et a été fortement relayé par la presse ces derniers mois.

A la suite de plusieurs cas marquants, l'ANSM avait souhaité ouvrir une enquête d'addictovigilance sur le protoxyde d'azote. Le réseau des centres d'addictovigilance informe de nouveau l'ANSM d'une utilisation devenue massive. Des cas graves ont été récemment rapportés. La mise à jour de l'enquête d'addictovigilance concernant le protoxyde d'azote a par conséquent, été planifiée et le rapport est attendu pour le 15 mars 2020.

Compte-tenu de ce qui précède, et comme convenu lors du dernier Comité scientifique permanent (CSP) d'interface avec le réseau de toxicovigilance de l'ANSM et du dernier comité de coordination de toxicovigilance, je vous sollicite afin de compléter les données du réseau d'addictovigilance avec celles du réseau des centres antipoison et de toxicovigilance.

¹ Centres antipoison et de toxicovigilance

143/147 boulevard Anatole France - F-93285 Saint-Denis Cedex - Tél.: +33 (0)1 55 87 30 00 - www.ansm.sante.fr

Les données étudiées devront a minima porter sur la période allant du 1^{er} janvier 2017 au 31 décembre 2019 et concerneront les médicaments (protoxyde d'azote seul ou en association avec l'oxygène), les cartouches pour siphon à chantilly et tout autre conditionnement contenant du protoxyde d'azote (bouteille par exemple).

Le rapport est attendu pour mars 2020, avec un passage en CSP d'interface avec le réseau de toxicovigilance en mai 2020. Une présentation partielle des données sera réalisée lors du CSP d'interface avec le réseau de toxicovigilance en janvier 2020.

Monsieur Jean-Marc Saponi du CAPTV de Lyon et Monsieur Luc de Haro du CAPTV de Marseille ont respectivement été désignés rapporteur et relecteur pour l'analyse des données des CAPTV.

L'analyse des cas pourrait être réalisée en partenariat avec Madame Caroline VIGNEAU, responsable du centre d'addictovigilance de Nantes et rapporteur de l'enquête d'addictovigilance.

Mes services se tiennent à votre disposition pour toute information complémentaire.

Le p... et f... psychotropes
et m... de ... stupéfiants
Directeur adjoint en urologie,
psychiatrie, néphrologie, physiologie,
stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions

Aldine F BRE UETTES

Copie : M. Saponi, rapporteur du CAPTV de Lyon,
Luc de Haro, relecteur du CAPTV de Marseille
Mme Caroline Vigneau, rapporteur du CEIP-A de Nantes

Annexe 2 : Description des classes de symptômes et signes cliniques associés à la consommation de protoxyde d'azote et rapportés aux CAP

Classes de symptôme et signes cliniques associés	n*	%
Neurologiques Et Neuromusculaires	42	71,2
Paresthésies	15	25,4
Céphalées	12	20,7
Vertiges	9	15,3
Trouble de l'équilibre / ataxie	4	6,8
Neuropathie périphérique	4	6,8
Tremblements des extrémités	2	3,4
Douleurs musculaires	2	3,4
Trouble de conscience non précisé	2	3,4
Convulsions généralisées répétées	2	3,4
Aphasie et troubles du langage	1	1,7
Fasciculations / myoclonies	1	1,7
Hyperesthésie	1	1,7
Hypoesthésie / anesthésie	1	1,7
Hypotonie	1	1,7
Mouvements anormaux	1	1,7
Tremblements généralisés	1	1,7
Coma	1	1,7
Myélopathie	1	1,7
Algies neurologiques et neuromusculaires	1	1,7
Myopathie	1	1,7
Neurologiques ou neuromusculaires autres	1	1,7
Généraux	13	22,0
Asthénie	6	10,2
Malaise	2	3,4
Hyperthermie entre 38°C et 41°C	2	3,4
Perte de connaissance	1	1,7
Tremblement général / frissons	1	1,7
Digestifs	12	20,3
Nausée	5	8,5
Douleur digestive (mal localisée)	4	6,8
Vomissements	4	6,8
Douleur oropharyngée	3	5,1
Diarrhée	1	1,7
Psychiques	7	11,9

Hallucinations	4	6,7
Angoisse / anxiété	2	3,4
Confusion mentale	1	1,7
Troubles caractériels et du comportements	1	1,7
Troubles de la mémoire	1	1,7
Euphorie	1	1,7
Cardio-Vasculaires	9	15,3
Tachycardie	8	13,6
Hypotension artérielle	2	3,4
Arrêt cardiaque	1	1,7
Fibrillation auriculaire	1	1,7
Respiratoires	7	11,9
Douleur respiratoire / oppression thoracique	3	5,1
Dyspnée	3	5,1
Toux	1	1,7
Oculaires	4	6,8
Mydriase	2	3,4
Diminution de l'acuité visuelle	1	1,7
Affection de la vision	1	1,7
Cutanés	2	3,4
Douleur cutanée localisée	1	1,7
Hypersudation	1	1,7
Pâleur des téguments	1	1,7
ORL	1	1,7
Acouphène	1	1,7

* nombre et pourcentage de cas, parmi les 59 cas ayant présenté au moins un symptôme de la classe

Annexe 3: Définition des symptômes neurologiques et neuromusculaires

Symptômes	Définition
Algies neurologiques ou neuromusculaires	Douleur d'origine neurologique ou neuromusculaire
Aphasie ou troubles du langage/dysarthrie	Perturbation acquise de la production et/ou de la compréhension du langage oral ou écrit
Céphalées	Plainte douloureuse centrée sur la région crânienne
Convulsions/crise clonique	Manifestation clinique de l'hyperactivité paroxystique d'un groupe de neurones localisée ou généralisée / Contractions musculaires involontaires, intenses et généralisées
Fasciculations / myoclonies	Contractions musculaires, brusques et brèves, involontaires intéressant une partie ou la totalité d'un muscle voire un groupe musculaire / Fasciculation : décharge spontanée d'une unité motrice isolée, ne déclenchant pas de mouvement
Hyperesthésie	Exacerbation des différents modes de la sensibilité
Hypoesthésie/anesthésie	Diminution ou perte de la sensibilité
Hypotonie	Diminution du tonus musculaire
Myélopathie	Souffrance de la moelle épinière de causes variées
Myopathie	Nom générique donné aux différentes affections du système musculaire
Neurologique ou neuromusculaire : autre signe	Signe neurologique ou neuromusculaire non présents dans ce thésaurus.
Neuropathie périphérique	<ul style="list-style-type: none"> - Polynévrite : Atteinte bilatérale et symétrique à prédominance distale sans systématisation tronculaire ni radiculaire - Multinévrite : atteinte simultanée ou successive de plusieurs troncs nerveux, le plus souvent asymétrique et asynchrone - Mononévrite : atteinte d'un seul nerf
Paresthésies	Fourmillements, engourdissements, picotements
Troubles de l'équilibre/ataxie	Incoordination des mouvements volontaires
Vertiges	Illusion de mouvement du malade par rapport aux objets environnants ou des objets/au malade

Source : CCTV. 2011.



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
14 rue Pierre et Marie Curie
F94701 Maisons-Alfort cedex
www.anses.fr
[@Anses_fr](https://twitter.com/Anses_fr)