



anses

# Protoxyde d'azote

## Bilan des cas rapportés aux Centres antipoison en 2020

Rapport d'étude  
de toxicovigilance

Septembre 2021



CONNAÎTRE, ÉVALUER, PROTÉGER



---

## **Protoxyde d'azote**

# **Bilan des cas rapportés aux Centres antipoison en 2020**

---

**Demande n°2021-AST-0027  
Demande liée n°2019-SA-0216**

## **RAPPORT d'étude de toxicovigilance**

**Groupe de travail « Vigilance des produits chimiques »**

**Septembre 2021**

### **Citation suggérée**

---

Anses. (2021). Protoxyde d'azote. Bilan des cas rapportés aux Centres antipoison en 2020 (saisine 2021-AST-0027).

### **Mots clés**

---

Centre antipoison, protoxyde d'azote, gaz hilarant, cartouche, bonbonne, inhalation  
Poison control centre, nitrous oxide, laughing gas, cartridge, cylinder, inhalation

## 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 »

---

#### Présidente

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

#### Membres

Alain AYMARD Ingénieur Chimie ParisTech et ancien enquêteur de la DGCCRF

Ingrid BLANC-BRISSET Médecin toxicologue - Praticien hospitalier - Centre antipoison de Bordeaux - CHU de Bordeaux

Jean-Luc BOURRAIN Praticien hospitalier en allergologie et dermato-allergologie – CHU de Montpellier - Coordinateur du Réseau de vigilance en dermatologie allergologie (Revidal) et administrateur de la plateforme Internet Advicemedia - Membre de l'Institut Desbrest d'Epidémiologie et de Santé Publique, UMR INSERM - Université de Montpellier

Weniko CARE Médecin du Service de Santé des Armées – Interniste et toxicologue - Hôpital d'instruction des armées Bégin, Saint-Mandé - Centre antipoison de Paris, Hôpital Fernand-Widal

Cécile CHEVALLIER Pharmacien praticien attaché en addictovigilance – toxicovigilance - Centre antipoison de Lyon - Hospices Civils de Lyon

Greta GOURIER Médecin dermatologue et allergologue, Attachée au Centre de Ressources en Pathologies Professionnelles et Environnementales - CHRU Brest

Jérôme LANGRAND Médecin toxicologue - Praticien hospitalier - Chef de service - Centre antipoison de Paris - Hôpital Fernand-Widal

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

Jacques MANEL Médecin toxicologue en retraite – Statisticien - Centre antipoison Est – CHRU de Nancy (*participation jusqu'en juin 2021*)

Géraldine MEYER Médecin du Travail - Praticien Hospitalier - Centre antipoison Grand Ouest - CHU d'Angers

Catherine PECQUET Ancienne Praticien hospitalier en dermatologie et allergologie à l'hôpital Tenon

Emmanuel PUSKARCZYK Médecin toxicologue - Praticien hospitalier - Chef de service - Centre antipoison Est – CHRU de Nancy

Jean-Marc SAPORI Médecin toxicologue – Praticien hospitalier - Hôpital Nord-Ouest  
Villefranche sur Saône

---

**RAPPORTEURS**

Ingrid BLANC-BRISSET Médecin toxicologue - Praticien hospitalier - Centre antipoison  
de Bordeaux - CHU de Bordeaux

Emmanuel PUSKARCZYK Médecin toxicologue - Praticien hospitalier - Chef de service -  
Centre antipoison Est – CHRU de Nancy

Jean-Marc SAPORI Médecin toxicologue – Praticien hospitalier - Hôpital Nord-Ouest  
Villefranche sur Saône

---

**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 DE NANTES**

Marylène GUERLAIS Pharmacien, Praticien Attaché

Caroline VICTORRI-VIGNEAU Médecin, Maître de Conférences des Universités, Praticien  
Hospitalier

---

**PARTICIPATION ANSES « DIRECTION ALERTES ET VIGILANCES SANITAIRES »****Coordination et contribution scientifique**

Chloé GREILLET Pharmacien – Chargée d'étude en toxicovigilance

Cécilia SOLAL Pharmacien toxicologue - Chargée d'étude en toxicovigilance

**Contribution scientifique**

Juliette BLOCH Pédiatre et épidémiologiste – Directrice

Serge FAYE Chef de projets scientifiques et techniques

**Secrétariat administratif**

Agnès BRION

## SOMMAIRE

<b>Présentation des intervenants</b> .....	<b>3</b>
<b>Synthèse</b> .....	<b>6</b>
<b>Sigles et abréviations</b> .....	<b>7</b>
<b>Table des illustrations</b> .....	<b>8</b>
<b>1 Contexte, objet et modalités de réalisation de l'étude</b> .....	<b>9</b>
1.1 Contexte .....	9
1.2 Objet de la saisine de l'ANSM.....	9
1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation.....	10
1.4 Prévention des risques de conflits d'intérêts .....	10
<b>2 Matériel et méthodes</b> .....	<b>11</b>
2.1 Période de l'étude.....	11
2.2 Source de données.....	11
2.2.1 Base des agents .....	11
2.2.2 Base des cas.....	11
2.3 Sélection des agents .....	12
2.4 Définition des cas d'intérêt pour l'étude .....	12
2.5 Méthodes d'évaluation des cas d'exposition .....	12
2.5.1 Imputabilité.....	12
2.5.2 Gravité .....	13
2.6 Plan d'analyse .....	13
<b>3 Résultats</b> .....	<b>14</b>
3.1 Description des agents .....	14
3.2 Description des cas .....	14
3.2.1 Age et sexe .....	14
3.2.2 Répartition temporelle .....	15
3.2.3 Répartition géographique .....	16
3.2.4 Circonstances d'exposition.....	18
3.2.5 Description des symptômes .....	19
3.2.6 Description des cas de gravité forte .....	20
<b>4 Discussion</b> .....	<b>25</b>
<b>5 Conclusion</b> .....	<b>30</b>
<b>6 Bibliographie</b> .....	<b>31</b>
<b>Annexe 1: Lettre de saisine</b> .....	<b>33</b>
<b>Annexe 2 : Description des classes de symptômes autres que neurologiques et neuromusculaires et signes cliniques associés à la consommation de protoxyde d'azote et rapportés aux CAP</b> .....	<b>34</b>

## Synthèse

Le protoxyde d'azote fait l'objet d'un détournement d'usage largement répandu depuis ces dernières années. Les Centres antipoison avaient alerté sur l'augmentation du nombre d'appels reçus entre 2017 et 2019 et sur l'observation de symptômes neurologiques graves chez certains consommateurs. Suite à ce constat inquiétant, un suivi de la consommation de protoxyde d'azote à visée récréative en 2020 paraissait justifié.

Entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 décembre 2020, 134 cas ont été rapportés aux CAP (contre 46 en 2019 et 10 en 2017 et 2018 respectivement), avec une augmentation statistiquement significative au cours de l'année. Le profil des consommateurs était identique, en majorité des hommes d'âge médian de 20 ans. La répartition géographique montrait que l'Île-de-France est la région la plus concernée avec un quart des cas. La forme a évolué également avec une consommation plus marquée à partir de bonbonnes, une bonbonne équivalant à une centaine de cartouches (19,4 % des cas en 2020 contre 3,0 % entre 2017 et 2019). Les données rapportées aux CAP indiquaient des quantités consommées plus élevées et des profils de consommateurs réguliers, parfois depuis plus d'un an. Dans 19,4 % des cas, la consommation de protoxyde d'azote était associée à des substances psychoactives (alcool, cannabis etc.).

Parmi ces 134 cas, 126 étaient symptomatiques. Des troubles neurologiques graves, notamment chez ces consommateurs réguliers, étaient observés : au moins un symptôme neurologique et neuromusculaire était signalé pour 96 cas, tels que des paresthésies, des hypoesthésies, des déficits moteurs, des tremblements des extrémités. Seize cas de gravité forte étaient des consommateurs réguliers de protoxyde d'azote (de quelques semaines à plusieurs années, de 50 cartouches en une soirée à plus de 600 cartouches par jour). Dans certains cas, la consommation rapportée était de plusieurs bonbonnes par jour. Parmi ces cas graves, une atteinte médullaire avait été objectivée en IRM (4 cas de sclérose combinée de la moelle et 3 cas de myélite et de neuropathie périphérique). Cinq consommateurs réguliers ont dû être pris en charge en service de rééducation fonctionnelle et réadaptation dans les suites de leur hospitalisation en neurologie.

Un cadre législatif a été adopté en France le 1<sup>er</sup> juin 2021 : la loi visant à prévenir des usages dangereux du protoxyde d'azote s'appliquera aux mineurs et majeurs, interdisant de vendre ou d'offrir du protoxyde d'azote à toute personne quel que soit son âge, dans les débits de boisson et de tabac. La loi crée également le délit de « provoquer un mineur à faire un usage détourné d'un produit de consommation courante pour en obtenir des effets psychoactifs », s'appliquant de fait au protoxyde d'azote. Les *crackers* – dispositifs permettant d'ouvrir facilement les cartouches - seront également interdits.

En l'attente de la mise en application de cette loi, il apparaît nécessaire de renforcer l'information des consommateurs et de leurs proches sur les risques associés à cette pratique, encore trop souvent identifiée comme inoffensive (« gaz hilarant »). La sous-estimation des risques encourus perdure chez les consommateurs, qu'il s'agisse de troubles à court terme tels que l'asphyxie, et à long terme tels que des troubles de la marche et de l'équilibre, ainsi qu'un trouble de conduite addictive avec une dépendance avérée au produit compliquant la prise en charge médicale des patients. Les réseaux sociaux et associations destinés aux jeunes constituent les meilleurs vecteurs pour relayer les messages de santé publique.

L'information des professionnels de santé doit également être renforcée : une prise en charge pluridisciplinaire doit être engagée entre généraliste, pédiatre, urgentiste, neurologue, et addictologue pour l'accompagnement du patient dans sa guérison et son arrêt de consommation de protoxyde d'azote.



## Sigles et abréviations

ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
BNCM	Base nationale des cas médicaux
BNPC	Base nationale des produits et compositions
CAP	Centre antipoison
CEIP-A	Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et l'addictovigilance
CJC	Consultation jeunes consommateurs
CSAPA	Centre de soin, d'accompagnement et de prévention en addictologie
CSP	Comité scientifique permanent
Mildeca	Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives
MSS	Ministère des solidarités et de la santé
PSS	<i>Poisoning Severity Score</i>
RTU	Réponse téléphonique à l'urgence toxicologique
SAC	Service des agents et compositions
SCM	Service des cas médicaux
SGT	Score de gravité en toxicovigilance
SICAP	Système d'information commun des centres antipoison
SID	Système d'information décisionnel

## Table des illustrations

### Liste des tableaux

Tableau 1 : Sources de protoxyde d'azote utilisées dans les cas rapportés aux CAP (source : Sicap).....	18
Tableau 2 : Co-expositions au N <sub>2</sub> O rapportées aux CAP en 2020 (source : SICAP).....	19
Tableau 3 : Fréquence des symptômes neurologiques ou neuromusculaires rapportés aux CAP suite à l'inhalation de protoxyde d'azote en 2020 (source : SICAP).....	20
Tableau 4 : Description des cas de gravité forte (source : SICAP) .....	22

### Liste des figures

Figure 1 : Répartition par classe d'âge et par sexe des cas d'exposition au N <sub>2</sub> O rapportés aux CAP entre le 01/01/2020 et le 31/12/2020 (source : SICAP) .....	15
Figure 2 : Répartition mensuelle des cas d'exposition au N <sub>2</sub> O, année 2020 (source : SICAP) .....	15
Figure 3 : Répartition hebdomadaire des cas d'exposition au protoxyde d'azote en fonction des périodes de confinement, année 2020 (source : SICAP).....	16
Figure 4 : Incidence régionale des cas d'exposition au protoxyde d'azote rapportés aux CAP en 2020 (source : SICAP).....	16
Figure 5 : Incidence des cas d'exposition au protoxyde d'azote rapportés aux CAP pour la région Ile-de-France en 2020 (source : SICAP) .....	17
Figure 6 : Incidence des cas d'exposition au protoxyde d'azote rapportés aux CAP pour la région Haut-de-France en 2020 (source : SICAP) .....	17
Figure 7 : Incidence des cas d'exposition au protoxyde d'azote rapportés aux CAP pour la région Grand-Est en 2020 (source : SICAP).....	18

# 1 Contexte, objet et modalités de réalisation de l'étude

## 1.1 Contexte

Le protoxyde d'azote ( $N_2O$ , n° CAS 10024-97-2) désigné aussi sous le nom de « gaz hilarant » ou encore « proto », est détourné de son utilisation à des fins récréatives. Sont commercialisés du protoxyde d'azote à usage médical (mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote (MEOPA)) et du protoxyde d'azote destiné à un usage essentiellement culinaire (préparation de crème chantilly notamment en siphon). Ce dernier usage, disponible en vente libre, fait l'objet d'un détournement important ces dernières années par des jeunes adultes dans un contexte festif ou dans un cadre privé à domicile, avec l'utilisation de cartouches ou de bonbonnes de gaz  $N_2O$  (une bonbonne équivalant à une centaine de cartouches). Le gaz est transféré depuis une cartouche vers un ballon de baudruche servant à l'inhalation mais la consommation du protoxyde d'azote *via* les bonbonnes est facilitée car il n'est pas nécessaire de disposer d'un *cracker* (ou décapsuleur) pour vider le gaz dans un ballon. Cette consommation est de plus en plus répandue chez les adolescents et peut avoir des conséquences graves avec des atteintes neurologiques persistantes nécessitant une hospitalisation.

Un rapport du Centre antipoison (CAP) de Marseille et de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM, ex-Afssaps), incluant les données des Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et d'addictovigilance (CEIP-A) datant de 2007, démontrait déjà à l'époque cette tendance au détournement de cartouches pour siphons (CCTV, 2007).

Plus récemment, plusieurs alertes sur le détournement d'usage de ce gaz à usage alimentaire ont été rendues publiques : fin 2019, la Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives (Mildeca) a confirmé dans un communiqué de presse une augmentation des cas graves rapportés aux CEIP-A (Mildeca, 2019) ; en juin 2020, des messages ciblés vers les jeunes consommateurs et leur entourage ont été postés par la Mildeca sur les réseaux sociaux (Mildeca, 2020).

En juillet 2020, l'Anses et l'ANSM publiaient simultanément leurs études sur les cas rapportés d'une part aux CAP et d'autre part aux CEIP-A, entre 2017 et 2019 (Anses, 2020 ; Réseau français d'addictovigilance, 2020 ; MSS, 2020). Les conclusions convergentes de ces deux études confirmaient l'utilisation récréative croissante de protoxyde d'azote chez les jeunes adultes avec dans certains cas, la survenue de symptômes neurologiques persistants et d'atteintes sévères de la moelle épinière.

Considérant ces premiers bilans, l'ANSM a souhaité mettre à jour les données du réseau d'addictovigilance pour l'année 2020 et les compléter avec celles du réseau des CAP.

## 1.2 Objet de la saisine de l'ANSM

L'objectif était de décrire les cas rapportés aux CAP du 1<sup>er</sup> janvier au 31 décembre 2020, correspondant à une consommation récréative de protoxyde d'azote quel que soit l'origine et le conditionnement du gaz consommé : usage médical (protoxyde d'azote seul ou en

association avec l'oxygène) ou à usage culinaire (cartouche et bonbonne). La saisine est présentée en annexe de ce rapport.

### **1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation**

L'Anses a confié au groupe de travail « Vigilance des produits chimiques » la réalisation de cette étude en janvier 2021. Un expert rapporteur a été nommé pour la relecture et l'analyse des cas enregistrés par les CAP. Le rapport d'étude a été validé en septembre 2021.

Des échanges ont eu lieu avec le CEIP de Nantes, centre rapporteur de l'enquête d'addictovigilance en vue d'identifier les cas communs aux deux études.

L'avancement de l'étude a été présenté au Comité scientifique permanent (CSP) d'interface avec le réseau de toxicovigilance de l'ANSM en mai 2021. Un expert de ce CSP a été nommé relecteur et ses commentaires ont été pris en compte.

Ces travaux sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires.

L'étude a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – prescriptions générales de compétence pour une expertise (mai 2003) »

### **1.4 Prévention des risques de conflits 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 <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

## 2 Matériel et méthodes

### 2.1 Période de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective des cas d'exposition au protoxyde d'azote dans un contexte récréatif ou de toxicomanie/addiction, rapportés au réseau des CAP entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 décembre 2020.

Les cas correspondant à une consommation de protoxyde d'azote en 2019 mais ayant contacté un CAP en 2020 ont été inclus dans l'étude, la date de premier appel à un CAP étant la variable temporelle retenue pour l'extraction des cas.

### 2.2 Source de données

Le système d'information des CAP (SICAP) est composé du Service des agents et compositions (SAC) permettant la gestion de la base nationale des produits et compositions (BNPC), et du Service des cas médicaux (SCM) permettant la mise à jour de la Base nationale des cas médicaux (BNCM).

Les CAP et l'Anses utilisent les données non nominatives du SICAP pour les besoins de toxicovigilance, interrogeable via un système d'information décisionnel dédié (SID).

#### 2.2.1 Base des agents

Les agents concernés (mélanges, substances/ingrédients, classes d'agents, etc.) ont été recherchés dans la BNPC, thésaurus des agents ayant motivé une téléconsultation et/ou faisant l'objet d'une obligation réglementaire de déclaration de composition. Il s'agit d'une base de données dynamique, mise à jour en permanence à partir des déclarations réglementaires ou spontanées des industriels et des réponses aux demandes spécifiques des CAP.

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 BNCM qui comprend les données à caractère personnel recueillies et enregistrées par les CAP dans le cadre de leur mission de réponse téléphonique à l'urgence (RTU).

Cas individuel : une seule personne exposée, faisant l'objet d'un enregistrement par le CAP dans un dossier médical ou de toxicovigilance.

Cas groupés : au moins 2 cas liés à la même exposition.

Ils peuvent également correspondre à des cas « hors RTU » : cas notifiés aux CAP sans qu'ils ne soient appelés pour une téléconsultation médicale ; cas recherchés spécifiquement dans les dossiers d'hospitalisation de façon proactive ; cas signalés via le portail des signalements<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> [https://signalement.social-sante.gouv.fr/psig\\_ihm\\_utilisateurs/index.html#/accueil](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 les gaz analgésiques et anesthésiques (protoxyde d'azote seul ou en association avec l'oxygène), les cartouches pour siphon à chantilly ou tout autre conditionnement contenant du protoxyde d'azote (bonbonne de très grande capacité par exemple) référencés en BNPC.

## 2.4 Définition des cas d'intérêt pour l'étude

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 confondue.

Après lecture de tous les dossiers médicaux, ont été exclus :

- les doublons,
- les cas d'imputabilité nulle,
- les expositions autres que par voie respiratoire,
- les circonstances d'exposition autres :
  - o exposition en milieu médical lors de la réalisation de soins,
  - o exposition accidentelle à un produit sous forme d'aérosol dont le gaz propulseur est du protoxyde d'azote (produit pour bricolage par exemple),
  - o erreur de codage de l'agent ou agent non pertinent.

## 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 effet de santé (symptôme, syndrome ou maladie). Elle comporte 5 niveaux :

- imputabilité très probable [I4],
- imputabilité probable [I3],
- imputabilité possible [I2],
- imputabilité douteuse/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 cette étude, l'imputabilité des dossiers de gravité forte a été revue et recodée 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 ayant notamment engagé le pronostic vital à un moment de l'évolution,
- Décès SGT 4.

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

Une lecture des dossiers de gravité estimée moyenne et forte a été réalisée par l'expert rapporteur toxicologue afin de confirmer le SGT. En cas de discordance, c'est la gravité réévaluée par l'expert toxicologue qui a été retenue.

## 2.6 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 : un test de régression linéaire a été réalisé à l'aide du logiciel Prism, version 9.1.2 (GraphPad Software, San Diego, CA).
- Répartition géographique : La réalisation des cartes a été faite avec le Package mapsf du logiciel R. Deux couches géographiques constituent les cartes. La première couche correspond à la répartition du nombre de cas par région ou département, la deuxième couche représente la répartition de l'incidence brute par région ou département.

L'incidence a été calculée sur la base de 100 000 habitants. Afin de représenter cette incidence par classe, la méthode de classification par intervalles égaux (Equal) a été employée. Elle divise les valeurs des attributs en plages de taille égale. Contrairement à la classification par quantile, le nombre d'enregistrements qui entre dans chaque classe sera différent. Une carte choroplèthe utilisant la classification par intervalles égaux mettra en évidence la quantité d'un attribut par rapport à un autre ;

- Détail sur les circonstances d'exposition ;
- Description de la symptomatologie avec un focus sur les symptômes neurologiques et neuromusculaires ;
- Description des cas de gravité forte.

## 3 Résultats

### 3.1 Description des agents

L'extraction a permis d'identifier 51 agents en BNPC contenant ou désignant du protoxyde d'azote et qui étaient associés à au moins un cas d'exposition. Il s'agissait de :

- 1 agent de type « substance » : oxyde de diazote ;
- 4 agents de type « classe d'agents » : « Protoxyde d'azote - ATC N01AX13 », « Protoxyde d'azote en association ATC N01AX63 », « Mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote » et « Cartouche à chantilly » ;
- 13 mélanges correspondant à du protoxyde d'azote à usage médical ;
- 7 agents correspondant à des cartouches pour siphon à chantilly ;
- 26 agents contenant du protoxyde d'azote en tant que gaz propulseur.

### 3.2 Description des cas

Les cas rapportés à un CAP entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 décembre 2020, correspondant à une exposition à l'un des agents précédemment cités, ont été extraits.

Après relecture de l'ensemble de ces dossiers, 134 cas correspondaient à une exposition au protoxyde d'azote dans un contexte d'usage récréatif/toxicomanie/addiction, selon les critères d'inclusion cités ci-dessus.

Parmi ces 134 cas, 126 étaient symptomatiques.

#### 3.2.1 Age et sexe

Parmi les 134 personnes exposées au protoxyde d'azote, 83 étaient des hommes et 51 des femmes indiquant une prépondérance masculine (sex-ratio = 1,6).

Les usagers étaient jeunes. L'âge allait de 13 à 42 ans, l'âge médian était de 20 ans (moyenne à 21 ans) ; 44 % des cas avaient entre 20 et 25 ans et 19,4 % des cas étaient mineurs.

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



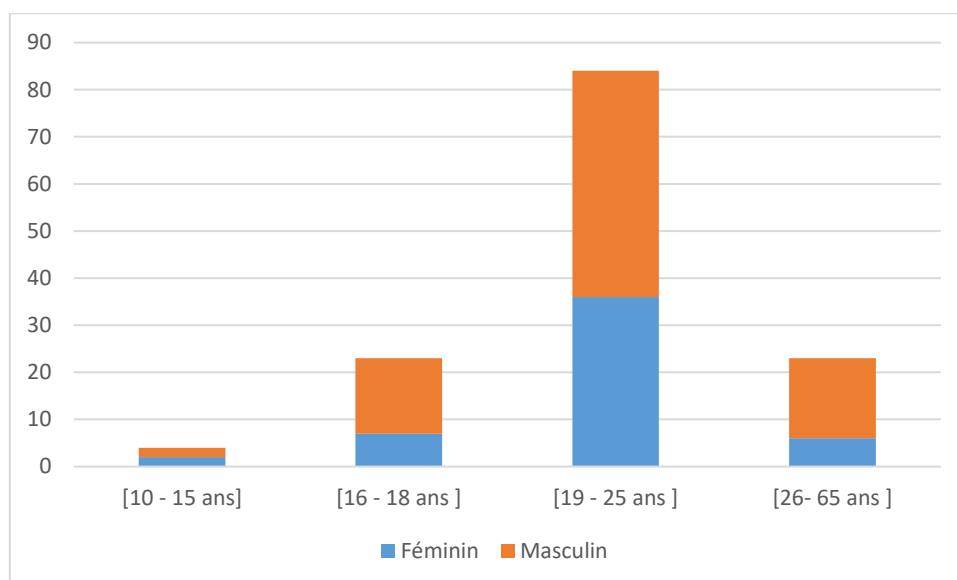


Figure 1 : Répartition par classe d'âge et par sexe des cas d'exposition au N<sub>2</sub>O rapportés aux CAP entre le 01/01/2020 et le 31/12/2020 (source : SICAP)

### 3.2.2 Répartition temporelle

Au cours de l'année 2020, le nombre de cas rapportés aux CAP a augmenté de façon statistiquement significative ( $R^2=0,5264$  ;  $p<0,01$  (F-test)) (Figure 2). Aucun cas n'a été rapporté au mois de mars, correspondant au début du 1<sup>er</sup> confinement décrété le 17 mars 2020, dû à l'épidémie de COVID-19.

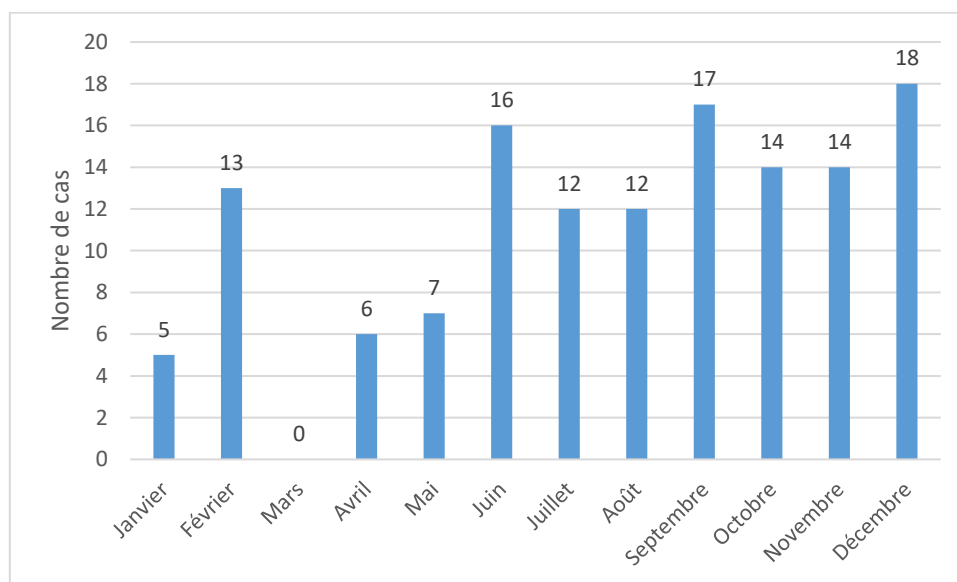


Figure 2 : Répartition mensuelle des cas d'exposition au N<sub>2</sub>O, année 2020 (source : SICAP)

L'analyse des cas en fonction des périodes de confinement et de déconfinement en 2020 montre que le nombre maximal de cas a été rapporté aux CAP à la sortie du 1<sup>er</sup> confinement (allant de la semaine 12 à 19), soit après le 11 mai, et jusqu'à la veille du 2<sup>ème</sup> confinement (allant de la semaine 45 à 50) (Figure 3).

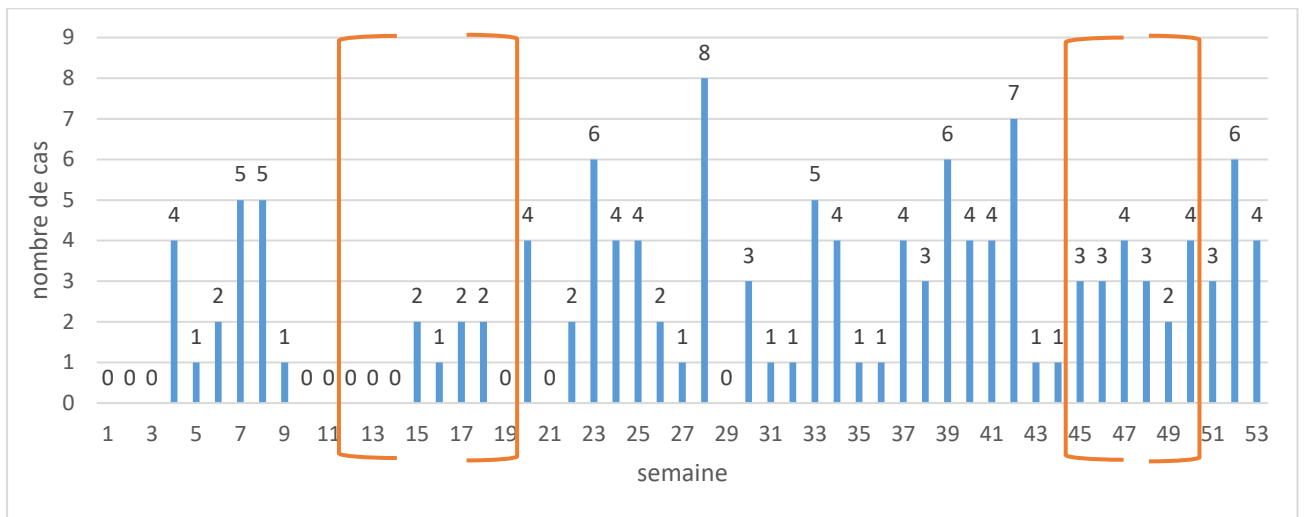


Figure 3 : Répartition hebdomadaire des cas d'exposition au protoxyde d'azote en fonction des périodes de confinement, année 2020 (source : SICAP)

### 3.2.3 Répartition géographique

L'Île-de-France (notamment les départements de la Seine-Saint-Denis, de Paris et du Val-de-Marne) et les Hauts-de-France (majoritairement le département du Nord) étaient les régions les plus concernées avec chacune un quart des cas, alors que ces régions ne représentent que 18 % et 9 % de la population française respectivement (Figures 4 à 7), suivies par la région Grand-Est.

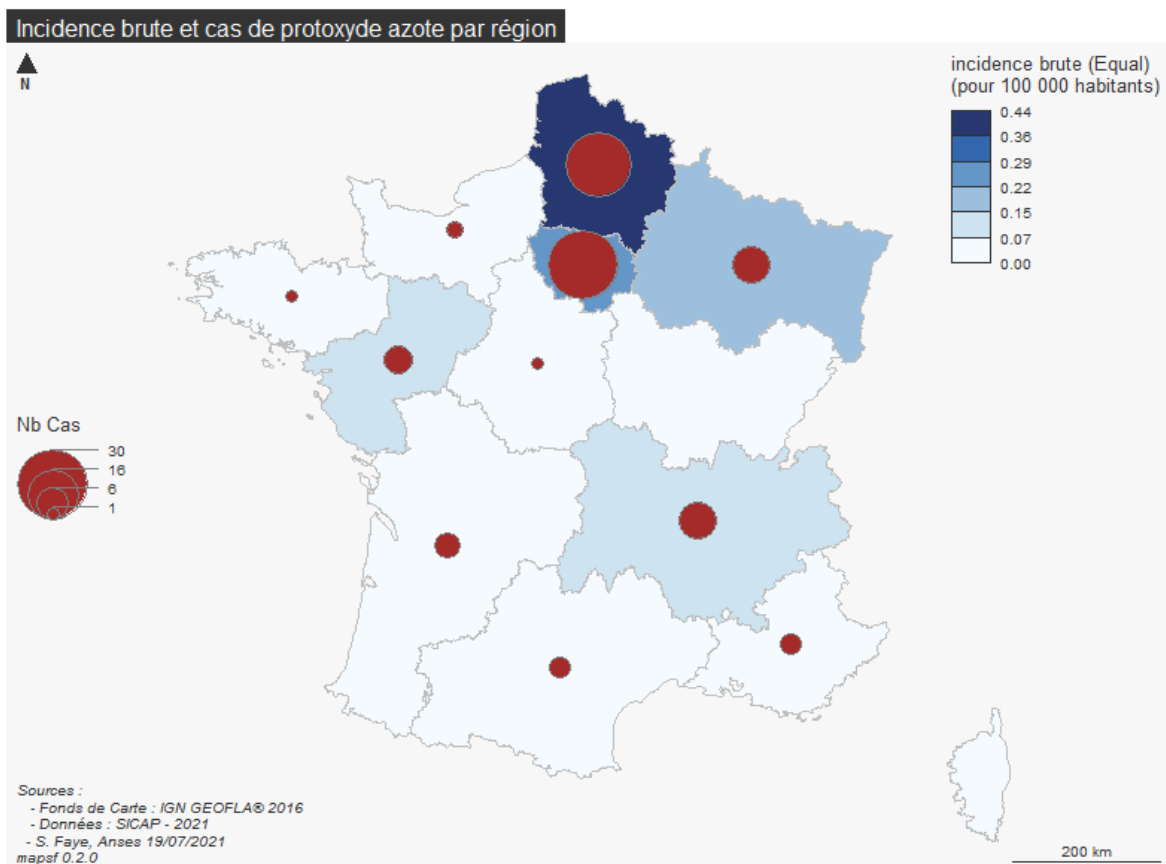


Figure 4 : Incidence régionale des cas d'exposition au protoxyde d'azote rapportés aux CAP en 2020 (source : SICAP)

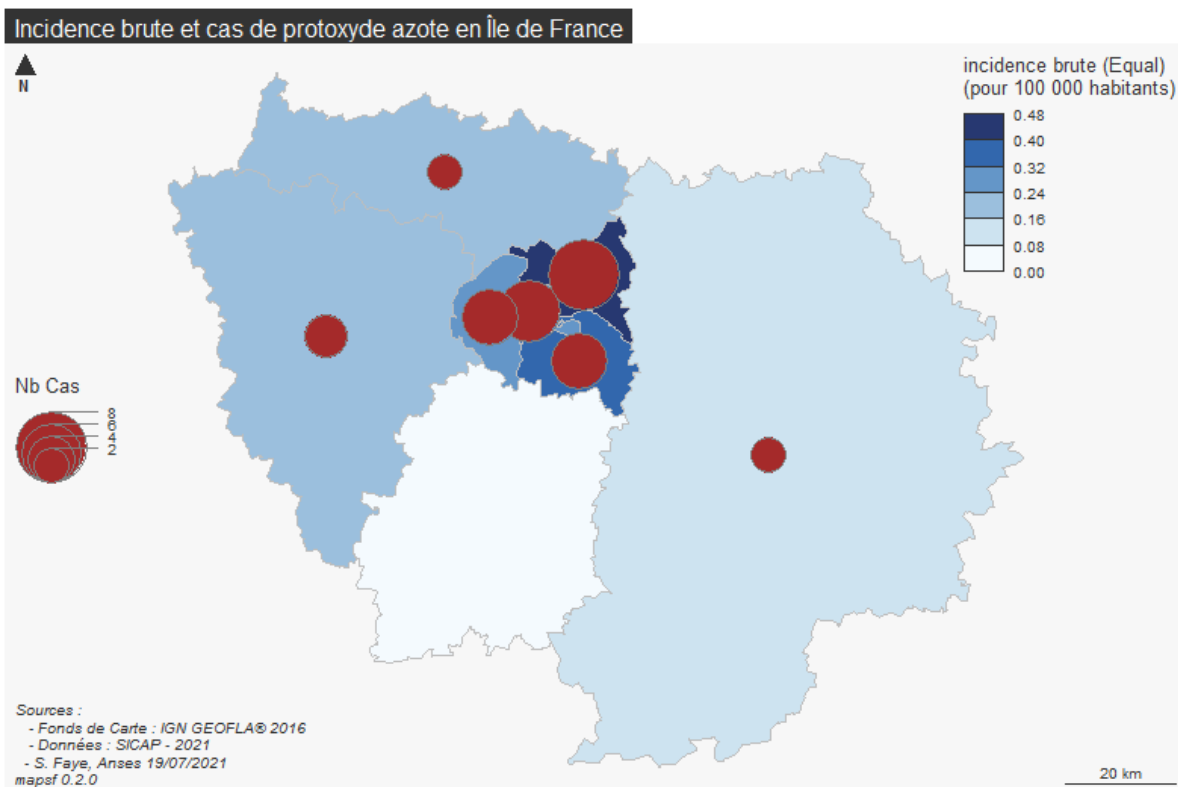


Figure 5 : Incidence des cas d'exposition au protoxyde d'azote rapportés aux CAP pour la région Ile-de-France en 2020 (source : SICAP)

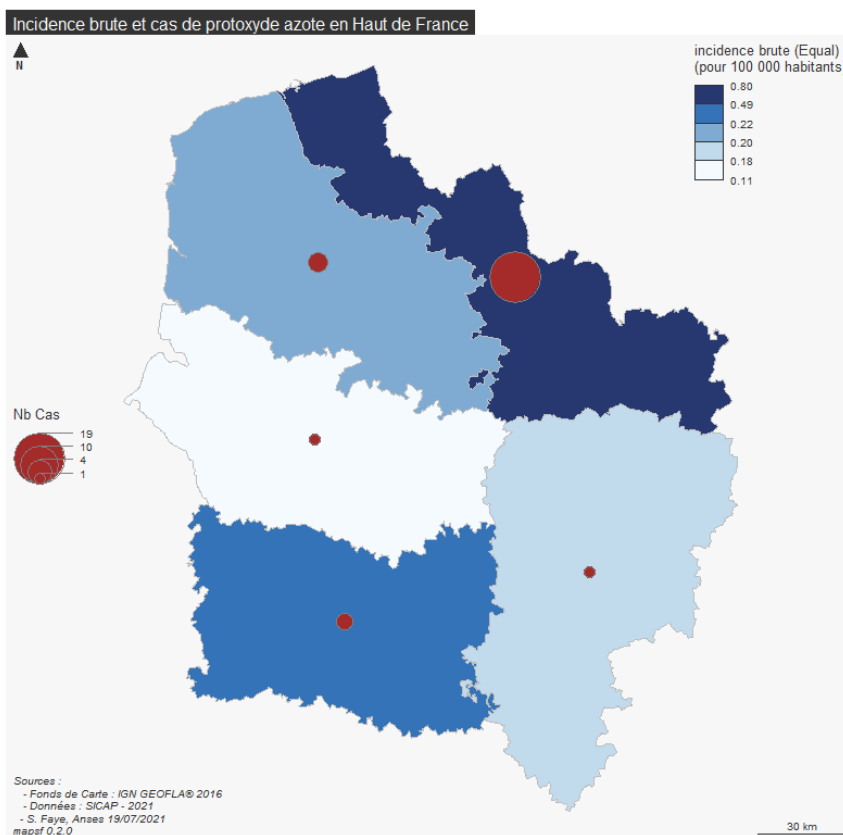


Figure 6 : Incidence des cas d'exposition au protoxyde d'azote rapportés aux CAP pour la région Haut-de-France en 2020 (source : SICAP)

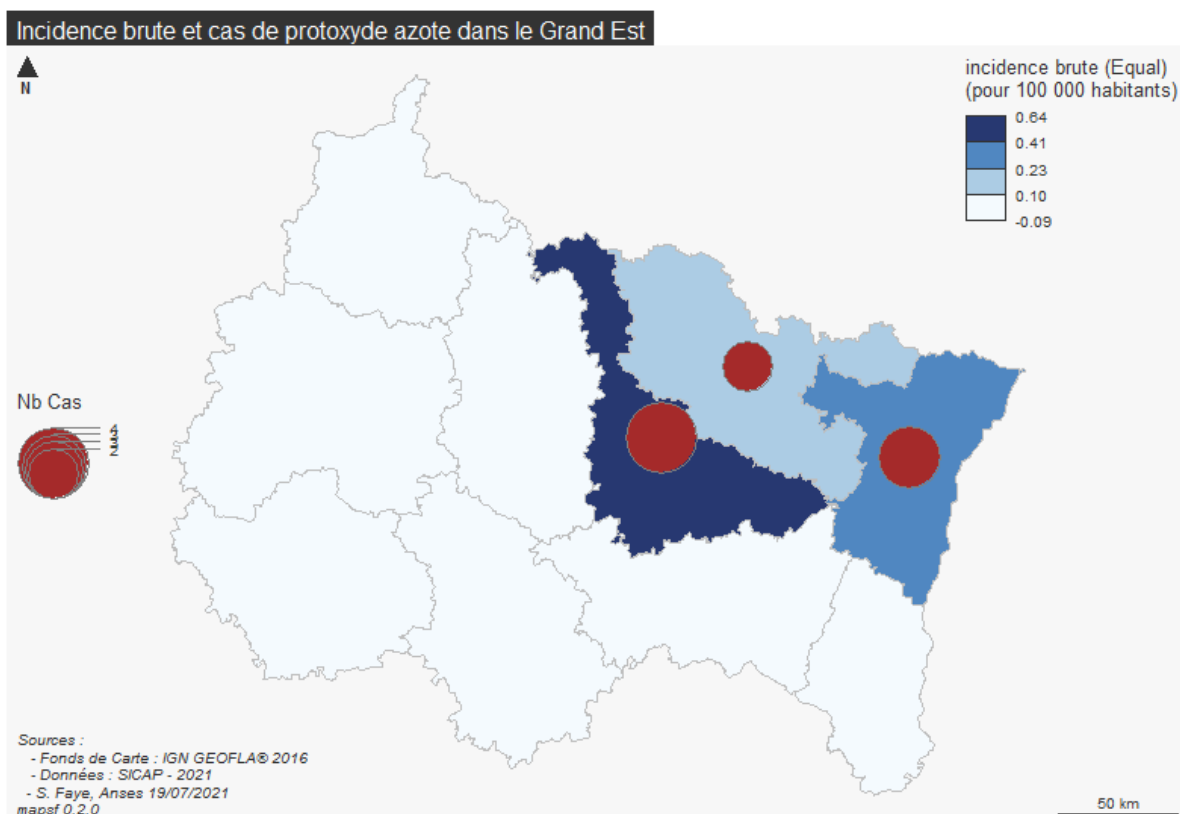


Figure 7 : Incidence des cas d'exposition au protoxyde d'azote rapportés aux CAP pour la région Grand-Est en 2020 (source : SICAP)

### 3.2.4 Circonstances d'exposition

Lorsqu'il était renseigné, soit seulement dans 70 % des cas, le type de protoxyde d'azote consommé était pour la moitié des cas du protoxyde d'azote issu de cartouches à usage alimentaire, disponibles en vente libre, et inhalé *via* des ballons (Tableau 1).

L'inhalation *via* une bonbonne de très grande capacité (contenant l'équivalent d'une centaine de cartouches), représentait 20 % des modalités de consommation. Cette tendance était plus marquée au cours du deuxième semestre : 3 cas entre janvier et mai 2020 (10%) et 23 cas entre juin et décembre 2020 (22%).

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

SOURCE DE PROTOXYDE D'AZOTE	N	%
Cartouches pour siphon à crème chantilly	66	49,3
Source non précisée	41	30,6
Bonbonne de protoxyde d'azote	24	17,9
Cartouches et bonbonne de protoxyde d'azote	2	1,5
Protoxyde d'azote médical comprimé	1	0,7
	134	100,0

La durée de consommation et son ancienneté telles que rapportées aux CAP étaient très variables. Une consommation régulière datant de plusieurs mois voire de plus d'un an était indiquée dans près de 40 % des cas. Les quantités variaient de quelques cartouches à

plusieurs centaines de cartouches par jour, avec une grande hétérogénéité des quantités totales et des difficultés pour confirmer les doses réellement inhalées. Cette étude a également mis en évidence la consommation par certains consommateurs de plusieurs bonbonnes par jour.

Dans 19,4 % des cas, la consommation de protoxyde d'azote était associée à des substances psychoactives (Tableau 2). Il s'agissait d'alcool pour 10,4 % des cas, de cannabis, d'amphétamine ou de *Poppers* pour 10,4 % des cas, ou encore de médicaments pour 3,0 % des cas, certains usagers ayant pu consommer plusieurs substances psychoactives en même temps.

Tableau 2 : Co-expositions au N<sub>2</sub>O rapportées aux CAP en 2020 (source : SICAP)

AGENTS	N	%
Protoxyde d'azote	134	100
Alcool associé au protoxyde d'azote	14	10,4
Substance psychoactive associée au protoxyde d'azote	14	10,4
Médicaments associés au protoxyde d'azote	4	3,0

Enfin, l'inhalation de protoxyde d'azote avait eu lieu très majoritairement au domicile de la personne exposée ou de son entourage (76,1 % des cas). Les autres lieux de consommation, lorsqu'ils étaient précisés, étaient divers (par exemple, voie publique, restaurant, établissement d'enseignement secondaire ou universitaire).

### 3.2.5 Description des symptômes

Parmi les 134 cas retenus, 126 (94 %) présentaient des symptômes suite à l'inhalation de protoxyde d'azote. L'évolution clinique des cas était rarement disponible.

Les symptômes listés ci-dessous correspondaient aux symptômes rapportés 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 134 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 96 cas (76,2 %). Les autres classes de symptômes les plus fréquemment rencontrés étaient des signes digestifs pour 25,4 % des cas (nausées, vomissements), psychiques pour 24,6 % des cas (agitation, anxiété), généraux pour 21,4 % des cas (asthénie, malaise) ou encore respiratoires pour 7,9 % (dyspnée) et cardio-vasculaires pour 7,1 % de cas (bradycardie, hypotension).

Parmi les 96 cas présentant des signes neurologiques ou neuromusculaires, 76,0 % présentaient au moins un signe moteur et/ou sensitif tel que des hypoesthésies, des paresthésies, des déficits moteurs, des tremblements des extrémités ou des douleurs musculaires (cf. Tableau 3). Plus de 45 % des cas présentaient au moins un symptôme de type céphalées/vertiges/troubles de l'équilibre. Plus rarement, des troubles de la conscience étaient rapportés (6,3 % des cas).

L'ensemble des signes cliniques et symptômes toutes voies d'exposition confondues est présenté en Annexe 2.

Tableau 3 : Fréquence des symptômes neurologiques ou neuromusculaires rapportés aux CAP suite à l'inhalation de protoxyde d'azote en 2020 (source : SICAP)

SYMPTOMES NEUROLOGIQUES ET NEUROMUSCULAIRES	NOMBRE DE CAS AYANT PRESENTE AU MOINS UN SYMPTOME*	
		%
Troubles sensitifs et/ou moteurs	73	76,0
Céphalées/syndrome cérébelleux : ataxie et/ou vertiges et/ou troubles de l'équilibre	44	45,8
Trouble de la conscience (sommolence, coma)	6	6,3
Autre signe neurologique	1	1,0
	96	100,0

\* Le total du nombre de cas et de pourcentages correspondants dépasse respectivement 96 et 100 %, dans la mesure où certaines personnes présentaient plusieurs symptômes de la même classe.

### 3.2.6 Description des cas de gravité forte

Parmi les 126 cas ayant présenté des symptômes, 77 étaient de gravité faible, 33 de gravité moyenne et 16 de gravité forte. Aucun décès n'a été rapporté.

Les cas de gravité forte étaient âgés de 15 à 29 ans avec une médiane à 19 ans (moyenne à 20 ans) et de prépondérance masculine (sex-ratio H/F = 1,8) (cf. Tableau 4). La plupart étaient des consommateurs chroniques de protoxyde d'azote, la consommation datant de quelques semaines à plusieurs années. Les consommations rapportées variaient de 50 cartouches en une soirée à plus de 600 cartouches par jour. Certains patients ont rapporté consommer plusieurs bonbonnes par jour.

À l'exception de cinq patients, tous ont décrit des complications neurologiques ou neuromusculaires.

Les atteintes décrites étaient majoritairement médullaires. La plupart des cas ont rapporté des paresthésies ou une ataxie, accompagnées pour certains de troubles de la coordination, de troubles de la sensibilité, de la marche ou vésico-sphinctériens. Quatre cas de sclérose combinée de la moelle<sup>2</sup> ont été objectivés en IRM. Par ailleurs, 3 cas de myélite<sup>3</sup> et de neuropathie périphérique<sup>4</sup> ont été diagnostiqués.

Enfin, cinq consommateurs réguliers ont été pris en charge dans un service de rééducation devant l'importance des troubles neurologiques moteurs, avec trouble de la marche nécessitant le recours à des aides (telles que des béquilles). La persistance des troubles moteurs après la rééducation n'était pas toujours renseignée : soit parce que les patients

<sup>2</sup> Atteinte simultanée, dans la moelle épinière, de deux zones de substance blanche (cordon postérieur véhiculant la sensibilité et cordon latéral véhiculant la motricité). Sont observés des troubles de la sensibilité associés à des contractions musculaires involontaires, affectant surtout les membres inférieurs.

<sup>3</sup> Inflammation de la moelle épinière responsable d'une atteinte motrice et sensitive. Les symptômes s'installent en quelques heures à quelques jours, touchant d'abord les jambes. Sont observées une perte de force partielle ou complète des membres, des engourdissements et des troubles vésico-sphinctériens.

<sup>4</sup> Atteinte simultanée de plusieurs troncs nerveux des nerfs périphériques ou atteinte de divers types de fibres sensitives et motrices. Sont observés le plus fréquemment des symptômes sensitifs : paresthésies et hypoesthésies localisée le plus souvent aux membres inférieurs, douleurs souvent à prédominance nocturne, mal calmées par les antalgiques usuels ; ainsi que des symptômes moteurs : faiblesse musculaire.

avaient quitté le service prématurément sans guérison (perdus de vue), soit parce que l'information n'était pas renseignée dans le dossier SICAP.

Les autres complications graves retrouvées dans les dossiers étaient :

- la présence de brûlure du 3<sup>ème</sup> degré du voile du palais et de la luette suite à une inhalation de protoxyde d'azote directement depuis la bonbonne ;
- une détresse respiratoire avec bronchospasme et tachycardie chez une patiente ayant inhalé du protoxyde d'azote directement depuis la bonbonne avec persistance d'une toux et d'un freinage expiratoire plusieurs jours après l'exposition ;
- une crise tonico-clonique généralisée avec morsure de la langue et traumatisme crânien, une perte de connaissance et une bradycardie régressive ;
- des convulsions généralisées chez un jeune homme ayant également consommé du cannabis et de l'alcool ;
- une perte de connaissance et des troubles de la conscience.

Tableau 4 : Description des cas de gravité forte (source : SICAP)

N°	SEXE AGE	FORME CONSOMMEE	QUANTITE CONSOMMEE	AUTRES PRODUITS	IMPUTABILITE	DESCRIPTION
1	19 M	Cartouches	40 à 60 cartouches par jour Pendant 2-3 jours		Très probable	Consommation durant 2-3 jours pendant le confinement, avec 10-15 amis, à raison de 40 à 60 cartouches pour chacun des participants. Ataxie avec troubles de la coordination des quatre membres d'apparition progressive sur 48 heures ainsi que des troubles sensitifs des quatre membres et des nausées. Atteinte médullaire de type sclérose combinée de la moelle objectivée en IRM Amélioration progressive avec récupération de la marche après un séjour en rééducation IRM de contrôle : régression complète des anomalies.
2	16 M	Cartouche	Non précisé		Très probable	Atteinte neurologique motrice et sensitive avec anomalie à l'IRM médullaire et tableau sclérose combinée de la moelle avec atteinte sensitive. Amélioration sensitive lente
3	17 M	Non précisé	Non précisé	Cannabis Alcool	Possible	Convulsions généralisées
4	15 F	Non précisé	Non précisé		Possible	Suite à une première consommation de protoxyde d'azote, perte de connaissance et troubles de la conscience de 20 min à domicile rapportés par les parents (non stimuable à la douleur, au chaud et froid)
5	21 M	Cartouches	Une centaine par jour depuis plusieurs mois		Très probable	Patient initialement hospitalisé avec diagnostic de Guillain-Barré devant des paresthésies avec une hypoesthésie des membres inférieures et supérieures et une marche talonnante ataxique Myélite objectivée à l'IRM Séjour en rééducation et en hôpital de jour : a retrouvé une marche sans aide mais boite encore
6	19 F	Cartouches	Centaine de ballons dans la nuit	Alcool	Possible	Apparition de paresthésies des extrémités et d'un déficit sensitivomoteur jusqu'à mi-cuisse des deux côtés suite à la consommation de protoxyde d'azote Difficulté à rester debout Bilan neurologique normal
7	19 M	Cartouches	75 cartouches en une soirée	Alcool	Possible	Tremblement des extrémités, douleur thoracique et agitation



N°	SEXE AGE	FORME CONSOMMEE	QUANTITE CONSOMMEE	AUTRES PRODUITS	IMPUTABILITE	DESCRIPTION
8	28 M	Bonbonne	10 bonbonnes par jour pendant toute la période du confinement Consomme de protoxyde d'azote depuis 4 ans		Très probable	Faiblesse musculaire intense et troubles de la marche, ataxie et démarche talonnante Arrêt de la consommation de protoxyde d'azote devant l'apparition des troubles IRM : sclérose combinée de la moelle Régression mais persistance de paresthésies au niveau des mains et des pieds
9	20 F	Bonbonne	Non précisée		Probable	Détresse respiratoire avec bronchospasme et vomissements suite à inhalation directement depuis la bonbonne sans utiliser de ballon ou de détendeur Tachycardie et syndrome inflammatoire biologique Amélioration après aérosol de bronchodilatateur mais persistance d'une toux et d'un freinage expiratoire et crépitants aux bases
10	29 M	Cartouches	50 cartouches par soir, 3 fois par semaine depuis 2-3 semaines		Très probable	Evolution progressive de la symptomatologie avec troubles sensitifs à type de paresthésies des membres inférieurs puis supérieurs. Puis apparition d'un déficit moteur des membres inférieurs et des extenseurs des doigts (neuropathie périphérique). Suspicion de maladie de Guillain-Barré mais bilan négatif Séjour en rééducation.
11	20 M	Cartouches	50 à 60 ballons en une soirée Consommation très régulière tous les 2 à 3 jours	Cannabis	Très probable	Admission aux urgences suite à une crise tonico-clonique généralisée avec perte de conscience et traumatisme crânien, morsure de langue Ralentissement à l'élocution, déficit moteur et sensitif des membres inférieurs, bradycardie, vomissements Phase de récupération sous oxygène avec amélioration Possibles séquelles neurologiques sur consommation chronique et refus de suivi du patient
12	19 M	Cartouches	300 cartouches par jour depuis 1 mois et demi Consommateur depuis 1 an et demi (600 à 800 cartouches par jour)		Très probable	Altération de l'état général avec perte de poids, paresthésies, déficit moteur et faiblesse musculaire évoluant depuis plusieurs mois sur fond de forte consommation de protoxyde d'azote Sevrage il y a deux mois devant une altération de l'état général Extension des troubles neurologiques devenant invalidants, marche ataxique avec une béquille Consultation neuro : polyneuromyéélite nécessitant un séjour en rééducation

N°	SEXE AGE	FORME CONSOMMEE	QUANTITE CONSOMMEE	AUTRES PRODUITS	IMPUTABILITE	DESCRIPTION
13	19 M	Bonbonne	Non précisé		Très probable	Brûlures du 3 <sup>ème</sup> degré du voile du palais et de la luette et douleurs oro-pharyngées suite à une inhalation de protoxyde d'azote directement depuis la bonbonne
14	18 F	Bonbonnes	Consommateur chronique qui a majoré sa consommation depuis 3 jours de l'ordre de 6 bonbonnes par jour		Très probable	Difficultés à la marche et troubles de la sensibilité avec une polyneuropathie des membres inférieurs Myélite extensive objectivée à l'IRM
15	24 F	Cartouches	Consommatrice depuis 6 mois Une centaine de cartouches par occasion		Très probable	Neuropathie sévère avec trouble important de la marche et perte de la sensibilité des genoux jusqu'aux pieds Notion de dépendance psychologique au protoxyde d'azote.
16	19 F	Bonbonnes	1 à 2 grosses bonbonnes par jour	Cannabis	Très probable	Perte de sensibilité des membres inférieurs allant jusqu'au nombril et fourmillements dans les doigts des mains Diagnostic de sclérose combinée de la moelle avec trouble de la motricité et vésico-sphinctériens Séjour en service de rééducation

## 4 Discussion

L'analyse des cas rapportés aux CAP en 2020 confirme l'augmentation de la consommation de ce gaz à des fins récréatives, augmentation déjà observée lors de la première étude de toxicovigilance portant sur les années 2017 à 2019 : 10 cas en 2017 et 2018 respectivement, 46 cas en 2019 et 134 cas en 2020. Cette augmentation de consommation de protoxyde d'azote serait constatée jusque dans les usines de traitement des déchets et d'incinération des ordures ménagères : ces installations semblent rencontrer, depuis plusieurs mois, des problèmes croissants d'explosions dans les fours en raison du reliquat de gaz contenus dans un nombre croissant de bonbonnes ou cartouches ramassées sur la voie publique ou jetées dans les ordures ménagères<sup>5</sup>. Des cas d'accidents de la voie publique en lien avec la consommation de protoxyde d'azote sont également plus fréquemment mentionnés dans la presse (consommation par le conducteur ou propriété comburante du gaz)<sup>6</sup>.

Cette étude confirme le profil des consommateurs, identique à celui observé précédemment à savoir majoritairement des hommes jeunes. Mais les contenants ont évolué au profit des bonbonnes de protoxyde d'azote : 26 personnes ont inhalé du protoxyde d'azote *via* une bonbonne en 2020 (19,4 %, contre 3,0 % entre 2017 et 2019). L'étude montre de plus une nette augmentation des consommations depuis des bonbonnes au second semestre 2020 (3 cas au 1<sup>er</sup> semestre contre 23 au 2<sup>nd</sup> semestre). Le grand volume de gaz contenu dans ces bonbonnes permet une inhalation plus importante par un même consommateur sur une courte durée. Bien que ces bonbonnes soient dédiées à un usage professionnel (traiteurs par exemple), de nombreux sites internet proposent leur achat librement, avec la possibilité d'en commander en grande quantité à prix réduit, ou leur achat pour une soirée avec livraison à domicile dans un délai très court. Des sacs de transports pour bonbonnes ou du protoxyde d'azote aromatisé y sont également proposés. Des neurologues exerçant en milieu hospitalier à Marseille ont par ailleurs alerté l'Anses début juin 2021 sur la vente libre de ces bonbonnes dans les commerces de la ville.

En 2020, l'inhalation de protoxyde d'azote avait majoritairement lieu au domicile de la personne exposée ou de son entourage, et non plus dans des bars ou lieux festifs. Cette évolution du lieu de consommation peut être expliquée, au moins en partie, par la pandémie de la COVID-19, les confinements et les mesures ayant entraîné la fermeture des bars et lieux festifs, mais aussi par une plus grande disponibilité du produit.

---

<sup>5</sup> <https://www.leparisien.fr/val-de-marne-94/toute-la-france-est-concernee-les-bonbonnes-de-gaz-hilarant-font-derailer-les-usines-dincineration-des-dechets-03-08-2021-OUSQQSTEBNA2PHGFX7DIY5D2NQ.php>  
<https://www.sudouest.fr/sante/gaz-hilarant-les-bonbonnes-de-protoxyde-d-azote-nouveau-cauchemar-des-usines-de-traitement-des-dechets-4493928.php>

<sup>6</sup> <https://www.leprogres.fr/sante/2020/11/20/explosion-a-arbent-en-cause-le-protoxyde-d-azote-dangereux-gaz-euphorisant>  
<https://www.midilibre.fr/2020/11/03/montpellier-le-gaz-hilarant-a-t-il-joue-un-role-dans-laccident-mortel-du-week-end-dernier-9178766.php>  
[https://www.bfmtv.com/police-justice/paris-cinq-pietons-fauches-par-une-automobiliste-sur-les-champs-elysees\\_AN-202109220118.html](https://www.bfmtv.com/police-justice/paris-cinq-pietons-fauches-par-une-automobiliste-sur-les-champs-elysees_AN-202109220118.html)

De nombreux patients évoquent avoir débuté ou majoré leur consommation de protoxyde d'azote à l'occasion du 1<sup>er</sup> confinement en se faisant facilement livrer à domicile, par internet ou par les revendeurs, les cartouches ou les bonbonnes de protoxyde d'azote. La répartition du nombre d'appels aux CAP au cours de l'année 2020 montre une augmentation assez régulière et statistiquement significative du nombre de cas, avec une recrudescence d'appels au second semestre de l'année. Cette observation pourrait s'expliquer par l'accès réduit aux consultations pendant le 1<sup>er</sup> confinement. Les appelants aux CAP étaient majoritairement des professionnels de santé (78,4 %).

La majorité des cas rapportés aux CAP en 2020 présentait des troubles neurologiques et neuromusculaires dont des atteintes invalidantes de la sensibilité ou de la marche, des troubles vésico-sphinctériens, la nécessité d'une prise en charge en service de rééducation, la persistance de troubles moteurs nécessitant une canne ou des béquilles malgré cette prise en charge. L'imputabilité de ces symptômes à la consommation de protoxyde d'azote est renforcée par la qualité des dossiers, documentés par des résultats d'explorations biologiques et radiologiques objectivant les lésions neurologiques. La gravité des symptômes serait à corréler avec le renforcement des pratiques de consommation : durée plus longue (parfois depuis plus de 2 ans avec une intensification à partir du 1<sup>er</sup> confinement), quantités plus élevées, passage aux bonbonnes, augmentation du nombre de jeunes consommateurs en particulier de consommateurs réguliers.

Il est à noter que des symptômes non spécifiques au protoxyde d'azote mais liés aux modalités de consommation de ce gaz ont été rapportés dans cette étude : brûlures suite à l'inhalation directe de protoxyde d'azote émis à très basse température lorsqu'il est sous pression ; convulsions probablement liées à l'hypoxie.

Les résultats de cette étude montrent également dans certains cas, un retard au diagnostic avec un syndrome de Guillain-Barré évoqué à tort chez certains patients n'ayant pas d'emblée indiqué leur consommation de protoxyde d'azote.

Un point nouveau est à signaler dans cette étude : 4 cas ont présenté un syndrome de manque, au moment d'un sevrage spontané face à l'aggravation de leur état de santé ou à la demande d'un professionnel de santé au moment de leur prise en charge en service d'hospitalisation de jour ou en service de rééducation. Ce syndrome de manque a rendu impossible l'arrêt de la consommation de protoxyde d'azote par ces patients à la sortie de l'hôpital et ce malgré la survenue de troubles neurologiques handicapants. La dépendance à cette substance expliquerait la recherche d'une augmentation des quantités consommées (augmentation du nombre de cartouches ou passage aux bonbonnes) et la persistance des habitudes de consommation malgré la survenue de symptômes évocateurs d'atteintes neurologiques graves (Réseau français d'addictovigilance, 2020).

Cette étude sous-estime très sûrement l'étendue du problème car la consommation de protoxyde d'azote chez les jeunes s'est largement banalisée touchant ainsi un plus grand nombre de nouveaux consommateurs en 2020. Les données montrent une augmentation nette (> 2 fois) des appels en 2020 par rapport à 2019 et sont en faveur d'une augmentation de la consommation en France. Pour autant, certains dossiers évoquent clairement le refus du patient à se faire soigner, à respecter la durée d'hospitalisation ou de la rééducation, à réaliser les examens radiologiques nécessaires au diagnostic et à l'exclusion des diagnostics différentiels (IRM médullaire et cérébrale par exemple). Certains patients n'évoquent pas d'emblée leur consommation chronique de protoxyde d'azote ou la banalisent lorsqu'ils

consultent un médecin. Cette sous-déclaration rend difficile la possibilité de dresser un état des lieux fiable de la fréquence de consommation récréative de protoxyde d'azote et de la gravité des symptômes. Il apparaît important de maintenir un suivi des cas. De plus, afin d'améliorer leur prise en charge, les patients devraient être adressés, avec leur accord, en consultation de neurologie et/ou vers les CEIP-A compte tenu de la pharmacodépendance de certains consommateurs.

Le CEIP-A de Nantes a réalisé une étude d'addictovigilance sur l'année 2020 et leurs résultats concordent avec ce qui est observé par le réseau des CAP (notamment le profil de consommateurs et la gravité des lésions neurologiques). Pour la période du 1<sup>er</sup> janvier au 31 décembre 2020, parmi les 51 cas ayant été possiblement signalés aux CEIP par les CAP (information dans le dossier semblant l'indiquer), une recherche des cas communs aux deux études a mis en évidence :

- 8 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 ;
- 18 cas « possibles » : il s'agissait de cas pour lesquels la personne exposée était possiblement la même mais plusieurs éléments dans les dossiers diffèrent ;
- 25 cas « différents » : aucun élément ne permettait de rapprocher les cas issus des 2 réseaux.

Il apparaît primordial de renforcer l'information des consommateurs et de leurs proches sur les risques associés à cette pratique, encore trop souvent considérée comme inoffensive (« gaz hilarant »). L'étude indique que des atteintes neurologiques graves et durables semblent associées à la consommation importante/chronique de protoxyde d'azote. Ces atteintes nécessitent un suivi médical prolongé en service de neurologie et/ou de rééducation fonctionnelle ainsi qu'une prise en charge addictologique avec orientation vers un centre de soin, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) ou une consultation jeunes consommateurs (CJC). Des répercussions sont observées sur la vie personnelle et professionnelle : isolement du patient, conflits familiaux, arrêt total de l'activité professionnelle, scolaire ou universitaire pendant plusieurs mois. En outre, les données actuelles ne permettent pas d'assurer les patients d'une récupération totale après l'arrêt de consommation de protoxyde d'azote, ni de l'absence d'aggravation des lésions en cas de reprise de la consommation. Ces patients sont souvent peu enclins à une prise en charge médicale, impliquant un suivi régulier pluridisciplinaire qui permettrait d'évaluer l'évolution de l'atteinte neurologique. La sous-estimation des risques perdure chez ces consommateurs, qu'il s'agisse de troubles à court terme tels que l'asphyxie, et à long terme tels que le déficit neurologique compliqué de troubles de la marche et de l'équilibre. Les médias ciblant les jeunes notamment les réseaux sociaux comme utilisés par la Mildeca, les associations de prévention des risques intervenant en universités, lycées, collèges, fêtes étudiantes ou festivals constituent les meilleurs vecteurs pour avertir cette population de ces risques.

Un message supplémentaire de précaution pourrait être ajouté à destination des femmes en âge de procréer et consommatrices de protoxyde d'azote dans un usage récréatif. L'Anses a proposé en 2021 des valeurs limites d'exposition professionnelle au protoxyde d'azote protégeant des effets toxiques sur le développement embryofœtal, notamment pour le personnel soignant féminin exposé au protoxyde d'azote en milieu médical. Un dossier de classification harmonisée du protoxyde d'azote pour ces effets reprotoxiques, au titre du règlement 1272/2008/CE relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des

substances chimiques dangereuses, sera proposé par la suite. Considérant la consommation chronique actuelle de protoxyde d'azote à des doses parfois élevées provenant des cartouches ou des bonbonnes, il pourrait être important d'alerter les femmes enceintes ou susceptibles de l'être, des effets reprotoxiques du protoxyde d'azote.

L'autre levier d'action déjà mentionné dans la première étude de toxicovigilance reste l'information des professionnels de santé afin de renforcer une approche concertée et améliorer leur connaissance des effets possibles du protoxyde d'azote : généralistes, urgentistes, neurologues, pédiatres, médecins et infirmières scolaires. A titre d'exemple, le CEIP-A de Lyon a publié en avril 2021 un mémo destiné aux professionnels de santé afin de les informer sur la réalité des risques en cas de consommation massive et/ou au long cours de protoxyde d'azote (CEIP-A de Lyon, 2021). Ce mémo liste les symptômes observés en cas d'atteinte neurologique ou hématologique ainsi que les examens biologiques et radiologiques permettant d'objectiver le diagnostic. Il insiste également sur une prise en charge pluridisciplinaire entre urgentiste/généraliste et neurologue mais aussi addictologue pour l'accompagnement du patient à l'arrêt de la consommation de protoxyde d'azote. Le CAP de Paris a alerté également sur la nécessité de renforcer la connaissance des professionnels de santé ainsi qu'à la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire incluant des addictologues (Vodovar, 2021).

D'un point de vue réglementaire, ce gaz est un médicament utilisé comme analgésique en anesthésie inscrit sur la liste 1 des substances vénéneuses et suivant une partie de la réglementation des stupéfiants lorsqu'il est utilisé sous la forme de mélange équimolaire et d'oxygène et de protoxyde d'azote (MEOPA). Il est aussi réglementé par ailleurs en tant qu'additif alimentaire au titre du règlement (CE) n°1333/2008 (gaz pour siphons à chantilly), sa vente au consommateur est libre dans ce cas.

Jusqu'à très récemment, seuls quelques arrêtés municipaux avaient été pris afin d'interdire la consommation de protoxyde d'azote sur la voie publique ou d'en restreindre la vente dans les commerces d'une ville. Des initiatives judiciaires avaient également été engagées par certains tribunaux pour pénaliser le commerce de protoxyde d'azote sous forme de cartouches ou bonbonnes, au regard de son inscription sur la liste 1 des substances vénéneuses.

Le 1<sup>er</sup> juin 2021, le Sénat a adopté définitivement la loi visant à prévenir des usages dangereux du protoxyde d'azote. L'Anses avait été auditionnée par la rapporteure députée Valérie Six en mars 2021 et avait pu insister sur les conclusions et recommandations de la première étude de toxicovigilance.

Ainsi, la loi n° 2021-695 du 1<sup>er</sup> juin 2021 tendant à prévenir les usages dangereux du protoxyde d'azote s'applique aux mineurs mais aussi aux majeurs, préconisant notamment l'interdiction de vendre ou d'offrir du protoxyde d'azote à toute personne (mineure ou non), dans les débits de boissons et de tabac. Elle prévoit de punir de 15 000 euros d'amende "le fait de provoquer un mineur à faire un usage détourné d'un produit de consommation courante pour en obtenir des effets psychoactifs". Ce délit vise principalement le protoxyde d'azote mais permettra de couvrir, dans d'autres contextes, le détournement d'usage de produits de consommation courante. Elle interdit "de vendre ou d'offrir à un mineur du protoxyde d'azote, quel qu'en soit le conditionnement". Les commerçants pourront ainsi exiger une preuve de la majorité des clients achetant des cartouches de protoxyde d'azote. Concernant la vente en ligne, les sites internet devront également mentionner cette interdiction de vente aux mineurs avant de procéder à tout achat de protoxyde d'azote « quel que soit son conditionnement ».

Une « quantité maximale autorisée pour la vente aux particuliers » sera fixée par arrêté. Enfin, la loi « interdit de vendre et distribuer tout produit spécifiquement destiné à faciliter l'extraction de protoxyde d'azote afin d'en obtenir les effets psychoactifs », c'est-à-dire les *crackers* ou tout autre dispositif qui pourrait être proposé à l'avenir. Sur le volet de l'information, « une mention indiquant la dangerosité de l'usage détourné du protoxyde d'azote » apposée sur l'emballage sera obligatoire pour la commercialisation.

La loi sera notifiée dans les mois qui viennent à la Commission européenne afin de s'assurer de son respect vis-à-vis du droit européen notamment du règlement européen n°1907/2006 Reach qui encadre les restrictions d'usage et de vente de substances chimiques.

Cette avancée législative très attendue et sa notification à venir au niveau européen interviennent dans un contexte toujours marqué par le détournement d'usage du protoxyde d'azote par les jeunes. Les CAP reçoivent toujours plus d'appels depuis le début d'année 2021 : sur les 5 premiers mois de l'année, le nombre d'appels égale celui de toute l'année 2020 avec un recours aux bonbonnes et des pratiques de consommation massive qui se confirment.

## 5 Conclusion

L'année 2020 est marquée par une augmentation du nombre de jeunes consommateurs de protoxyde d'azote, avec une intensification des pratiques tant dans la durée de consommation que des quantités, avec un recours accru aux contenants de grand volume (bonbonnes). Les symptômes neurologiques décrits dans cette étude confirment le risque de myélopathie, avec des atteintes sensitives et motrices persistantes s'aggravant avec la consommation répétée de protoxyde d'azote. Les patients peuvent être dans l'impossibilité d'exercer leur activité professionnelle ou de poursuivre leur formation ou leurs études. Le suivi de certains patients est difficile car ils peuvent être peu compliants surtout lorsque leur symptomatologie s'améliore, malgré l'incertitude sur une guérison sans aucune séquelle. A très court terme, le risque majeur d'hypoxie mais aussi de brûlures, de bronchospasmes et difficultés respiratoires observés dans cette étude, nécessitant une admission aux urgences, peuvent survenir dès la première prise.

Il convient d'alerter les consommateurs mais aussi leur entourage (famille, amis), le milieu professionnel des risques encourus par cette pratique et de l'importance d'être pris en charge médicalement. L'information *via* les réseaux sociaux ou par des acteurs tels que les associations étudiantes est à privilégier.

L'information doit être renforcée vis-à-vis des professionnels de santé afin qu'ils détectent rapidement ces consommateurs de protoxyde d'azote, effectuent les examens nécessaires au diagnostic tels que l'IRM centrale et médullaire ou des examens biologiques, mettent en place une thérapeutique adaptée si nécessaire et leur proposent un suivi pluridisciplinaire (neurologues, radiologues, psychiatres, addictologues, pédiatres, service de rééducation fonctionnelle), afin d'optimiser leurs chances de guérison et de sevrage.

La loi française reconnaît, depuis le 1<sup>er</sup> juin 2021, que la consommation, la vente, l'incitation à la consommation de protoxyde d'azote constitue un délit. La mise en œuvre de cette loi prévoit également un renforcement de la communication. Cette avancée législative très attendue confirme que la consommation de protoxyde d'azote à usage récréatif ne peut plus se dérouler sans un cadre répressif et qu'elle est tout sauf inoffensive.



## 6 Bibliographie

Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses). 2020. Protoxyde d'azote. Etude des cas rapportés aux Centres antipoison entre le 1<sup>er</sup> janvier 2017 et le 31 décembre 2019. <https://www.anses.fr/fr/system/files/Toxicovigilance2019SA0216Ra.pdf>

Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et l'addictovigilance de Lyon (CEIP-A de Lyon). 2021. Usage détourné de protoxyde d'azote (N<sub>2</sub>O) : mémo sur l'atteinte neurologique et hématologique. Addict'o'News n°4. <https://www.addictolyon.fr/post/addict-o-news-protoxyde-d-azote>

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](https://tv.antipoison.fr/v7.6/Calcul_imputabilite.html)

Comité de coordination de toxicovigilance (CCTV). 2007. Déviation d'utilisation du protoxyde d'azote. Rapport fait à la demande de la Direction Générale de la Santé. Groupe de travail « Médicament »

Loi n°2021-695 du 1<sup>er</sup> juin 2021 tendant à prévenir les usages dangereux du protoxyde d'azote. <https://www.legifrance.gouv.fr/dossierlegislatif/JORFDOLE000039487910/>

Ministère des solidarités et de la santé (MSS). 2020. De nouveaux chiffres sur l'usage détourné de protoxyde d'azote (« gaz hilarant ») pour éclairer les autorités sanitaires. Communiqué de presse. <https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiques-de-presse/article/de-nouveaux-chiffres-sur-l-usage-detourne-de-protoxyde-d-azote-gaz-hilarant>

Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives (Mildeca). 2019. Communiqué de presse. <https://www.drogues.gouv.fr/presse/augmentation-cas-graves-lien-lusage-detourne-de-protoxyde-d-azote-gaz-hilarant-autorites>

Mildeca. 2020. <https://www.drogues.gouv.fr/actualites/lusage-detourne-protoxyde-d-azote-une-pratique-risques-de-plus-plus-repandue>

Persson H, Sjöberg G, Haines J, Pronczuk de Garbino J. 1998. Poisoning Severity Score: Grading of acute poisoning. J Toxicol - Clin Toxicol; 36:205-13. Document consulté sur le site : <http://www.who.int/ipcs/poisons/pss.pdf>

Réseau français d'addictovigilance. 2020. Synthèse du rapport d'expertise. Bilan d'addictovigilance. Protoxyde d'azote. Données 2018-2019. <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/01/15/20200708-rapport-addictovigilance-protoxyde-azote-2018-2019.pdf>

Vodovar D, Caré W, Batisse A, Dufayet L. 2021. Vitamin B12 inactivation may not be the only cause of acquired peripheral neuropathy in chronic nitrous oxide users. Letter to the editor. Br J Clin Pharmacol;1–2.

---

## ANNEXE

---

## Annexe 1: Lettre de saisine



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

2021-AST-0027

Direction de la surveillance  
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 15 février 2021

### 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 (N<sub>2</sub>O) notifiés au réseau des CAPTV<sup>1</sup>**

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 avec séquelles et conduire à des hospitalisations.

Suite aux premiers rapports analysant les données d'addictovigilance puis de toxicovigilance sur une période allant jusqu'au 31 décembre 2019, la mise à jour de l'enquête nationale d'addictovigilance avec les données 2020 a été planifiée et le rapport est attendu pour le 15 avril 2021.

Dans ce cadre, je vous sollicite à nouveau afin de compléter les données du réseau d'addictovigilance avec celles du réseau des centres antipoison et de toxicovigilance.

Les données étudiées devront porter sur la période allant du 1<sup>er</sup> janvier 2020 au 31 décembre 2020 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, tank par exemple).

Le rapport est attendu pour le 15 avril 2021. 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.

Céline MOUNIER  
Directrice  
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE

<sup>1</sup> 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](http://www.ansm.sante.fr)

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

Classes de symptômes et signes cliniques associés	n*	%
<b>Digestifs</b>	<b>32</b>	<b>25,4</b>
Vomissements	13	10,3
Nausée	10	7,9
Douleur épigastrique	6	4,8
Douleur abdominale	5	4,0
Douleur oropharyngée	2	1,6
Vomissements persistants	1	0,8
Difficulté de la déglutition	1	0,8
Hypoesthésie buccale	1	0,8
Anorexie	1	0,8
<b>Psychiques</b>	<b>31</b>	<b>24,6</b>
Agitation	8	6,3
Anxiété	4	3,2
Hallucinations	3	2,4
Trouble de la mémoire	3	2,4
Agressivité	2	1,6
Délire	2	1,6
Amnésie (sans précision)	1	0,8
Angoisse	1	0,8
Trouble de l'attention	1	0,8
Démarche ébrieuse	1	0,8
Hallucination auditive	1	0,8
Perte de la mémoire	1	0,8
Perte temporaire de la mémoire	1	0,8
Ralentissement de la pensée	1	0,8
Syndrome dissociatif	1	0,8
Trouble du sommeil	1	0,8
Bouffée délirante	1	0,8
Catatonie	1	0,8
Ebriété	1	0,8
Indication d'une modification du comportement	1	0,8
Syndrome de dépendance à une substance	1	0,8
Trouble paranoïaque	1	0,8
<b>Généraux</b>	<b>27</b>	<b>21,4</b>
Asthénie	12	9,5
Malaise	10	7,9
Brève perte de conscience	3	2,4
Syncope	1	0,8
Syncope vasovagale	1	0,8
Tremblements généralisés	1	0,8

Perte de poids	1	0,8
Syndrome de sevrage	1	0,8
Fatigue	1	0,8
<b>Respiratoire</b>	<b>10</b>	<b>7,9</b>
Dyspnée	4	3,2
Gêne respiratoire non précisée	4	3,2
Détresse respiratoire	1	0,8
Irritation des voies aériennes supérieures	1	0,8
Bronchospasme	1	0,8
Oppression thoracique	1	0,8
Toux	1	0,8
<b>ORL</b>	<b>9</b>	<b>7,1</b>
Mydriase	4	3,2
Douleur oculaire	1	0,8
Phosphène	1	0,8
Trouble visuel	1	0,8
Agueusie	1	0,8
Anosmie	1	0,8
Vision brouillée	1	0,8
<b>Cardio-vasculaires</b>	<b>9</b>	<b>7,1</b>
Hypotension artérielle modérée	2	1,6
Bradycardie sinusale	3	2,4
Tachycardie sinusale	2	1,6
Douleur rétrosternale	1	0,8
Allongement de l'espace QT	1	0,8
Douleur thoracique au repos	1	0,8
Palpitations	1	0,8
<b>Cutanés</b>	<b>4</b>	<b>3,2</b>
Brûlure du 1er degré	1	0,8
Brûlure du 3e degré	1	0,8
Cyanose	1	0,8
Hypersudation	1	0,8
<b>Urinaires</b>	<b>1</b>	<b>0,8</b>
Globe vésical	1	0,8

\* nombre et pourcentage de cas, parmi les 126 cas ayant présenté au moins un symptôme de la classe



# anses

**CONNAÎTRE, ÉVALUER, PROTÉGER**

AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ SANITAIRE  
de l'alimentation, de l'environnement et du travail

14 rue Pierre et Marie Curie 94701 Maisons-Alfort Cedex  
Tél : 01 42 76 40 40  
[www.anses.fr](http://www.anses.fr) — @Anses\_fr