



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2022

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Caractéristiques addictologiques du trouble de l'usage du
protoxyde d'azote au regard des données de la liaison
addictologique du CHU de Lille**

Présentée et soutenue publiquement le 13 octobre 2022
à 16 :00 au pôle formation

Par Quentin BENDIMERAD

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Olivier COTTENCIN

Assesseur :

Madame le Docteur Sylvie DEHEUL

Directeurs de thèse :

Madame le Docteur Louise CARTON

Monsieur le Docteur Vincent LEMAHIEU

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Sommaire

Avertissement.....	3
Sommaire	5
Sigles.....	7
Introduction.....	8
1 Introduction générale.....	8
2 La découverte du gaz protoxyde d'azote.....	9
3 Propriétés pharmacologiques.....	10
3.1 Pharmacocinétique.....	11
3.2 Pharmacodynamie.....	11
4 Le protoxyde d'azote de nos jours.....	12
4.1 Ses différentes utilisations.....	12
4.2 Statut légal	13
5 L'usage récréatif du protoxyde d'azote.....	15
5.1 Évolution de l'usage récréatif du protoxyde d'azote depuis sa découverte .	15
5.2 Données épidémiologiques	18
5.2.1 Dans le monde.....	18
5.2.2 En France	20
5.2.3 Influence de la pandémie de COVID-19	24
5.3 Modalités d'usage récréatif du protoxyde d'azote	26
5.4 Complications.....	29
5.4.1 Complications aiguës.....	29
5.4.2 Complications chroniques.....	30
6 Du point de vue addictologique	34
6.1 Potentiel addictogène	34
6.2 Trouble de l'usage.....	36
6.2.1 Dans la nosographie	36
6.2.2 Dans la littérature.....	38
6.3 Le modèle transthéorique du changement	39
6.4 Apport de l'addictologie de liaison dans la problématique du protoxyde d'azote	
41	
6.4.1 Présentation générale de l'addictologie de liaison	41
6.4.2 L'addictologie de liaison au CHU de Lille.....	43

7	Objectif	44
	Matériel et méthodes	45
1	Schéma expérimental de l'étude	45
2	Population incluse	45
3	Données recueillies	46
4	Analyse des données	47
	Résultats.....	48
1	Recrutement des patients.....	48
2	Description des résultats	50
2.1	Données socio-démographiques et caractéristiques des patients à l'inclusion 50	
2.2	Données addictologiques	52
2.3	Évaluation téléphonique à distance	59
	Discussion	61
1	Principaux résultats	61
2	Forces et Limites de l'étude.....	71
3	Perspectives	72
	Liste des tables.....	74
	Liste des figures	75
	Références	76
	Annexe	82

Sigles

AMM	Acide méthyl-malonique
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
CAP	Centre anti poison
CEIP-A	Centre d'évaluation et d'information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance
CSAPA	Centre de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie
DIVAS	Divers autres signalements
DRAMES	Décès en relation avec les médicaments et les substances
ELSA	Équipe de liaison et de soins en addictologie
GABA	<i>Gamma-aminobutyric acid</i>
GDS	<i>Global Drug Survey</i>
MCO	Médecine, chirurgie, obstétrique
MEOPA	Mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote
MILDECA	Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives
N₂O	Protoxyde d'azote
NMDA	<i>N-méthyl-D-aspartate</i>
NOT's	Notifications spontanées
OFDT	Observatoire français des drogues et des tendances addictives
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PPM	Partie par million

Introduction

1 Introduction générale

Le protoxyde d'azote est un composé chimique isolé il y a plus de deux siècles. Ses différentes propriétés font qu'on le retrouve aujourd'hui dans de nombreux domaines, notamment dans le milieu médical à visée anesthésique et anxiolytique. Il présente également un effet euphorisant dont il tire son surnom de « gaz hilarant » [1].

On assiste ces dernières années à une nette croissance de son usage récréatif pourtant connu depuis sa découverte. Cette observation se fait à l'échelle mondiale avec comme conséquence une sollicitation accrue du système de soin pour des complications notamment neurologiques en lien avec son usage répété [2,3].

La littérature scientifique s'intéresse de plus en plus à l'étude des marqueurs de consommation de protoxyde d'azote, des complications en lien avec son mésusage ainsi qu'à leur prise en charge. Compte tenu de l'expansion de ce phénomène et des répercussions sanitaires qu'il implique, il apparaît primordial d'en caractériser le profil addictologique afin de pouvoir proposer des mesures de prévention primaire et d'en améliorer la prise en charge d'un point de vue médical [4].

Après un développement des points cités précédemment, l'objectif de ce travail sera de préciser la problématique de l'usage du protoxyde d'azote du point de vue addictologique, et ce à la lumière des données recueillies par la pratique clinique quotidienne de l'équipe d'addictologie de liaison du CHU de Lille.

2 La découverte du gaz protoxyde d'azote

Le protoxyde d'azote est découvert en 1772 par Joseph Priestley, un scientifique anglais à qui on attribue également la découverte de l'oxygène. À la fin du XVIII^e siècle, un physicien et chimiste britannique, Humphrey Davy, découvre les propriétés euphorisantes de ce gaz. Il organise alors des soirées d'expérimentations où il propose à ses convives de consommer le « gaz hilarant » et invite ces derniers à en rapporter les effets [5]. Il publie ses résultats en 1800 dans un ouvrage dénommé *Researches, chemical and philosophical : chiefly concerning nitrous oxide, or diphlogisticated nitrous air, and its respiration* [6].



Représentation satirique de Humphrey Davy administrant du protoxyde d'azote à une femme au Royal Institution de Londres – 1830 [7]

Quelques décennies plus tard, l'usage du protoxyde d'azote se développe en Angleterre et aux États-Unis comme attraction sur les champs de foire. Il est alors proposé aux participants d'inhaler le gaz afin d'en expérimenter les effets exaltants. En 1844, au cours de l'une de ces démonstrations publiques, le dentiste américain

Horace Wells perçoit le potentiel analgésique de ce composé après qu'un sujet se blesse involontairement à l'issue de l'expérience et déclare ne pas ressentir la douleur [1,8]. Il décide alors de le mettre à profit sur sa propre personne à l'occasion d'une extraction dentaire qui se déroule sans douleur significative. Après avoir confirmé ce succès auprès de sa patientèle, il partage sa découverte à ses collègues chirurgiens mais face au caractère invasif des procédures opératoires de l'époque, le pouvoir analgésique du protoxyde d'azote n'est pas suffisant. Ce dernier perd alors l'intérêt de la communauté médicale et en 1846 a lieu la première anesthésie de l'Histoire après qu'un chirurgien américain et ex-collègue de Wells, William Thomas Green Morton, ait recours à un autre gaz : l'éther. S'en suivra la découverte du chloroforme, puis la diffusion de ces 2 produits aux États-Unis et en Europe marquera la naissance de l'anesthésie et le démarrage de la chirurgie moderne [5,8].

En parallèle de l'intérêt scientifique porté à ces nouvelles substances, on relève déjà à l'époque une certaine popularité pour leur effet euphorisant. Ainsi le protoxyde d'azote est retrouvé dans les soirées de haute société comme « gaz de rire », tout comme l'éther qui est même distribué dans les pubs et tavernes comme boisson euphorisante venant directement concurrencer l'alcool. En Irlande, le phénomène prendra une telle ampleur qu'on parlera de véritable « éthéromanie » [1].

3 Propriétés pharmacologiques

Le protoxyde d'azote est un composé incolore, d'odeur et de saveur légèrement sucrée qui prend la forme gazeuse à pression et température normale. Il est présent dans l'atmosphère de façon naturelle à une concentration de 0,3 ppm (partie par million). Sa formule chimique est le N₂O [9].

3.1 Pharmacocinétique

Ce gaz présente une faible solubilité dans l'eau et il est hautement diffusible (30 fois plus que l'azote) [10]. Son absorption se fait par voie pulmonaire et il atteint sa concentration alvéolaire maximale en moins de 5 minutes. La diffusion dans le sang est exclusivement sous forme dissoute et la concentration tissulaire dans les organes richement vascularisés comme le cerveau monte en quelques minutes pour atteindre une valeur proche de la concentration inhalée. Le protoxyde d'azote est éliminé en quelques minutes par voie pulmonaire dans des conditions de ventilations normales [11].

3.2 Pharmacodynamie

Le protoxyde d'azote est un dépresseur du système nerveux central en ce sens qu'il ralentit son activité, et ce avec un effet dose dépendant. Son mode d'action est multimodal et demeure encore imparfaitement connu à ce jour. Sur le plan pharmacodynamique et pour résumer les connaissances actuelles, les effets anxiolytiques et analgésiques du protoxyde d'azote pourraient être en lien avec son action sur :

- Le système opioïde mu avec une libération neuronale d'opioïdes endogènes
- Le système noradrénergique, par une activation des voies inhibitrices descendantes
- Le système glutamatergique, par une inhibition des récepteurs NMDA (*N-méthyl-D-aspartate*), impliqués dans la transmission du message nociceptif et dans l'hyperalgésie [11,12]
- Le système dopaminergique, par une stimulation de la libération de dopamine [11]

- Le système GABAergique avec l'activation des récepteurs GABA-A via le même site de liaison que les benzodiazépines à l'origine de l'effet anxiolytique [13]

4 Le protoxyde d'azote de nos jours

4.1 Ses différentes utilisations

L'histoire du protoxyde d'azote est intimement liée à celle de la médecine, et malgré des difficultés initiales à convaincre de son intérêt, il occupe aujourd'hui une place importante dans la pharmacopée. Il est largement utilisé dans le domaine de la dentisterie depuis le XX^e siècle et l'ajout d'oxygène afin de prévenir l'hypoxie a permis d'en sécuriser l'utilisation dans le cadre des soins.

En 1961, un mélange préconditionné contenant 50% de chacun de ces deux gaz voit le jour sous le nom de mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote (MEOPA) [14]. En 1977, le protoxyde d'azote est inscrit à la liste des médicaments essentiels par l'organisation mondiale de la santé (OMS) [15].

Les propriétés d'intérêt dans le cadre des soins sont ses actions antalgique, anesthésique, anxiolytique et sédatrice. En pratique, il est administré au patient en association avec de l'oxygène, à débit continu avec l'aide d'un masque bucco-nasal. De nos jours, les indications du MEOPA sont les suivantes selon le VIDAL [16] :

- « **Analgésie de courte durée des actes douloureux ou en cas de douleur légère à modérée** chez l'adulte et l'enfant de plus d'un mois (ponction lombaire, myélogramme, aide médicale d'urgence lors d'un traumatisme, réduction de fractures simples ou de certaines luxations périphériques, petite chirurgie superficielle, ponction veineuse, brûlure ou pansement de brûlure, transport)

- **Sédation en soins dentaires** chez les nourrissons, enfants et adolescents, les patients anxieux ou les patients handicapés ;
- **Analgésie en obstétrique**, en milieu hospitalier exclusivement, dans l'attente d'une analgésie péridurale, ou en cas de refus ou d'impossibilité de la réaliser »

Parallèlement, des travaux de recherche sont actuellement en cours afin d'évaluer de potentielles nouvelles indications du protoxyde d'azote dans le champ de la psychiatrie, notamment comme traitement du trouble dépressif. Les études préliminaires sont encourageantes bien que l'évaluation en aveugle présente un réel défi et que des investigations supplémentaires soient indispensables. Il sera notamment intéressant de pouvoir évaluer les effets cliniques dans le temps ainsi que la faisabilité de telles thérapeutiques en pratique courante [17].

À côté de son utilisation médicale, le protoxyde d'azote est largement utilisé par l'industrie agro-alimentaire. Le fait qu'il soit chimiquement inerte et son effet bactériostatique en font un additif d'intérêt. On le retrouve comme agent de mélange, de moussage et de propulsion pour la préparation de crème fouettée [18]. Il est également utilisé pour la conservation de la viande. Selon la nomenclature des additifs alimentaires, son code européen est le E942 [19].

Par ailleurs, on retrouve le protoxyde d'azote comme agent comburant dans l'industrie électronique, automobile et aérospatiale [20].

4.2 Statut légal

En France, le protoxyde d'azote pur est disponible dans deux contextes bien différenciés. D'une part, dans le cadre médical où il s'agit d'un médicament inscrit sur la liste 1 des substances vénéneuses et réservé à un strict usage hospitalier (à noter

que dans sa forme associée à l'oxygène (le MEOPA), l'usage extra hospitalier à visée professionnelle est autorisé depuis 2009 et est soumis à une partie de la réglementation des stupéfiants [20]). D'autre part, il s'agit d'un produit en vente libre utilisé comme additif alimentaire, plus précisément comme gaz propulseur.

Cette double législation constitue ce qu'on appelle le « paradoxe du protoxyde d'azote » [11]. Du fait des risques de détournement, le protoxyde d'azote fait actuellement l'objet d'une surveillance au niveau national par les centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et l'addictovigilance (CEIP-A), coordonnée par le centre de Nantes [21].

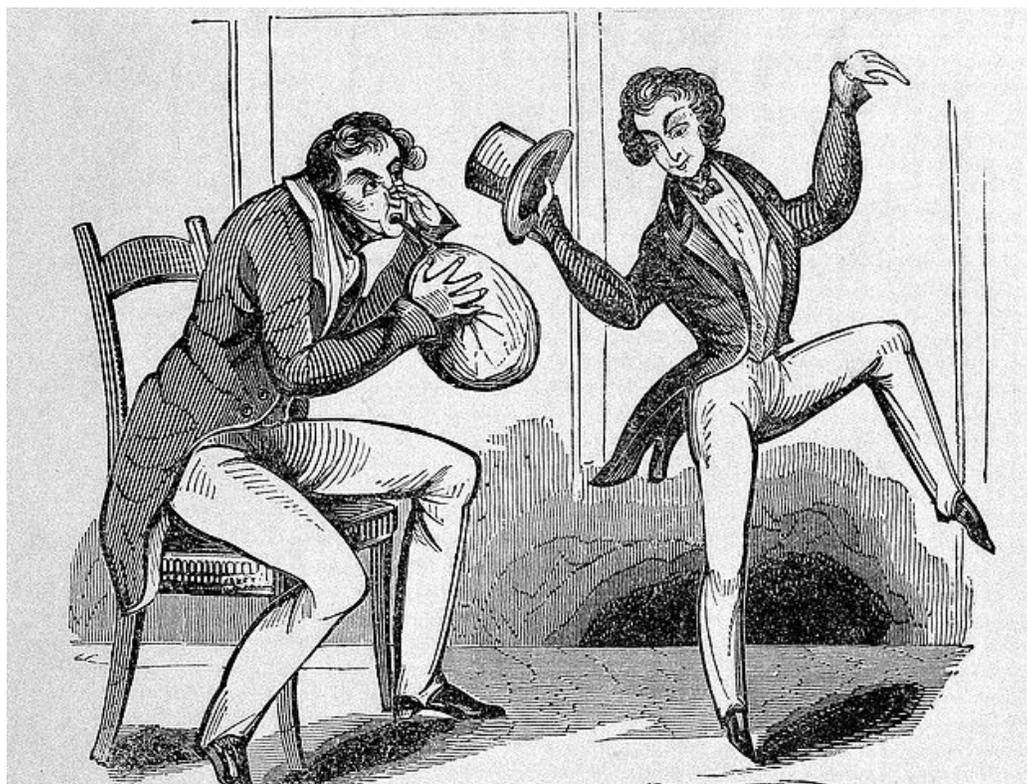
Cette notion de paradoxe est pointée par différents rapports d'addictovigilance. En conséquence et à la lumière d'une expertise demandée en 2020, le Sénat a adopté définitivement le 1^{er} juin 2021 une loi visant à prévenir les usages dangereux de protoxyde d'azote. Cette dernière prévoit l'interdiction de vendre ou d'offrir du protoxyde d'azote à toute personne dans les débits de boisson et de tabac. Elle interdit également la vente et la distribution des *crackers* nécessaires pour extraire le protoxyde d'azote pur des cartouches [22].

Par ailleurs, cette loi vise particulièrement à protéger les jeunes consommateurs et à cet effet condamne à 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 », et pour cette même population, elle interdit la vente de protoxyde d'azote quel que soit le conditionnement. Enfin, dans le but de sensibiliser les consommateurs, elle prévoit la mise en place d'une mention indiquant la dangerosité de l'usage détourné du protoxyde d'azote sur l'emballage des produits concernés [22].

5 L'usage récréatif du protoxyde d'azote

L'usage récréatif du protoxyde d'azote entretient une longue histoire avec des variations de popularité au gré des époques [23]. Après un bref historique, nous présenterons les constats contemporains au niveau international, puis nous nous concentrerons sur les données françaises ainsi que sur l'influence potentielle du confinement en lien avec la pandémie de COVID-19.

5.1 Évolution de l'usage récréatif du protoxyde d'azote depuis sa découverte



Gravure sur bois mettant en scène un homme inhalant du protoxyde d'azote et un autre en exhibant les effets exaltants – 1840 [7]

Comme évoqué dans la partie traitant de la découverte du protoxyde d'azote, l'usage récréatif de ce gaz a précédé son développement commercial. Initialement

dans les salons victoriens fin XVIII^e, puis dans les foires européennes et américaines début XIX^e, il est consommé pour l'état d'exaltation émotionnelle qu'il procure un court instant. Les usagers sont informés qu'en fonction de leur tempérament, ils pourront être amenés à rire, chanter, danser et même peut être à se battre comme on peut le lire sur une affiche d'époque disponible ci-après. Toutefois ces derniers sont rassurés et il leur est communiqué qu'ils resteront maîtres de leurs gestes et de leurs paroles afin de ne pas regretter l'expérience [24]. Dans les soirées mondaines, la consommation de protoxyde d'azote a la réputation de stimuler l'inspiration ouvrant la possibilité de poésies grandioses à l'instar de l'absinthe [7].

Un regain d'intérêt est observé à la fin des années 1960 aux États-Unis. On le surnomme alors « hippie crack » et son usage gagne en visibilité de par sa consommation par des musiciens issus du mouvement de la contre-culture *anti establishment* comme *The Grateful Dead* [23]. Ces derniers ont rapporté à posteriori avoir consommé du protoxyde d'azote pendant l'enregistrement de leur album *Aoxomoxoa* et que celui-ci leur procurait «*a telepathic thing that's fantastic*» qu'on pourrait interpréter comme un sentiment de conscience accrue avec euphorie et excitation [25]. On peut également citer le récit de soirées hollywoodiennes de la même époque où est consommé du gaz émanant de citernes détournées de leur usage médical [23]. Cependant les difficultés logistiques et pécuniaires limitent cette consommation à un cercle restreint.

Dans les décennies qui suivent, l'usage récréatif du protoxyde d'azote demeure marginal, notamment chez les sujets ayant un accès facilité au gaz comme les médecins anesthésistes, les chirurgiens-dentistes ou encore les restaurateurs [26–28].

A GRAND EXHIBITION

OF THE EFFECTS PRODUCED BY INHALING
NITROUS OXIDE, EXHILERATING, OR
LAUGHING GAS!

WILL BE GIVEN AT *The Masonic Hall*
Wednesday EVENING, 15th



50 GALLONS OF GAS
will be
prepared and administered
to all in the audience
who desire to inhale it.

MEN will be invited from the audience, to protect those under the influence of the Gas from injuring themselves or others. This course is adopted that no apprehension of danger may be entertained. Probably no one will attempt to fight.

THE EFFECT OF THE GAS is to make those who inhale it, either

LAUGH, SING, DANCE, SPEAK OR FIGHT, &c. &c.

according to the leading trait of their character. They seem to retain consciousness enough not to say or do that which they would have occasion to regret.

N. B. The Gas will be administered only to gentlemen of the first respectability. The object is to make the entertainment in every respect, a genteel affair.

Those who inhale the Gas once, are always anxious to inhale it the second time. There is not an exception to this rule.

No language can describe the delightful sensation produced. Robert Southey, (poet) once said that "the atmosphere of the highest of all possible heavens must be composed of this Gas."

For a full account of the effect produced upon some of the most distinguished men of Europe, see Hooper's Medical Dictionary, under the head of Nitrogen.

Date: 1845

#403, Buck Hill Associates, Johnsburg, N.Y.

Affiche du XIX^e siècle faisant la promotion d'une démonstration publique d'usage de gaz hilarant
[24]

Au cours des années 1990, le protoxyde d'azote fait sa réapparition dans l'espace festif et plus précisément dans le milieu techno. Il est alors possible d'acheter des ballons contenant le gaz à l'unité en *technival* ou en *free parties* [29]. Cette tendance se diffuse au début des années 2000 et gagne progressivement le milieu étudiant. Il est notamment rapporté l'existence de « bars à proto » en milieu privé et dans les soirées étudiantes [11]. Depuis une dizaine d'années, une nouvelle vague de consommation intéressant les jeunes consommateurs semble se dessiner comme le constatent plusieurs auteurs [30–32]. On voit également peu à peu cette question apparaître dans la presse ce qui souligne la prise de conscience publique autour de cette problématique et de son potentiel dommageable [23,33,34].

5.2 Données épidémiologiques

5.2.1 Dans le monde

La *Global Drug Survey* (GDS) constitue la plus large étude internationale concernant la consommation de drogues. Il s'agit de données auto déclaratives et rétrospectives, recueillies anonymement via un formulaire en ligne avec une actualisation annuelle. En ce sens elle constitue un bon « baromètre » concernant les tendances émergentes. En dépit des biais inhérents à cette méthodologie, il est intéressant d'observer l'évolution des résultats avec le temps.

Selon cette étude, en 2014 la prévalence de consommation de protoxyde d'azote au cours des 12 derniers mois s'élevait à 6,3%. Ces résultats portaient sur plus de 80 000 répondants issus de 17 pays différents [35]. En 2020, cette même prévalence avait doublé et s'élevait à 13,1% pour un échantillon supérieur à 110 000 personnes et plus de 25 pays représentés [36].

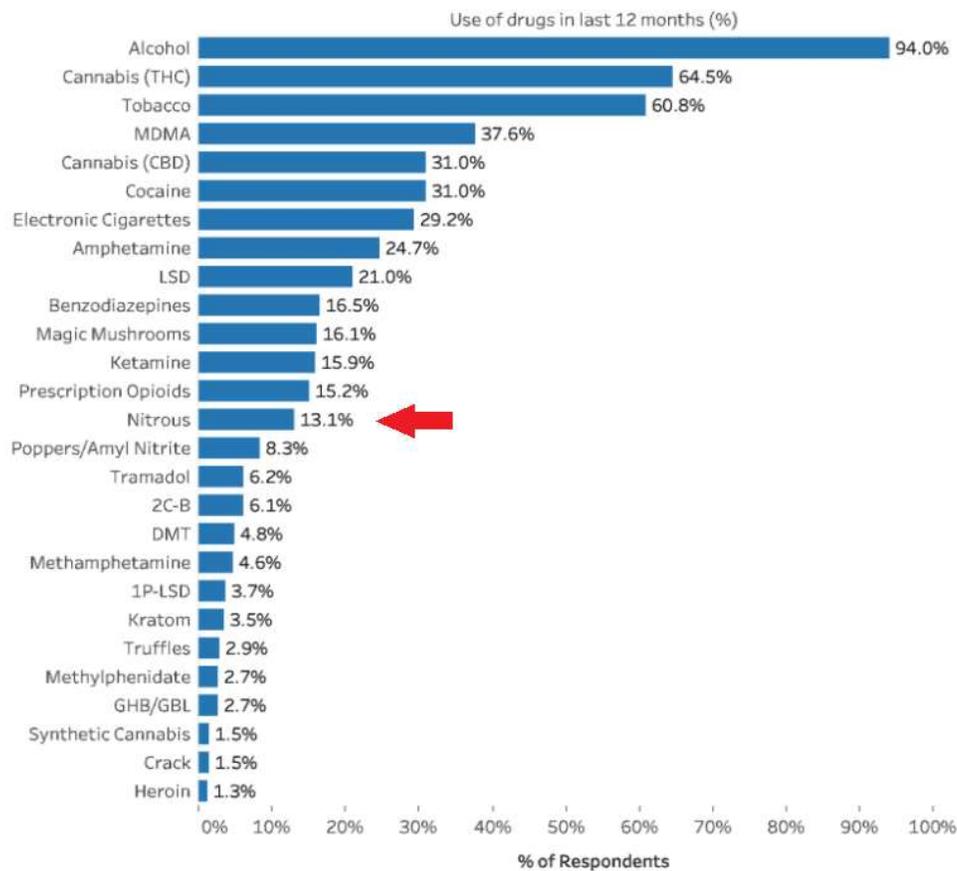


Figure 1 : Prévalence de consommation dans l'année par substance selon la GDS 2020 [36]

Il est à noter des disparités significatives entre les pays. En 2016, un article intitulé « *Up : The rise of nitrous oxide abuse [...]* » portant sur une partie des données de la *GDS 2014* relevait les taux d'usage récréatif les plus importants au Royaume-Uni où l'expérimentation vie entière s'élevait à 38,6% contre 11,2% en Allemagne. Selon les auteurs, le protoxyde d'azote atteignait la 8^{ème} place des substances psychoactives les plus consommées au Royaume-Uni. Cette même étude caractérisait également le profil des usagers et retrouvait une surreprésentation masculine avec un âge moyen de 24,3 ans et une médiane à 22 ans [32].

Tableau 1 : Prévalence de l'usage de protoxyde d'azote vie entière, dans l'année et dans le mois par pays en 2014, tiré de « Up: The rise of nitrous oxide abuse [...] » [32]

Country	Sample size	Lifetime use % (95% CI)	Last 12-months use % (95% CI)	Last 30-days use % (95% CI)
Whole sample	74,864	18.8 (18.5–19.1)	6.5 (6.3–6.7)	2.2 (2.1–2.3)
United Kingdom	7,174	38.6 (37.5–39.7)	20.5 (19.6–21.5)	7.7 (7.1–8.3)
USA	6,423	29.4 (28.3–30.5)	8.2 (7.6–8.9)	2.9 (2.5–3.3)
New Zealand	5,614	26.6 (25.5–27.8)	3.3 (2.8–3.8)	1.0 (0.7–1.3)
Australia	5,789	22.9 (21.8–24.0)	4.9 (4.3–5.5)	2.0 (1.7–2.4)
Switzerland	4,972	13.4 (12.5–14.4)	3.6 (3.1–4.1)	1.0 (0.7–1.3)
Germany	22,232	11.2 (10.8–11.6)	3.5 (3.3–3.7)	0.9 (0.8–1.0)

Les jeunes usagers semblent être particulièrement concernés par cette consommation croissante de gaz hilarant. Le rapport *GDS 2022* compilant les données des 7 dernières années met en lumière un passage de 10 à 20% de prévalence de consommation dans l'année pour la tranche d'âge 16-24 ans entre 2015 et 2021 [37].

5.2.2 En France

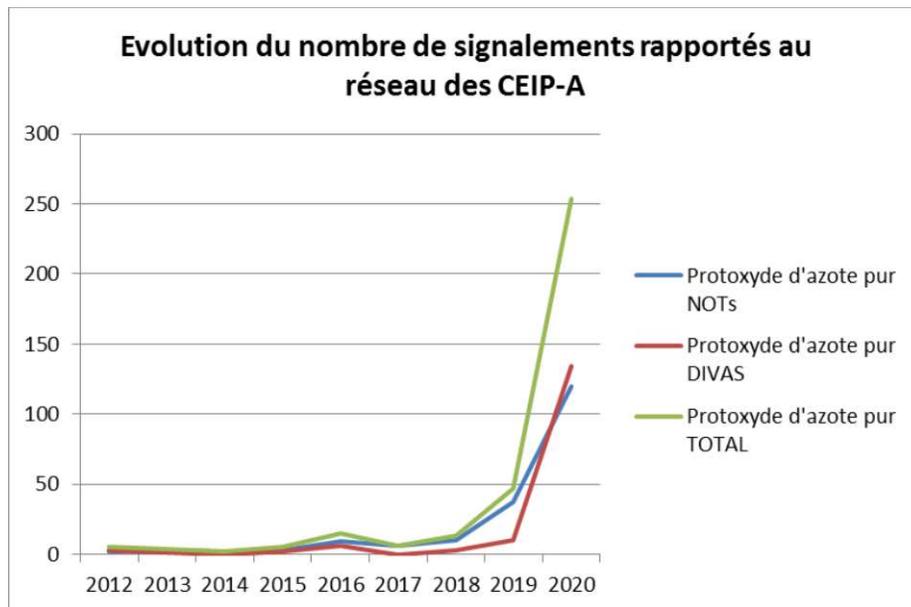
À l'échelle de la France, cet engouement pour l'usage récréatif de protoxyde d'azote est constaté via les signalements d'addictovigilance et le réseau des centres antipoison (CAP). Pour faire un historique rapide, on note une diffusion initiale dans les événements alternatifs au début des années 2000, puis une extension progressive à des milieux festifs plus généralistes et au monde étudiant dans les années 2010. Depuis 2017, sont rapportés des signalements récurrents d'usage de protoxyde d'azote par des groupes de lycéens dans l'espace public ou à domicile [38].

L'augmentation de la consommation récréative de protoxyde d'azote tend à s'accroître sur le territoire ces dernières années comme en témoignent les différents organismes de veille sanitaire français. En mai 2018, le réseau de CEIP-A présentait un écrit traitant de cette problématique à l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et en décembre de la même année, l'observatoire

français des drogues et des tendances addictives (OFDT) signalait dans son rapport *Tendances* « la popularité renouvelée du gaz hilarant » [20].

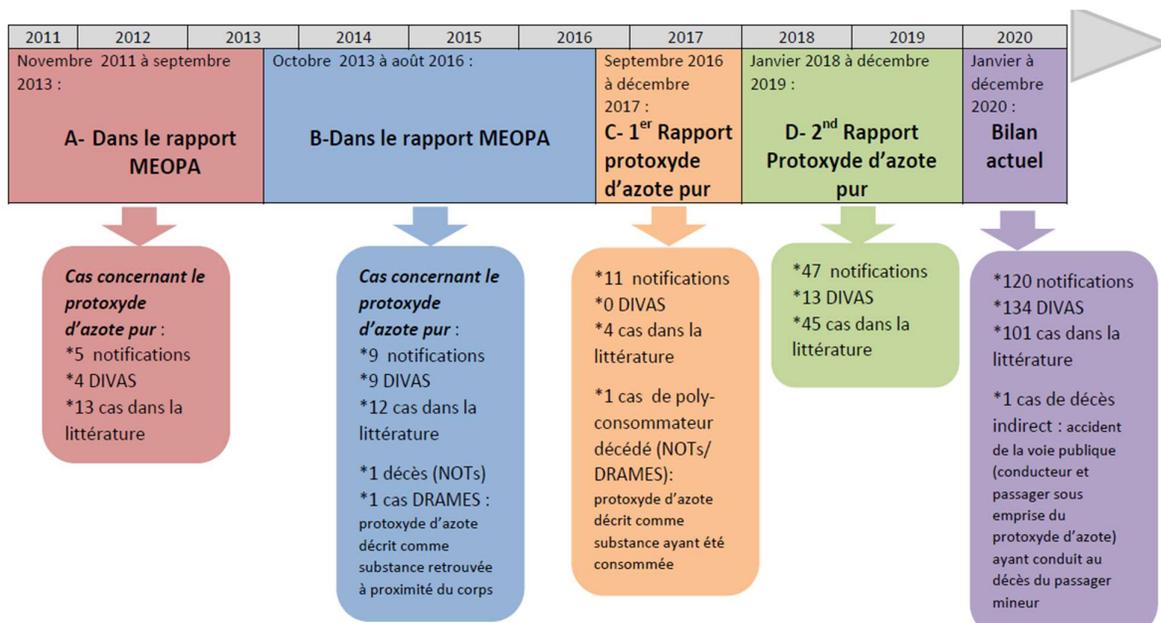
Le réseau français d'addictovigilance s'appuie sur 13 centres régionaux. Ces derniers collectent diverses informations telles que les notifications spontanées et plusieurs programmes de surveillance. La Notification Spontanée (NotS) est un système de déclaration de cas de pharmacodépendance, d'abus ou d'usage détourné de produits psychoactifs par les professionnels de santé et les usagers [39]. Dans le cas du protoxyde d'azote, le dispositif DIVAS pour divers autres signalements semble également particulièrement sollicité. Il s'agit d'un dispositif « ouvert » correspondant à toute information jugée pertinente et utile ne rentrant pas dans les dispositifs précédents. Celui-ci permet ainsi d'approcher au mieux la problématique au niveau populationnel et de ne pas manquer des informations sanitaires par défaut d'accès aux soins. Le protoxyde d'azote a également été notifié dans plusieurs rapports au travers le dispositif recueillant les décès en relation avec l'abus de médicament et substance (DRAMES), qui inclut des données médico-légales [39].

Ainsi, alors que le nombre de signalements rapportés aux CEIP-A ne dépassait pas 50 cas par an avant 2019, on en dénombrait plus de 250 en 2020 soit une hausse d'un facteur 5 [11]. Les deux figures suivantes issues du rapport du réseau d'addictovigilance de 2020 permettent de mieux constater ce phénomène en fonction du temps.



CEIP-A : Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance, NOTs : notifications spontanées, DIVAS : divers autres signalements

Figure 2 : Évolution du nombre de signalements rapportés au réseau CEIP-A, tiré du rapport d'addictovigilance de 2020 [11]



MEOPA : mélange équimolaire de protoxyde d'azote, NOTs : notifications spontanées, DIVAS : divers autres signalements, DRAMES : décès en relation avec l'abus de médicament et substance

Figure 3 : Frise chronologique représentant l'évolution des signaux concernant le protoxyde d'azote et remontés par les centres d'addictovigilance en fonction du temps [11]

Comme observé au niveau international, les cas d'usage de protoxyde d'azote enregistrés concernent en majorité une population jeune. La moyenne d'âge était de 22 ans dans le rapport de 2020 cité précédemment [11]. Un autre élément inquiétant est la proportion de mineurs qui semble croissante (20 % des cas rapportés aux CAP en 2020 contre 13,6 % en 2019 ; 13,4 % des cas notifiés aux CEIP-A en 2020 versus 8,5 % en 2018/2019) [40].

Les observations de l'année 2020 concernaient la quasi-totalité des CEIP-A (un seul n'ayant pas reçu de signalements mais ayant connaissance de consommation sur son territoire), ce qui montre que ce phénomène n'est pas isolé géographiquement. Une étude complémentaire demandée par l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) et portant sur les cas rapportés au réseau des CAP en 2020 apportait des résultats convergents. Elle montrait cependant des disparités sur le territoire avec une surreprésentation des cas dans les régions Île-de-France et Hauts-de-France concentrant chacune un quart des cas alors qu'elles représentent respectivement 18 et 9% de la population nationale [41].

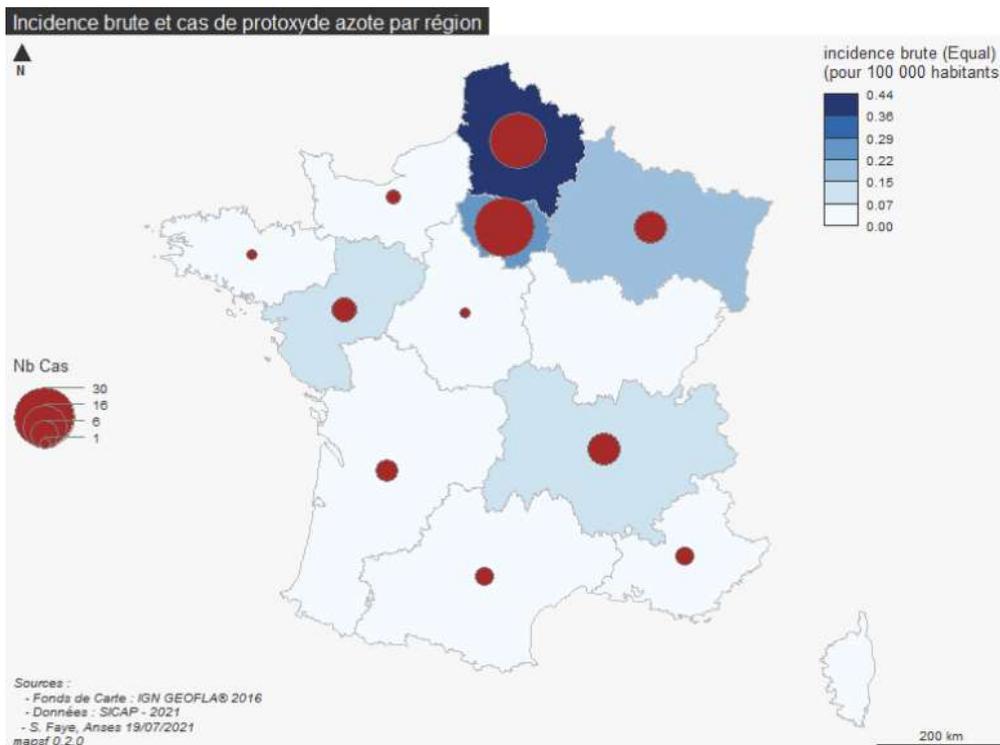


Figure 4 : Carte représentant l'incidence brute et le nombre de cas de protoxyde d'azote par région en France, tirée du bilan des cas rapportés aux centres antipoison en 2020 [41]

5.2.3 Influence de la pandémie de COVID-19

La récente pandémie mondiale de COVID-19 a également pu avoir un impact sur les consommations de protoxyde d'azote. En effet plusieurs articles d'étude de cas rapportent une augmentation des admissions à l'hôpital pour des complications neurologiques en lien avec son usage récréatif pendant le confinement [42,43]. Certains auteurs proposent que la perturbation du trafic de drogue mondial durant cette période ait pu favoriser le recours à des substances plus facilement disponibles localement et moins chères comme le protoxyde d'azote ou le cannabis [31].

En France, le réseau d'addictovigilance mettait en lumière une persistance de l'usage du protoxyde d'azote durant le premier confinement, à l'instar d'autres substances telles que la prégabaline, les benzodiazépines, la cocaïne ou le cannabis.

La facilité d'accès via internet avec la possibilité de livraison à domicile associée à un besoin de consommer pour soulager un sentiment d'ennui perçu dans ce contexte aurait pu jouer un rôle favorisant [41,44].

Toutefois, d'autres résultats viennent nuancer ces hypothèses. Dans une étude menée en Hollande entre mai et octobre 2020 avec une méthodologie similaire à celle de la *GDS* (données auto-déclaratives via un lien internet), les auteurs constataient une nette diminution de la consommation de protoxyde d'azote déclarée dans le mois (de 47,1 à 20,7%), avant et après confinement parmi les 6 000 répondants. Cette diminution était également observée pour l'ecstasy et les auteurs suggéraient comme explication le manque d'occasion « festive », ces produits étant considérés comme utilisés préférentiellement dans ce contexte et généralement en groupe. Il convient cependant de recontextualiser ces résultats en rappelant que la population interrogée disposait d'un accès légal au cannabis pour son achat et sa consommation rendant toute comparaison avec la situation française potentiellement biaisée [45].

Néanmoins cette divergence nous permet d'appréhender un peu plus la problématique du protoxyde d'azote. Il semble en effet exister deux profils distincts de consommateurs : d'une part les usagers ponctuels en contexte festif, avec recherche d'euphorie et d'ivresse (ces derniers représentant la plus large proportion des cas) ; d'autre part des consommateurs caractérisés par un usage prolongé et / ou soutenu, volontiers solitaire, avec recherche d'effets anxiolytiques et anesthésiques. Ces derniers apparaissent les plus à risque de complications sérieuses, notamment neurologique [32]. Toutefois ces catégories ne sont pas exclusives ou figées dans le temps et on peut imaginer le passage d'une modalité de consommation à une autre comme faisant partie de l'histoire naturelle de la transition vers l'addiction [46].

5.3 Modalités d'usage récréatif du protoxyde d'azote

La provenance du protoxyde pur pour l'usage récréatif a des sources multiples (supermarché, livraison internet, achat de rue, festival [32]).

Le gaz dans sa forme pure existe dans différents contenants et formats :

- Les cartouches ovales métalliques, à usage unique contenant 10 mL de protoxyde d'azote pressurisé (7 à 9 bars), ce qui équivaut à 4 litres de gaz normobare [31]. Ce conditionnement permet aux usagers de remplir 1 ballon [32].
- Des bonbonnes pouvant contenir l'équivalent de 50 à 70 cartouches [47].
- Des tanks ou réservoirs rechargeables pouvant aller jusqu'à 15kg soit 1000 à 1500 ballons [47].

Concernant le coût financier, le protoxyde d'azote présente un prix très attractif comparativement à d'autres substances psychotropes. Une cartouche revient à moins de 0,5 euros et une bonbonne coûte en moyenne moins d'une trentaine d'euros ce qui la rend autant voire plus rentable que l'achat de cartouches unitaires [21,47]. Ces estimations de prix concernent les offres disponibles sur site internet et on peut imaginer des prix encore plus compétitifs par le *deal* via des applications qui est en plein essor avec commandes dégressives, offres promotionnelles et cartes de fidélité [48].



Photographie représentant des bonbonnes à gauche et des cartouches et crackers à droite [34]

La consommation récréative se fait par voie inhalée au travers d'un ballon de baudruche après avoir extrait le gaz de son conditionnement. Dans le cas des cartouches, l'usage d'un cracker ou d'un siphon de chantilly est nécessaire pour insuffler le gaz dans le ballon alors que dans les deux autres cas, un système d'embout permet de le remplir directement à la source [21]. Une fois le ballon gonflé, certains usagers respirent dans le ballon par la bouche en circuit fermé quand d'autres aspirent son contenu avant de l'expirer dans l'environnement [32].

Les effets rapportés par les usagers sont le sentiment de bien-être ou d'euphorie, la désinhibition, la distorsion des perceptions, les hallucinations et bien sur l'effet hilarant. Certains consommateurs déclarent consommer dans le but de mettre à distance ou « d'oublier » leurs problème et d'autres pour tromper l'ennui [21].

Il est à noter une part de plus en plus importante de la consommation à partir de bonbonnes qui représentait 3% des cas rapportés aux CAP entre 2017 et 2019 contre 20% en 2020 [41]. La même année, les bonbonnes concernaient près d'un tiers des cas notifiés aux CEIP-A [40]. Ces constatations peuvent être mises en lien avec

l'émergence d'un trafic illégal de protoxyde d'azote destiné à la consommation récréative et qui privilégie ce type de conditionnement. Ainsi, fin 2021, les autorités françaises enregistraient une saisie record en Seine-et-Marne avec 16 tonnes de bonbonnes contenant sept tonnes de gaz, pour une valeur marchande estimée à 2 750 000 euros [49].

On observe également une évolution du *packaging* afin de favoriser l'attrait des consommateurs. Début 2022, c'est plus de 1 600 bonbonnes qui étaient saisies à Tourcoing et qui portaient la mention « LA MOULA'GAZ », *moulaga* étant un terme d'argot popularisé par les rappeurs francophones signifiant « argent », et qui est dérivé du terme *moula* qui peut désigner le cannabis ou plus généralement la drogue [50].

Toujours afin de séduire les usagers et potentiellement les plus jeunes, l'usage d'arômes divers (fraise, pêche, banane, mangue) est décrit au travers des signalements de l'addictovigilance [11]. L'achat de tels produits est proposé sur certains sites vendant parallèlement cartouches, bonbonnes et ballons. On peut lire sur l'emballage de ces additifs les mentions « 0 calories, 0 graisses et 0 sucres » donnant l'impression d'un usage dénué de risques [51].



Figure 5 : Arôme pour protoxyde d'azote [51]

5.4 Complications

Jusqu'à la première moitié du XXème siècle, l'usage du protoxyde d'azote dans le contexte médical était considéré comme dénué de toute toxicité et avait même la réputation d'être le produit anesthésique le plus sûr existant [26]. En 1956, la publication d'un article dans *The Lancet*, dirigé par le professeur H.C.A Lassen, mettait en lien l'usage prolongé du protoxyde d'azote (alors utilisé comme anxiolytique au long cours dans le cadre de la prise en charge du tétanos) avec des désordres au niveau de la moelle osseuse, faisant ainsi reconsidérer ce postulat [52].

Nous allons dans la partie qui suit, décrire les complications aiguës et chroniques en lien avec l'usage récréatif du protoxyde d'azote.

5.4.1 Complications aiguës

Il existe tout d'abord un risque de brûlure par le froid lors de la dépressurisation de la cartouche. Lorsque cette dernière est ouverte à proximité de la bouche, il existe un risque de lésions sévères du tractus oro-pharyngé pouvant aller jusqu'à l'œdème pulmonaire [20]. En cas d'usage de bonbonne ou de tank, les brûlures cutanées peuvent être retrouvées au niveau des zones au contact du contenant (intérieur des cuisses), allant jusqu'à des brûlures du 3^{ème} degré avec nécessité de prise en charge chirurgicale et greffe de peau [11,53]. Ces complications sont directement liées aux modalités d'usage récréatif du protoxyde d'azote et sont indépendantes de toute action pharmacologique. Il existe également un risque d'hypoxie pouvant donner lieu à des convulsions et au maximum un risque d'asphyxie quand le protoxyde d'azote est consommé pur et en circuit clos [41].

Au décours d'une consommation, il peut apparaître des troubles neurologiques aigus (désorientation temporo-spatiale, vertiges, confusion), des signes digestifs (nausées, vomissements), des troubles psychiatriques (manifestations anxieuses allant jusqu'à l'attaque de panique, illusions et hallucinations visuelles, agitation) et des symptômes cardiovasculaires avec hypertension artérielle, tachycardie et arythmie [11,20,54].

Du fait de ses propriétés sédatives, la consommation de protoxyde d'azote peut être à l'origine de troubles de la vigilance avec un risque de chute et un risque mortel de fausse route par perte du réflexe de toux. Plusieurs cas de décès sont recensés dans la littérature médicale et dans la presse [29,55].

5.4.2 Complications chroniques

5.4.2.1 Physiopathologie

Le protoxyde d'azote possède une toxicité métabolique du fait d'une inhibition de la vitamine B12 (par l'oxydation irréversible de l'atome de cobalt présent au sein de celle-ci), ce qui entraîne une inactivation partielle de la méthionine-synthétase. Lors de l'administration rapprochée ou prolongée de protoxyde d'azote, les capacités de cette enzyme sont dépassées et peuvent alors apparaître diverses manifestations cliniques proches des déficits en B12 d'autres étiologies [10]. Par ailleurs, le défaut d'action de la méthionine-synthétase est responsable d'un déficit de méthionine, constituant de base de gaines de myéline [56], ainsi que d'une accumulation de son substrat, l'homocystéine [13].

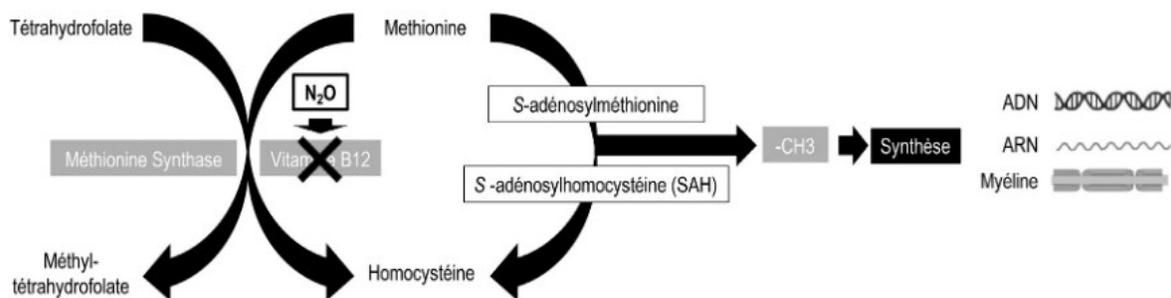


Figure 6 : Illustration de l'inhibition irréversible de la vitamine B12 par le protoxyde d'azote et ses implications physiopathologiques [13]

À l'heure l'actuelle, ce mécanisme physiopathologique est celui qui prédomine dans la littérature afin d'expliquer les différentes complications observées en clinique et en paraclinique [13]. Toutefois la supplémentation vitaminique ne semble pas prévenir complètement l'occurrence de complications ce qui sous-entend l'existence d'autres mécanismes [57]. Des travaux ont suggéré une toxicité axonale directe du protoxyde d'azote expliquant ainsi la progression de symptômes neurologiques en dépit de la correction de carence vitaminique et de l'arrêt des consommations [54]. Les recherches les plus récentes sur le sujet mettent également en avant la dysfonction des récepteurs NMDA ainsi que le rôle des hypoxies répétées dans la physiopathologie des troubles induits par le mésusage de protoxyde d'azote [57].

5.4.2.2 Manifestations cliniques

Les complications neurologiques représentent les complications les plus fréquemment retrouvées dans la littérature. En effet, dans une revue systématique publiée en 2016 et traitant 91 cas au travers de 77 publications, les auteurs trouvaient une plainte se rapportant à une symptomatologie neurologique chez 72

patients soit dans 85% ces cas [55]. Ces résultats sont congruents avec ceux du réseau d'addictovigilance français qui signalait des atteintes neurologiques dans 70% des cas rapportés en 2020 [11].

L'expression clinique est variable dans sa présentation et dans sa gravité. Les troubles de la sensibilité (paresthésies, hypoesthésies), avec une atteinte préférentielle des extrémités, sont le symptôme le plus fréquemment rapporté. On peut également retrouver des troubles de la coordination motrice et des signes de faiblesse musculaire [13]. Ces derniers peuvent également toucher les extrémités avec une évolution progressive et ascendantes pouvant faire évoquer à tort le syndrome de Guillain-Barré. L'étude du réseau des CAP de 2020 évoque d'ailleurs dans certains cas un retard au diagnostic chez des patients dont la consommation de protoxyde d'azote n'est pas connue [41]. Cette confusion est également rapportée dans la littérature allant jusqu'à la mise en place de thérapeutiques inadéquates et potentiellement dommageables telles que les immunoglobulines ou les corticoïdes [57].

Sur le plan fonctionnel, ces symptômes se traduisent par des troubles de la marche et de l'équilibre, des difficultés de préhension et des troubles vésico-sphinctériens. Au niveau topographique, les atteintes peuvent être centrales (myélite, sclérose combinée de la moelle), périphériques (neuropathie et polyneuropathies) ou bien s'associer ce qui semble constituer un facteur de mauvais pronostic. Il existe actuellement peu de données concernant l'évolution de ces troubles à long terme et le potentiel de récupération reste incomplet dans certains cas malgré une prise en charge complète associant supplémentation en vitamine B12 et rééducation fonctionnelle [11].

Des symptômes et troubles neuropsychiatriques tels que les troubles de la mémoire, la dépression ou encore le délire sont décrits dans la littérature mais

l'imputabilité de la consommation de protoxyde d'azote demeure compliquée à établir [28].

Plus récemment, des cas publiés dans la littérature ont mis en lien la consommation récréative de protoxyde d'azote et l'occurrence de complications thrombotiques variées [58]. Bien que les mécanismes physiopathologiques ne soient complètement compris à ce jour, il a été montré cliniquement un lien significatif entre l'hyperhomocystéinémie et le risque de thrombose par dysfonction endothéliale [13,59]. S'ajoute à ce facteur de risque l'immobilisation prolongée qui peut être secondaire des atteintes neurologiques décrites précédemment [11].

5.4.2.3 Marqueurs biologiques

Du fait de sa demi-vie très courte, la présence du protoxyde d'azote dans l'organisme est difficilement décelable par les dosages de routine [56]. Cependant, comme nous l'avons vu au début de la partie complications, sa consommation prolongée peut être responsable de dérèglements au niveau de la moelle osseuse et plus précisément pourrait entraver l'hématopoïèse. Du fait du déficit fonctionnel en vitamine B12, il peut être retrouvé des perturbations de la numération de formule sanguine telles que l'anémie, la thrombopénie ou la leucopénie pouvant s'associer et constituer une pancytopénie [11].

À ce jour, le taux sérique de vitamine B12 est généralement dosé à la recherche d'une carence comme marqueur de consommation. Cependant, le déficit est avant tout fonctionnel et la carence est inconstante, pouvant notamment être absente en cas de supplémentation par automédication ou par prescription de ville [56]. De ce fait, l'intérêt pour le dosage plasmatique d'autres marqueurs témoins du déficit fonctionnel en B12, tels que l'homocystéine et l'acide méthyl-malonique (AMM), à la recherche d'une

augmentation dans les deux cas, a été discuté récemment [13]. Les recherches doivent cependant être approfondies et le recours à ces dosages en pratique clinique doit rester prudent. En effet, la littérature recense des cas de normalisation de l'AMM lors de suppléments par vitamine B12, en dépit d'une poursuite des consommations ce qui témoigne d'une sensibilité imparfaite. Par ailleurs, l'hyperhomocystéinémie est également retrouvée en cas de déficit en vitamine B6 ou B9 la rendant ainsi partiellement spécifique [56].

À ce jour il n'existe donc pas de marqueur pleinement sensible et spécifique témoignant d'un usage de protoxyde d'azote [60].

6 Du point de vue addictologique

6.1 Potentiel addictogène

La découverte de l'implication du système opioïde endogène dans l'effet analgésique du protoxyde d'azote a été un temps une piste pour expliquer son potentiel de dépendance chez l'humain [28]. Cependant, l'absence d'effet antagoniste de la naloxone (même à forte dose) sur les autres effets et notamment ceux motivant l'usage récréatif du protoxyde d'azote témoignent de la complexité de son mode d'action pharmacologique [61,62].

Plus récemment, la mise en lumière d'actions médiées par d'autres systèmes de neurotransmetteurs, tels que les neurones GABAergiques et le système dopaminergique via ses récepteurs D2 du noyau accumbens impliqués dans le circuit de la récompense, semblent être des hypothèses prometteuses pour expliquer un éventuel potentiel addictif du point de vue pharmacologique [4].

Chez l'humain, l'usage du protoxyde d'azote et la question de l'évolution vers une dépendance est déjà soulevée depuis de nombreuses décennies. En 1963, le psychiatre américain Bruce Danto posait cette problématique à l'issue du récit de première expérimentation d'une jeune femme à l'occasion d'une « *nitrous gas party* ». Cette dernière y racontait comment elle avait été introduite au produit ainsi que le rituel de préparation précédant la consommation en groupe. Elle mettait en avant l'effet positif perçu par l'ensemble des personnes présentes avec un sentiment de bien-être et une absence totale d'effet indésirable constaté. L'effet étant fugace (environ 3 minutes), ils auraient réitéré l'expérience au décours avec deux à trois cartouches afin d'en prolonger l'effet [63]. Ce témoignage illustre bien le potentiel addictif du protoxyde d'azote favorisé par l'effet de groupe et son côté festif.

Cette question reste néanmoins controversée. Mark. A Gillman est un médecin et neuroscientifique sud-africain connu notamment pour ses travaux en lien avec le protoxyde d'azote qu'il mène depuis les années 1980. Dans une publication de 1992 intitulé « *Nitrous oxide abuse in perspective* », il pointait que plus de deux siècles après sa découverte, les cas de dépendance au protoxyde d'azote demeuraient très rares [28]. Toujours selon lui, ils s'intégraient le plus souvent dans un schéma de poly consommation et il concluait donc à un faible potentiel addictif de la substance en elle-même [64]. À noter que ces observations concernaient la sous-population particulière des acteurs du monde médical pour qui l'accès à la substance était particulièrement aisé.

Vingt-cinq ans après les conclusions de Gillman, les modalités d'accès ont évolué et le protoxyde d'azote est facilement disponible en population générale. Les jeunes consommateurs semblent particulièrement concernés avec souvent un

manque d'information concernant les risques, et des consommations massives et/ou prolongées pouvant mener à d'authentiques addictions [31].

6.2 Trouble de l'usage

6.2.1 Dans la nosographie

Le diagnostic d'addiction peut être établi à partir des critères du DSM-5 paru en 2013 dans la continuité du DSM-IVR. Cette révision marque la disparition des notions d'abus et de dépendance pour faire place à un continuum de sévérité regroupé sous le nom de trouble de l'usage [65]. Les 11 éléments évalués reprennent les anciens avec comme seule modification la disparition du critère « activité illégale » remplacé par le critère de *craving*. La présence de 2 critères permet de poser le diagnostic de trouble de l'usage. La sévérité est considérée comme croissante en fonction du nombre de critères côtés positifs.

Tableau 2 : Critères DSM-5 pour le trouble de l'usage au protoxyde d'azote [66]

1	La substance est souvent prise en plus grande quantité ou sur une période plus prolongée que prévu.
2	Il y a un désir persistant, ou des efforts infructueux pour diminuer ou contrôler l'usage de la substance.
3	Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir, utiliser la substance ou à récupérer de ses effets.
4	Envie impérieuse (craving) ou fort désir ou besoin pressant d'utiliser la substance.
5	Usage répété de la substance conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou au domicile.
6	Usage continu de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, causés ou exacerbés par les effets de son utilisation.
7	Des activités sociales, professionnelles ou de loisirs importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation de la substance.
8	Usage répété de la substance dans des situations où cela peut être dangereux physiquement.
9	L'usage de la substance est poursuivi bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par la substance.
10	Tolérance, définie par : a. Besoin de quantités notablement plus fortes de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré ; b. Effet notablement diminué en cas d'usage continu de la même quantité de substance.
11	Sevrage caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes : a. Syndrome de sevrage caractéristique de la substance (cf. les critères A et B du sevrage d'une substance autre) ; b. La substance (ou une substance très proche) est prise pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.

Dans le DSM-5, le protoxyde d'azote est classé dans la catégorie : trouble de l'usage à une substance autre (ou inconnue). Cette dernière regroupe la sous-catégorie des substances inhalées qui a fait son apparition dans la version révisée du DSM-III et qui comprend des liquides volatils et gaz ayant la propriété commune d'être des solvants organiques [55]. En se basant sur le profil pharmacologique, on peut différencier les 3 groupes suivants :

- Les nitrites d'alkyle (poppers)
- Les solvants volatils (éther, chloroforme, toluène)
- Le protoxyde d'azote [67].

À noter que les effets psychoactifs procurés par la consommation de substances inhalées sont relativement hétérogènes en fonction du composé chimique considéré [65]. La particularité de cette classe réside plutôt dans la définition par sa modalité de consommation (l'inhalation), qui n'est pas complètement inclusive puisque d'autres substances comme le cannabis ou la cocaïne peuvent être inhalées et sont pourtant classées séparément [55].

L'usage du protoxyde d'azote en tant que tel est abordé succinctement dans le DSM-IVR où sont évoqués les signes d'intoxication aiguë et où l'on signale des états confusionnels et paranoïdes réversibles en cas d'utilisation régulière [68]. Dans le DSM-5, un paragraphe entier lui est consacré. Il est notamment notifié son accès grandissant et l'observation de trouble de l'usage de protoxyde d'azote dans certaines populations incluant les professionnels médicaux ou dentaires, le personnel de restauration et les adolescents et jeunes adultes. Sont également décrits des cas de consommation massive (jusqu'à 240 cartouches par jour) pouvant mener à l'apparition de complications sévères, essentiellement neurologiques (myélonéuropathie, sclérose

combinée de la moelle, neuropathies périphériques) mais aussi psychiatriques avec « état psychotique » [66].

6.2.2 Dans la littérature

Les notions d'abus et de dépendance sont abordées dans plusieurs articles de la littérature médicale traitant des complications somatiques en lien avec la consommation de protoxyde d'azote [42,55,58]. Néanmoins l'évaluation addictologique complète au regard du DSM-5 reste peu documentée bien que l'on retrouve la description de certains items du trouble de l'usage tel que la tolérance, les manifestations de sevrage, les préoccupations excessives autour du produit ou encore un sentiment de perte de contrôle [11].

Une étude française publiée en mars 2019 a tenté de répondre à la question de l'évaluation du trouble de l'usage selon le DSM-5 en évaluant deux échantillons de patient, l'un issu de données du réseau CEIP-A (17 patients) et l'autre tiré de cas cliniques issus de la littérature scientifique (60 patients). Du fait de l'évaluation rétrospective des données, certaines informations étaient manquantes et les auteurs ont fait le choix de regrouper les critères 5 – 6 – 7 se rapportant aux conséquences sociales et les critères 8 – 9 évaluant les risques physiques. En conséquence, les scores sur les 11 critères n'ont pas pu être évalués complètement. Toutefois, il ressortait de cette étude une surreprésentation de la prise en quantité plus importante et sur une période plus prolongée que prévue (98% des cas de littérature et 94% pour le CEIP-A), ainsi que du temps considérable passé pour obtenir et consommer la substance (91% des cas de littérature et 70% pour le CEIP-A). Les auteurs proposaient que la perception d'un effet fugace puisse influencer les consommateurs à renouveler les prises de manière rapprochée. Ils pointaient également une notion

retrouvée dans plusieurs articles qui est la difficulté à suivre ces patients dans le temps et l'absence d'informations sur la rémission ou sur une potentielle rechute du trouble de l'usage [4].

Une autre observation de cette étude était l'émergence d'un second profil de mésusage parmi la population des CEIP-A qui diffère de celui observé jusqu'à présent, à savoir l'auto-administration à but récréatif. Ainsi les auteurs décrivaient le cas de patients dont la première expérimentation de protoxyde d'azote se faisait sous forme de MEOPA dans un cadre hospitalier à visée analgésique. Par la suite les équipes médicales identifiaient des demandes considérées comme « abusives » avec recherche d'euphorie, d'un sentiment de bien-être ou pour répondre à une souffrance psychique. Questionné sur ce point en 2014, les soignants du CHU de Nantes étaient 18% à signaler ces demandes excessives. Ces cas doivent faire considérer le risque d'induire un trouble de l'usage chez des patients qui n'auraient potentiellement jamais eu de contact avec la substance en dehors des soins. Afin de limiter ce risque, il convient de bien identifier les indications à la mise en place de MEOPA en respectant les règles de bonne pratique et de sensibiliser les soignants aux risques d'abus [4,69].

6.3 Le modèle transthéorique du changement

Afin d'améliorer la prise en charge des patients souffrants de comportement addictif, deux psychologues américains nommés Prochaska et DiClemente ont introduit en 1982 un modèle d'approche comportementale permettant de conceptualiser les différentes phases menant au changement. Ces derniers se sont basés sur des observations cliniques ainsi que sur les modèles déjà existants pour élaborer le leur, d'où la qualification de transthéorique. Leur travail initial portait sur les fumeurs de tabac mais le cadre développé a rapidement pu être élargi à d'autres

problématiques nécessitant la modification d'un comportement. Ainsi, ils décrivent 6 stades qui s'intègrent dans un processus naturel et dynamique menant au changement de comportement [70].

Pour résumer brièvement, ils distinguent :

- La pré contemplation, où l'individu ignore ou ne considère pas les dangers inhérents à son comportement, de ce fait celui-ci ne constitue pas un problème pour l'intéressé.
- La contemplation, où l'individu manifeste une ambivalence à maintenir le comportement devant les conséquences préjudiciables, il existe une réflexion quant au changement.
- La préparation ou détermination qui constitue le moment où le sujet a décidé d'un arrêt à court terme et s'est fixé un objectif permettant d'envisager les moyens de l'atteindre.
- L'action ou l'arrêt à proprement parler qui est souvent confondu avec le changement de comportement mais qui s'intègre parmi les autres stades dans ce modèle.
- Le maintien ou la maintenance qui correspond à un nouvel équilibre libéré du comportement problème avec une relative stabilité dans le temps. À ce stade, il convient de consolider les acquis afin de prévenir la rechute.
- La rechute qui apparaît lorsqu'un individu retourne à un stade antérieur du changement quel que soit celui-ci.

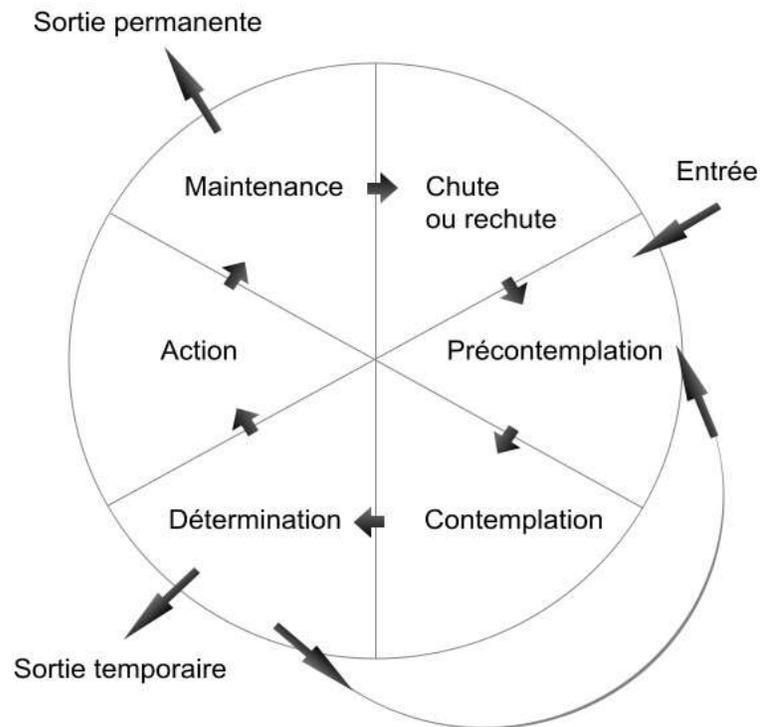


Figure 7 : Le cercle de Prochaska et Di Clemente [71]

Comme déjà dit plus haut, ce cadre conceptuel est dynamique et ouvre la possibilité d'actions spécifiques en fonction du stade repéré afin de favoriser l'évolution positive du processus et l'arrêt du comportement problématique [71].

6.4 Apport de l'addictologie de liaison dans la problématique du protoxyde d'azote

6.4.1 Présentation générale de l'addictologie de liaison

Comme nous l'avons vu précédemment, l'entrée dans les soins pour les patients souffrant d'un trouble de l'usage au protoxyde d'azote se fait volontiers à l'occasion d'une complication et d'une admission aux urgences ou à l'hôpital. Dans ce contexte, le soignant spécialisé en addictologie qui rencontre le patient est souvent

rattaché à une équipe de liaison. Ainsi il apparaît pertinent de présenter ici l'historique et le travail de ces équipes.

Ce dispositif créé en 1996 s'inscrit dans une volonté de faire de la prise en charge des troubles addictologiques un axe prioritaire de l'offre de soins. En effet dans les décennies précédentes, l'existence d'établissements spécialisés pour les soins addictologiques a eu pour effet de fragmenter les prises en charge, les services de médecine, chirurgie et obstétrique (MCO) se concentrant sur les complications somatiques et psychiatriques au détriment du dépistage de potentielles conduites addictives sous-jacentes ou comorbides. Dans ce contexte et du fait d'un manque de formation et de sensibilisation des soignants à ces questions, de nombreux patients avec une problématique addictologique n'ont pas pu bénéficier de repérage, d'orientation et de proposition de projet de soin comme le souligne la circulaire du 8 septembre 2000 qui précise le cadre de fonctionnement des équipes de liaison et de soins en addictologie (ELSA) [72]. Un autre point soulevé dans cette circulaire est « La mission de prévention [...] au sein des établissements de santé quasi inexistante » alors que cette dernière représente un enjeu majeur de santé publique dans la mesure où en France, on impute plus de 100 000 décès par an aux conduites addictives ce qui représente près de 30% de la mortalité précoce ou avant 65 ans [73].

C'est à la lumière de ces constats qu'a été pensé le dispositif d'ELSA dont la place dans la filière hospitalière a été précisée par la circulaire du 26 septembre 2008 [74]. Pour résumer, celui-ci entretient une mission de formation, d'assistance et de conseil avec les différents services et structures de soin à son contact. Il a également vocation à intervenir auprès des patients se présentant aux urgences ou hospitalisés, afin de permettre l'évaluation et l'orientation vers des soins spécialisés, hospitaliers ou ambulatoires, si cela apparaît nécessaire. Enfin, il a un rôle d'articulation avec les

acteurs du territoire dans l'optique d'améliorer le suivi et la prise en charge des patients [75].

6.4.2 L'addictologie de liaison au CHU de Lille

Les données utilisées pour ce travail sont extraites de l'activité de l'ELSA du CHU de Lille. Cette équipe est composée d'internes de psychiatrie, de deux infirmiers diplômés d'état à l'addictologie ainsi que d'un médecin référent. Le champ d'intervention comprend l'intégralité des services du CHU de Lille en dehors de l'hôpital Jeanne de Flandre (gynécologie obstétrique) et des services d'hospitalisation et d'urgence pédiatriques du fait de l'absence d'accord d'intervention au moment du recueil des données. L'équipe intervient dans les services d'hospitalisation à la demande des soignants ainsi qu'aux urgences avec un temps de présence quotidien sur place afin de recueillir les demandes potentielles.

L'évaluation est faite par un binôme interne / infirmier au cours d'un entretien semi dirigé avec comme outil d'évaluation, le recours à une fiche standardisée disponible en annexe 1. À l'issue de l'évaluation, un courrier médical de liaison à l'attention du médecin généraliste et des autres spécialistes prenant en charge le patient est rédigé et adressé. Ce dernier reprend les différents éléments constatés ainsi que l'orientation proposée et les éventuelles préconisations sur le plan addictologique.

Pour les demandes émanant des urgences et dans le cas où le patient serait sorti avant d'avoir pu bénéficier d'une évaluation par l'équipe d'addictologie, il peut être proposé une primo évaluation téléphonique à l'initiative de l'urgentiste ayant pris en charge le patient après avoir recueilli le consentement de ce dernier. Ce contact par téléphone permet une évaluation succincte pouvant donner lieu à l'organisation d'une

consultation en présentiel ou bien à l'orientation vers des soins addictologiques spécialisés si le patient le souhaite.

Depuis le 28 mai 2021 l'ELSA du CHU de Lille a mis en place un protocole de rappel téléphonique à J60 et à J180 (soit à 2 et 6 mois de la rencontre initiale) pour les demandes en lien avec le protoxyde d'azote afin de s'enquérir de l'évolution des consommations et d'ajuster la prise en charge le cas échéant.

7 Objectif

L'introduction précédente a permis de souligner l'augmentation de la popularité du protoxyde d'azote et de ses complications, bien qu'il ne s'agisse pas d'un phénomène nouveau. En raison de l'ampleur des conséquences sanitaires, il apparaît essentiel de mieux caractériser le profil addictologique des usagers, afin de mieux orienter les mesures de prévention et de prise en charge.

L'objectif de ce travail était de caractériser le profil addictologique des patients avec un trouble d'usage de protoxyde d'azote au regard des données originales produites par l'équipe de liaison addictologique du CHU de Lille.

L'objectif principal de ce travail était de caractériser le trouble d'usage des patients rencontrés selon les différents critères du DSM-5.

Les objectifs secondaires étaient d'analyser les caractéristiques socio-démographiques des consommateurs, les modes de consommation, les comorbidités addictologiques ainsi que l'évolution à distance de l'évaluation initiale.

Matériel et méthodes

1 Schéma expérimental de l'étude

Le travail mené ici est une étude observationnelle, rétrospective et monocentrique réalisée au CHU de Lille. Le recrutement des patients s'est étendu du 28 mai 2021 au 28 février 2022 soit sur une durée de 8 mois. La date du 28 mai 2021 correspond à la mise en place du protocole de rappel téléphonique à 2 et 6 mois pour les usagers de protoxyde d'azote. Cette initiative a nécessité la centralisation des informations relatives à ces patients dans un tableur dédié qui a servi de base à ce travail de recherche.

2 Population incluse

La population éligible représentait l'ensemble des patients admis aux urgences ou hospitalisés dans un service de médecine du CHU de Lille avec une demande d'évaluation addictologique adressée à l'ELSA sur la période considérée.

Parmi cette population, l'ensemble des patients ayant signalé une consommation de protoxyde d'azote et ayant bénéficié d'une évaluation addictologique par l'ELSA ont été inclus.

Les critères d'exclusion étaient :

- L'absence de consommation déclarée de protoxyde d'azote, actuelle ou passée
- Le refus d'évaluation addictologique exprimé par le patient
- L'absence d'évaluation menée par l'ELSA par entretien physique ou téléphonique.

3 Données recueillies

Afin de réunir les différentes informations, les fiches d'évaluation standardisées (annexe 1) ainsi que les courriers de liaison envoyés aux correspondants médicaux ont été analysés.

Les données recueillies étaient :

- La date de la rencontre
- Les informations socio-démographiques relatives au patient (sexe, âge, lieu de résidence, statut conjugal)
- Le statut professionnel qui a ensuite été classé en actif / sans emploi / étudiant
- Le motif d'admission
- Le service où a été évalué le patient
- L'orientation du patient vers un autre service quand ce dernier était rencontré aux urgences
- L'évaluation détaillée par critère du trouble de l'usage selon le DSM-5
- Le diagnostic addictologique selon la CIM-10
- Les informations relatives au mode de consommation du protoxyde d'azote (usage festif ou solitaire, âge de la première expérimentation, but recherché).
- Le stade motivationnel selon Prochaska et Di Clemente (figure 7) [71]
- La présence de comorbidités addictologiques ou psychiatriques
- Une partie commentaire en texte libre

Nous avons également inclus les données issues des rappels téléphoniques à 2 et 6 mois quand elles étaient disponibles avec la recherche de poursuite des consommations, de maintien d'abstinence ou de rechute ainsi que la persistance de potentiels symptômes neurologiques.

4 Analyse des données

Parmi les patients inclus, il a été recherché le diagnostic de trouble de l'usage de protoxyde d'azote selon le DSM-5, puis nous avons différencié les troubles caractérisés en fonction de leur sévérité, la présence de 2 à 3 critères permettant de parler de trouble léger, de 4-5 critères de trouble moyen et en cas de 6 critères ou plus de trouble de l'usage sévère. Une analyse critère par critère a été opérée afin de discriminer ceux les plus représentés.

Concernant les quantités consommées, il a été décidé de considérer l'unité de calcul en termes de cartouches ou ballons consommés afin de s'accorder avec la littérature existante sur le sujet. Concernant l'équivalence, les industriels produisant le protoxyde d'azote indiquent sur leurs sites qu'une bonbonne correspond à 50 à 70 cartouches unitaires [47,76]. Ainsi lorsque les quantités déclarées étaient en bonbonnes, nous avons considéré qu'une bonbonne équivalait à 50 cartouches ou ballons afin d'éviter tout risque de surestimation.

Nous avons également calculé le délai (en mois) entre l'âge de première expérimentation déclaré et l'accès à la demande d'évaluation addictologique.

Les variables qualitatives ou binaires sont exprimées en pourcentage et en effectif.

Les observations descriptives de l'échantillon ont été produites à l'aide des logiciels excel et jamovi version 2.2.5.

Résultats

1 Recrutement des patients

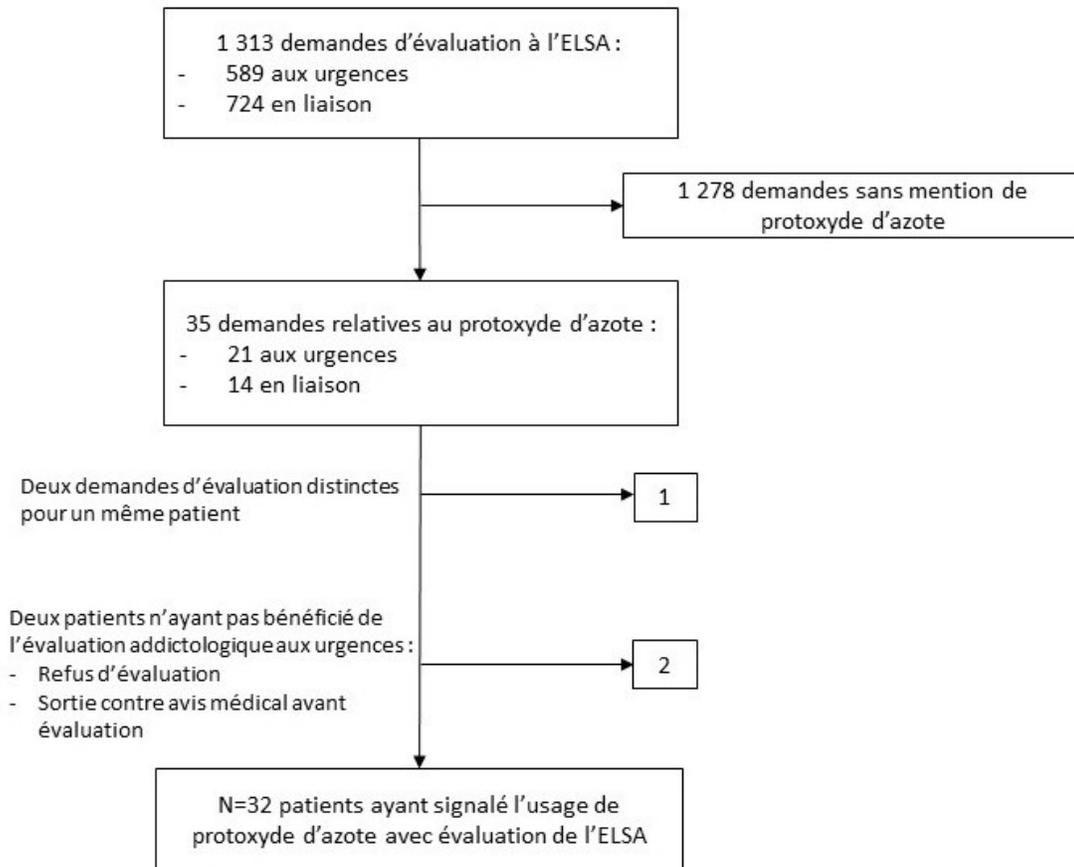


Figure 8 : Diagramme de flux

Entre le 28 mai 2021 et le 28 février 2022, l'équipe d'addictologie de liaison du CHU de Lille a été sollicitée pour 1 313 demandes. Ces dernières émanaient des urgences dans 45% des cas (589 demandes). Les demandes relatives au protoxyde d'azote étaient au nombre de 35 et représentaient 2,6% de l'ensemble de l'activité de liaison addictologique (3,5% des demandes aux urgences et 1,9% des demandes en service d'hospitalisation).

Deux demandes distinctes concernaient un même patient et avaient donné lieu à une seule évaluation. Deux patients avaient fait l'objet d'une demande d'évaluation addictologique aux urgences mais n'ont finalement pas bénéficié de celle-ci. Dans un cas le patient avait exprimé explicitement son refus à l'équipe et dans l'autre, le patient était sorti des urgences contre avis médical avant l'arrivée de l'ELSA.

En conséquence, l'effectif final comprenant les patients ayant signalé l'usage de protoxyde d'azote et ayant bénéficié d'une évaluation par l'ELSA du CHU de Lille s'élevait à 32.

Le critère de jugement principal à savoir le score DSM-5 évaluant le trouble de l'usage de protoxyde d'azote était manquant chez 6 patients pour les raisons suivantes :

- Évaluation téléphonique initiale pour les patients admis aux urgences mais rentrés à domicile avec accord médical avant d'avoir pu bénéficier d'une évaluation par l'ELSA, n=5
- Information non évaluée, n=1

2 Description des résultats

2.1 Données socio-démographiques et caractéristiques des patients à l'inclusion

L'échantillon étudié était constitué de 32 patients dont 18 hommes (56%) et 14 femmes (44%) soit un sexe-ratio de 1,28. L'âge moyen était de 21,6 ans (écart type à 3,07) avec une médiane à 21 ans (Q1-Q3 : [19 ; 24]). Le patient le plus jeune avait 16 ans et le plus âgé 28 ans.

Dans notre échantillon, nous retrouvons un nombre proche d'actifs et de personnes sans emploi (respectivement 12 et 13 patients soit 37,5 et 40,6% de l'effectif). Il y avait quatre étudiants (12,5%) et pour 3 patients (9,4%), la situation professionnelle n'était pas renseignée.

La majeure partie des patients inclus (71,8%) vivait au domicile familial avec un ascendant au premier ou au deuxième degré, 4 interrogés (12,5%) déclaraient vivre seul, 1 patient vivait en ménage et enfin 2 patients (6,3%) signalaient être sans domicile fixe au moment de l'évaluation. Le statut conjugal n'était pas renseigné dans plus de la moitié des cas (56,3%). Quand il l'était, on retrouvait une majorité de célibataires (31,2 % soit 10 patients) contre 4 personnes se déclarant en couple soit 12,5% de l'échantillon total. Un seul patient a signalé être parent d'un jeune garçon qui était placé au moment de la rencontre avec l'équipe d'addictologie de liaison. Les résultats détaillés sont disponibles dans le tableau 3 ci-après.

Tableau 3 : Caractéristiques socio-démographiques de l'échantillon

Caractéristiques de l'échantillon		(n=32)
Sexe % (n)	Femmes	44 (14)
	Hommes	56 (18)
	Sex-ratio	1,28
Age % (n)	Moyenne (DS)	21,6 (3,07)
	Médiane (Q1 ; Q3)	21 (19 ; 24)
	16-17 ans % (n)	3,1 (1)
	18-22 ans % (n)	59,4 (19)
	23-27 ans % (n)	31,2 (10)
	>27 ans % (n)	6,3 (2)
Situation professionnelle % (n)	Actif	37,5 (12)
	Sans emploi	40,6 (13)
	Étudiant	12,5 (4)
	Non connu	9,4 (3)
Composition du foyer % (n)	Parents	71,8 (23)
	Seul	12,5 (4)
	Concubin	3,1 (1)
	SDF	6,3 (2)
	Non connu	6,3 (2)
Situation familiale % (n)	Célibataire	31,2 (10)
	En couple	12,5 (4)
	Non connu	56,3 (18)
Antécédents psychiatriques % (n)	Présents	21,9 (7)
	Absents	68,7 (22)
	Non connu	9,4 (3)
Lieu de demande d'évaluation % (n)	Urgences	47 (15)
	Neurologie	34 (11)
	MPR	3 (1)
	Téléphone	16 (5)

DS : déviation standard, Q1 : 1er quartile, Q3 : 3ème quartile, n : nombre absolu, MPR : médecine physique et de réadaptation

Un antécédent psychiatrique était retrouvé chez 7 patients (21,9%). À noter qu'à la suite de l'évaluation addictologique, le passage de l'équipe de psychiatrie de liaison a été sollicité pour 3 patients chez lesquels un trouble caractérisé était suspecté.

La demande d'évaluation émanait des urgences dans près de la moitié des cas (15 demandes soit 47% de l'échantillon), du service de neurologie dans 34% des cas

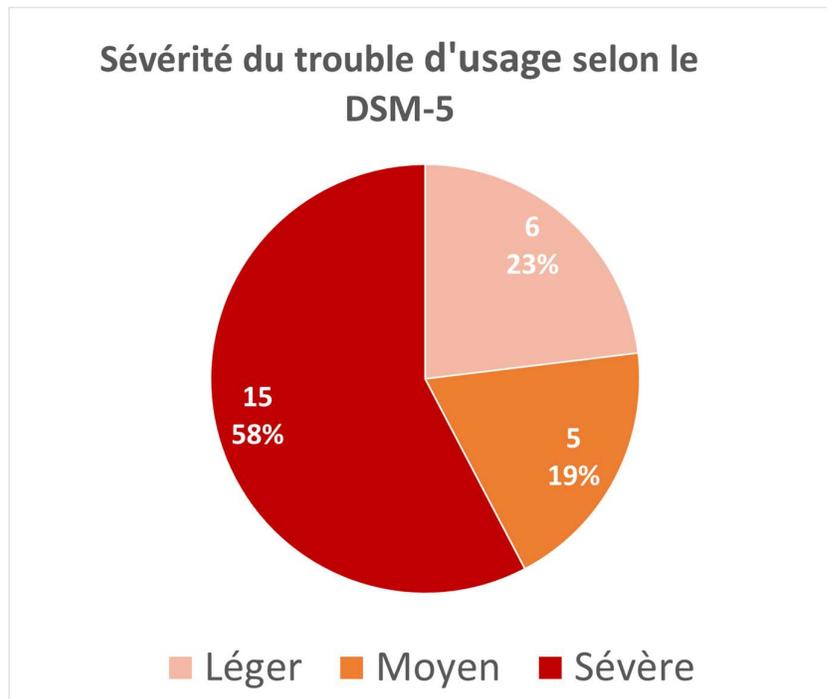
(11 demandes), du service de médecine physique et réadaptation (MPR) pour 1 patient et enfin le premier le contact était téléphonique dans 16% des cas (5 patients).

Parmi les 32 patients inclus, 24 (75%) étaient pris en charge pour un motif en lien avec une symptomatologie neurologique et 29 (59,4%) étaient hospitalisés ou ont nécessité un transfert en hospitalisation à l'issue de leur passage aux urgences.

2.2 Données addictologiques

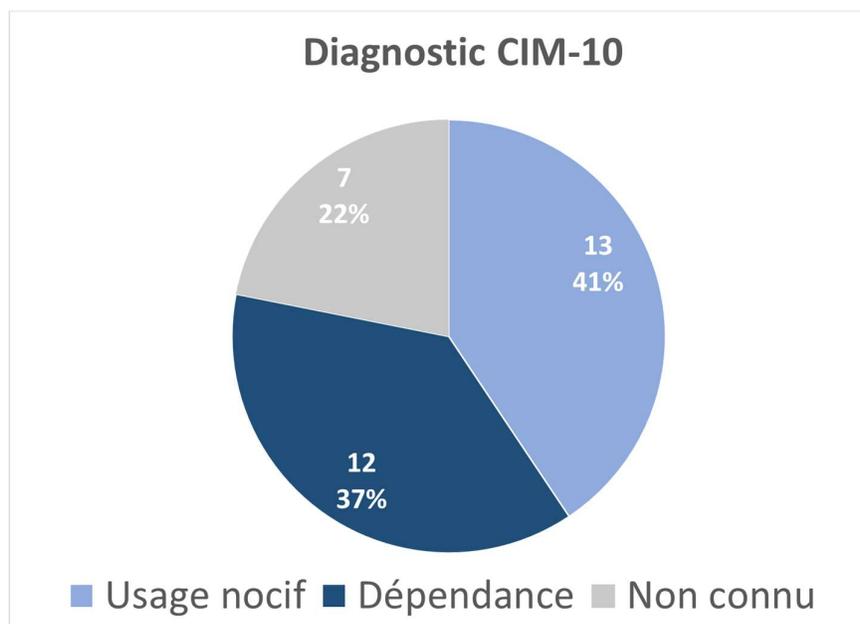
Parmi les 26 patients pour lesquels le score DSM-5 était disponible, 6 (23%) présentaient un trouble de l'usage léger, 5 (19%) un trouble moyen et 15 (58%) présentaient un trouble d'usage sévère au protoxyde d'azote. Le nombre moyen de critères côtés positifs était de 6,4 avec une médiane à 6,5, un écart-type à 3,1 et un intervalle interquartile à 5. Le score minimal était à 2 et le maximal à 11. La figure 11 détaille les résultats par critère considéré lorsque ceux-ci étaient renseignés.

Concernant la CIM-10, les données étaient manquantes pour 7 patients (22% de l'effectif). Parmi les 25 autres, 13 patients (52%) présentaient un usage nocif et 12 (48%) le diagnostic de dépendance au protoxyde d'azote.



Les valeurs numériques correspondent aux nombres absolus et aux pourcentages de patients

Figure 9 : Sévérité du trouble de l'usage au protoxyde d'azote selon le score DSM-5



Les valeurs numériques correspondent aux nombres absolus et aux pourcentages de patients

Figure 10 : Caractérisation des consommations de protoxyde d'azote selon la CIM-10

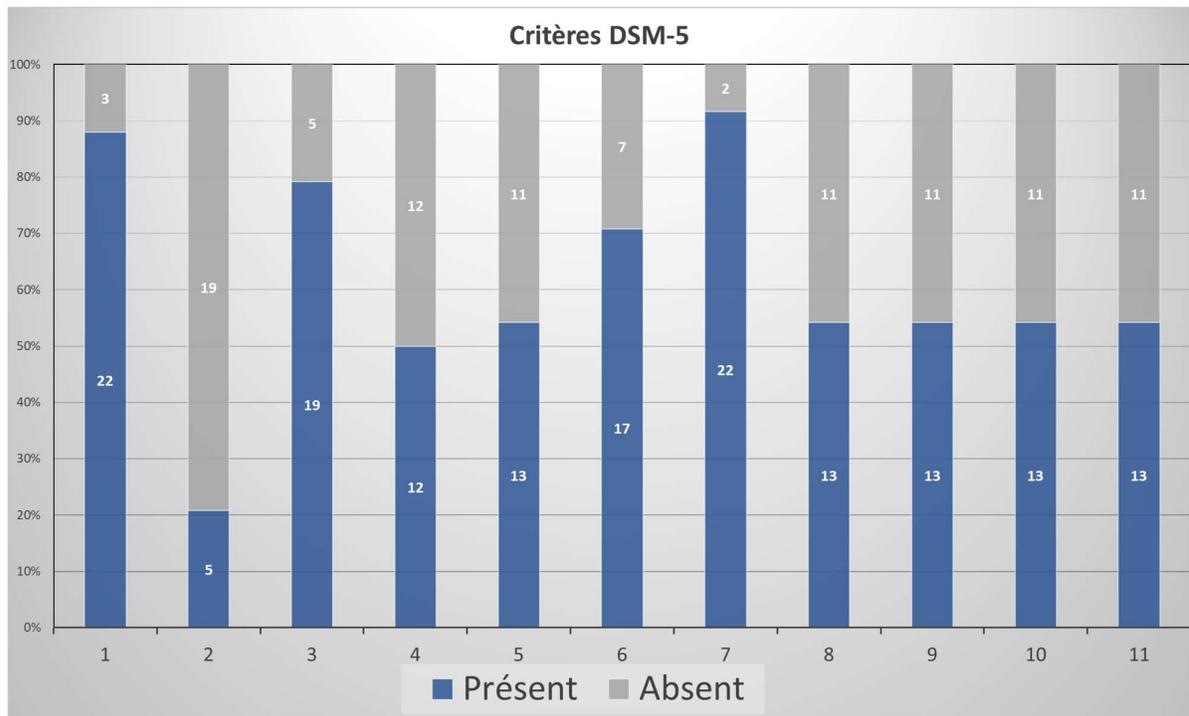


Figure 11 : Évaluation détaillée par critère du trouble de l'usage du DSM-5

Tableau 4 : Légende des critères DSM-5 considérés pour l'analyse

1	Tolérance
2	Signes de sevrage
3	Incapacité à se limiter dans les prises
4	Tentatives infructueuses d'arrêt ou de diminution
5	Temps considérable consacré à la substance
6	Pas d'arrêt ou de réduction malgré des conséquences sociales
7	Pas d'arrêt ou de réduction malgré des conséquences médicales/psycho
8	Activités importantes arrêtées en raison de l'usage de substance
9	Usage régulier entraînant une difficulté à assumer ses obligations
10	Usage régulier entraînant des mises en danger (par ex : conduite auto)
11	Craving

L'âge moyen de la première expérimentation au protoxyde d'azote était de 19,1 ans avec un écart-type à 3,6. Pour 12 patients (37,5%), le premier usage avait eu lieu 18 ans.

La quantité moyenne consommée par occasion était de 218 unités ou ballons et l'écart-type était de 187. On note une grande variabilité au sein de l'échantillon comme en témoignent les indices de dispersion avec une médiane à 150 unités et un écart interquartile à 212,5 unités. Le maximum déclaré s'élevait à 600 ballons par occasion contre un minimum de 5.

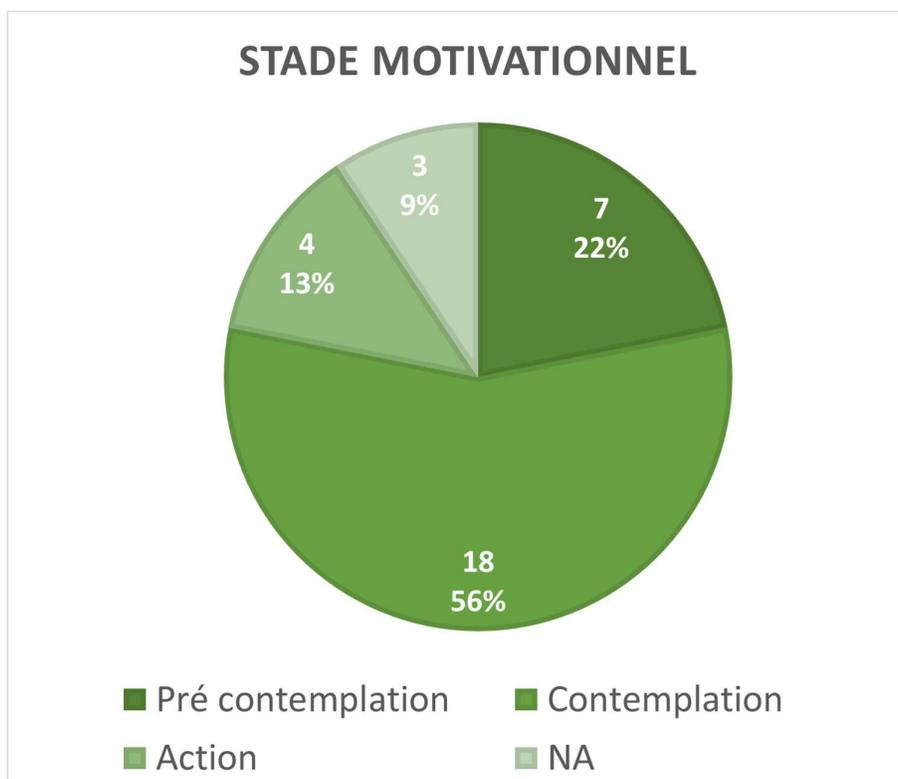
Des consommations solitaires étaient rapportées chez 21,9% des interrogés (7 patients). L'usage de pastilles de goût était décrit par 3 patients.

Concernant le but recherché par les consommations, 7 patients (22%) pointaient le sentiment d'euphorie, 6 (19%) la gestion de l'anxiété ou la régulation émotionnelle, 2 (6%) la recherche d'appartenance au groupe et 1 patient (3%) rapportait consommer à visée occupationnelle.

Pour se procurer le produit, 7 patients (22%) déclaraient acheter directement le protoxyde d'azote en épicerie, 3 (9%) avaient recours au commerce parallèle et s'approvisionnait via l'application *Snapchat* avec parfois commande en gros (carton de 30 bonbonnes) et 1 patient réalisait ses achats sur internet. À noter qu'un autre patient rapportait s'être vu remis un tract avec QR code en fin de soirée proposant la livraison de protoxyde d'azote.

Le délai moyen entre la première expérimentation et l'évaluation addictologique par l'équipe de liaison était d'environ 34 mois soit 2 ans et 10 mois avec un écart-type à 26,6 mois. La médiane était de 36 mois avec un premier quartile à 13,5 mois et un troisième quartile à 48 mois.

Au moment des entretiens, 18 patients (56%) étaient évalués comme en contemplation vis-à-vis des consommations de protoxyde d'azote, 7 patients (22%) étaient en pré-contemplation et 4 patients (13%) avaient stoppé leurs consommations et s'inscrivaient en phase d'action.



NA : non connu, les valeurs numériques correspondent aux nombres absolus et aux pourcentages de patients

Figure 12 : Stade motivationnel relatif au protoxyde d'azote selon Prochaska et DiClemente

Concernant les comorbidités addictologiques, 18 patients (56,3%) déclaraient consommer du tabac dont 2 sous forme de chicha, 18 patients (56,3%) consommaient de l'alcool et 10 (31,2%) du cannabis. La recherche d'usage de substances psychoactives autre retrouvait une consommation de cocaïne chez 3 patients (9,4%) avec l'association à une benzodiazépine (diazépam) et un anti épileptique (prégabaline) pour un des répondants.

Parmi les 18 patients consommant de l'alcool, 6 (33%) présentaient un trouble de l'usage léger, 1 un trouble de l'usage moyen et chez 2 patients (11%) le trouble de l'usage était évalué comme sévère. L'information était manquante chez 8 patients (44%) et dans le dernier cas, il n'était pas relevé de trouble de l'usage au regard des critères du DSM-5. Concernant les 10 usagers de cannabis, on relevait un trouble de l'usage léger chez 2 patients, moyen chez 1 patient et sévère chez 4 patients. Pour les patients restants il était retrouvé moins de 2 critères dans 2 cas et pour le dernier, le score n'a pas été évalué.

Chez 6 patients (18,7% de l'effectif total), la consommation de protoxyde d'azote était strictement isolée. Chez 2 patients (6,2%), elle était prise conjointement à de l'alcool afin d'en potentialiser les effets.

Les résultats relatifs au mode de consommation et aux comorbidités addictologiques sont présentés dans le tableau suivant.

Tableau 5 : Profil de consommation du protoxyde d'azote et comorbidités addictologiques

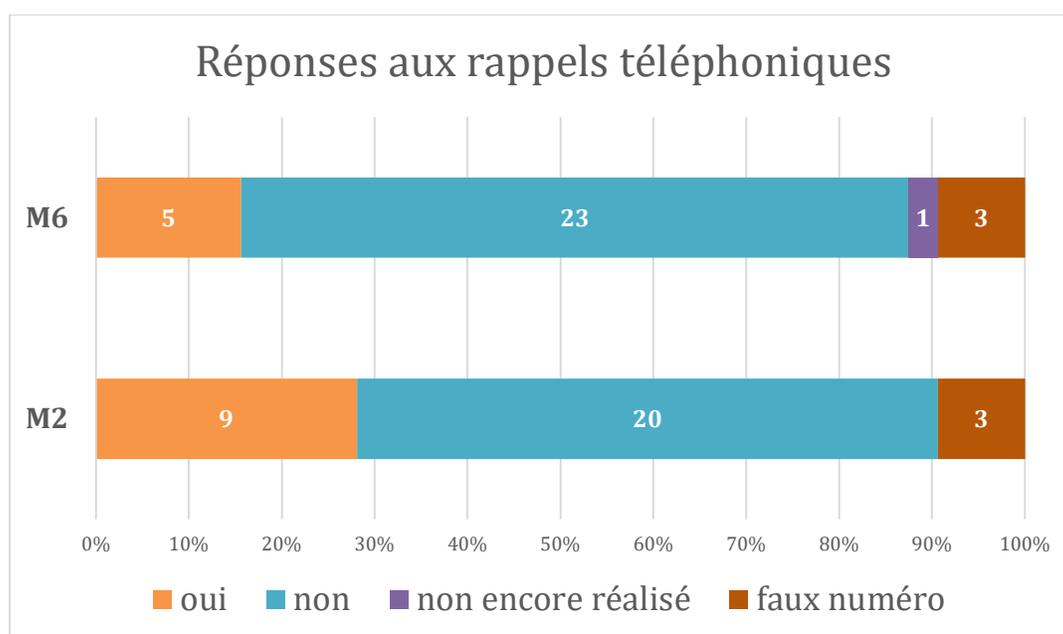
Caractéristiques de consommation et comorbidités addictologiques		(n=32)
Age de première expérimentation	Moyenne (DS)	19,1 (3,66)
	Médiane (Q1 ; Q3)	18,0 (16 ; 21,8)
	<18 % (n)	37,5 (12)
	18-22 % (n)	28,2 (9)
	>22 % (n)	15,6 (5)
Consommation Solitaire % (n)	Non connu % (n)	18,7 (6)
	Oui	21,9 (7)
	Non	62,5 (20)
Quantité consommée par occasion (ballons)	Non connu	15,6 (5)
	Moyenne (DS)	218 (187)
	Médiane (Q1 ; Q3)	150 (87,5 ; 300)
	Minimum	5
	Maximum	600
Quantité consommée par semaine (ballons)	Non connu % (n)	12,5 (4)
	Moyenne (DS)	931 (1105)
	Médiane (Q1 ; Q3)	425 (150 ; 1613)
	Minimum	50
	Maximum	3850
Délai entre la première expérimentation et la rencontre avec l'ELSA (mois)	Non connu % (n)	31,2 (10)
	Moyenne (DS)	34,4 (26,6)
	Médiane (Q1 ; Q3)	36 (13,5 ; 48)
	Non connu % (n)	18,7 (6)
Comorbidités addictologiques		
Tabac % (n)	Présent	56,3 (18)
	Absent	37,5 (12)
	Non connu	6,2 (2)
Alcool % (n)	Présent	56,3 (18)
	Absent	40,6 (13)
	Non connu	3,1 (1)
Cannabis % (n)	Présent	31,2 (10)
	Absent	59,4 (19)
	Non connu	9,4 (3)
Autre SPA % (n)	Présent	9,4 (3)
	Absent	84,4 (27)
	Non connu	6,2 (2)

DS : déviation standard, Q1 : 1er quartile, Q3 : 3ème quartile, n : nombre absolu, SPA : substance psychoactive

2.3 Évaluation téléphonique à distance

L'état des réponses aux rappels téléphoniques est présenté dans la figure 13 qui suit. À noter qu'au moment du recueil définitif des données, un rappel du 6^{ème} mois n'avait pas encore été réalisé parmi l'échantillon inclus pour ce travail.

Concernant les numéros fournis, 5 se sont avérés ne pas être ceux des patients rencontrés.



M2 : 2^{ème} mois, M6 : 6^{ème} mois

Figure 13 : État des réponses téléphoniques aux rappels systématiques de J60 et J180

Parmi les 9 répondants du 2^{ème} mois, aucun n'a rapporté consommer encore du protoxyde d'azote. Un patient signalait être abstinent depuis sa sortie d'hospitalisation en addictologie et un autre était en attente d'une prise en charge en hôpital de jour addictologique. Ce dernier décrivait la persistance d'une symptomatologie neurologique malgré la poursuite d'un traitement par vitamine B12.

À 6 mois de la rencontre initiale, l'équipe a pu mener des entretiens téléphoniques avec 5 patients dont 3 n'avaient pas donné suite au rappel du 2^{ème} mois. Parmi ces primo-répondants et selon les informations déclarées, un était indemne de séquelles et de consommations, un évoquait un déficit moteur persistant en l'absence de consommations et enfin le dernier, qui avait maintenu un usage de protoxyde d'azote durant les mois suivant l'évaluation addictologique, rapportait un arrêt depuis une semaine devant l'apparition de paresthésies aux membres supérieurs et inférieurs. Ce dernier se montrait en demande d'orientation vers un centre de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA).

Concernant les deux autres patients, un ne déclarait pas de consommation ni de trouble neurologique et l'autre rapportait une rechute des consommations de protoxyde d'azote à raison d'une à deux fois par semaine et à hauteur de 5 bonbonnes.

Discussion

1 Principaux résultats

L'objectif principal de ce travail était d'étudier le trouble d'usage de protoxyde d'azote chez les patients déclarant en consommer qui ont été évalués par l'ELSA du CHU de Lille. Parmi l'échantillon inclus, l'ensemble des patients chez qui l'évaluation a pu être réalisée présentait au moment de la rencontre avec l'ELSA un trouble de l'usage avec la présence d'au moins deux critères selon le DSM-5. De plus, plus de la moitié des patients évalués présentaient un trouble de l'usage sévère selon ces mêmes critères. Ces données soulignent bien cette problématique ainsi que sa gravité en pratique clinique alors que l'accoutumance à ce produit et le potentiel de dépendance apparaissaient comme anecdotiques il y a encore quelques décennies [64].

Concernant les 32 patients inclus pour ce travail, on relève une proportion significative de femmes qui représentent plus de 40% de l'échantillon (14 patientes) alors que les notifications du centre d'addictovigilance des Hauts-de-France sur la même période trouvaient un sexe-ratio de 3 hommes pour une femme. En effet, durant notre période de recrutement, ce centre a reçu 41 notifications. La moyenne d'âge y était de 21,7 ans avec un minimum à 18 ans et un maximum à 28. Il y avait 31 hommes (75,6%) et 10 femmes (24,4%).

Cette proportion non négligeable de femmes dans notre effectif vient également nuancer les observations d'une revue systématique de la littérature de 2019 [4]. Les auteurs notaient que les patients étaient de sexe masculin dans plus de deux tiers des cas et ils proposaient comme hypothèse une vulnérabilité accrue pour les hommes à

développer un trouble de l'usage toutes substances confondues [4]. En effet, les hommes déclarent consommer davantage de substances psychoactives que les femmes à l'exception des médicaments psychotropes tels que les benzodiazépines et apparentés [77]. La surreprésentation féminine dans ce domaine s'expliquerait notamment par une différence en termes d'attentes concernant les consommations avec la recherche préférentielle d'effets anxiolytiques. De plus, les représentations sociétales négatives des consommations de toxiques chez la femme favoriseraient le recours initial à ces traitements dont la première prise, parfois banalisée, proviendrait souvent de la pharmacie familiale ou de l'entourage des patientes. Ces différents éléments, tenant de la rencontre entre un individu, un contexte social et un produit, exposerait davantage les femmes au risque de développer un trouble de l'usage aux benzodiazépines [78]. On peut imaginer que le protoxyde d'azote qui propose un effet anxiolytique et ne souffre pas de l'image de produit stupéfiant dans les représentations collectives puisse présenter un intérêt particulier dans cette sous population.

Une autre particularité des patients rencontrés dans le cadre de ce travail est le jeune âge des usagers. En effet plus de 90% des interrogés (27 patients) avaient 25 ans ou moins avec un âge moyen de 21,6 ans, une médiane à 21 ans et un écart-type à 3,07. Ces données sont congruentes avec celles du rapport d'addictovigilance de 2020 qui retrouvait une moyenne d'âge de 22 ans et une médiane à 21 ans [11]. Ce chiffre descend encore lorsqu'on s'intéresse à l'âge déclaré de première expérimentation qui est en moyenne de 19,1 ans et qui précède la majorité légale pour 37,5% de l'échantillon (12 patients). De plus, il existe un biais de sélection à notre travail du fait de l'absence d'intervention de l'ELSA en pédiatrie alors que 19,4% des cas rapportés aux CAP en 2020 concernaient des mineurs et que plusieurs

signalements d'addictovigilance font état d'utilisation de protoxyde d'azote à partir de 12 ans [11,41]. Le rapport d'addictovigilance de 2020 nous apprend par ailleurs que des cas de consommation importante, d'usage quotidien, de trouble de l'usage et de complications neurologiques sont notifiées chez des mineurs [11].

Une question soulevée par rapport à la population des mineurs est l'effet de la loi n° 2021-695 du 1er juin 2021 interdisant la vente de protoxyde d'azote à ces derniers [22]. Notre recrutement s'étant étendu du 28 mai 2021 au 28 février 2022, il apparaît difficile d'évaluer les potentiels effets de cette modification du cadre législatif et il conviendra de réaliser dans le futur des études s'intéressant spécifiquement à cette population. En guise de rappel est reproduite ci-après (figure 14) une affiche d'information de l'état français synthétisant les différents points de la loi du 1er juin 2021 visant à prévenir l'usage récréatif du protoxyde d'azote.



Figure 14 : Information sur le cadre législatif entourant la vente de protoxyde d'azote en France [79]

Les résultats sont hétérogènes concernant les données socio-économiques avec une proportion équivalente de personnes sans emploi et d'actifs ainsi qu'un petit nombre d'étudiants. Une large majorité des patients vivait au domicile familial ce qui peut être mis en lien avec le jeune âge de la population concernée. Le statut conjugal étant inconnu dans plus de la moitié des cas, il semble difficile de dégager une tendance à partir de notre effectif. Ces quelques déterminants qu'il sera intéressant d'étoffer dans les études futures ne nous permettent pas de juger pleinement de l'insertion sociale des patients rencontrés. Néanmoins au regard des données disponibles dans notre échantillon, le protoxyde d'azote ne semble pas être consommé préférentiellement par des individus marginalisés au sens sociologique du terme, ce qui converge avec les tendances observées précédemment [4,11]. En revanche, le trouble de l'usage au protoxyde d'azote comme tout comportement addictif peut engendrer des répercussion négatives sur le plan social, que ce soit dans la sphère familiale, professionnelle ou au niveau sociétal. Á ce propos, la poursuite de l'usage de protoxyde d'azote malgré les conséquences sociales était cotée comme positive chez 17 patients soit 53% de l'échantillon. En conséquence, bien que la consommation de protoxyde d'azote n'apparaisse pas fortement liée à des facteurs de risques sociaux dans la limite de notre échantillon, l'impact n'en reste pas moins existant.

La présence d'antécédents psychiatriques représente 21,9% de l'échantillon étudié (7 patients). Malheureusement le manque d'information concernant la caractérisation de ces antécédents ne permet pas de comparaison précise avec d'autres populations et nous pouvons simplement relever que ces cas représentent moins d'un quart des patients inclus. Toutefois l'existence d'un trouble psychiatrique caractérisé actuel ou passé pourrait entraîner une majoration des consommations surtout si ces dernières sont prises à visée de régulation émotionnelle ou d'anxiolyse.

Sur les 6 patients ayant pointé cette modalité de consommation, trois ont fait l'objet d'une demande de passage de la psychiatrie de liaison pour suspicion de trouble psychiatrique comorbide et deux autres ont rapporté un antécédent psychiatrique. Ce constat soutient le concept de pathologies duelles dans le sens où la présence d'un trouble ou d'un antécédent psychiatrique constitue un facteur de risque de développer un trouble de l'usage [80].

Sur le plan addictologique, l'analyse par critère montre une surreprésentation des critères 1-3-7, respectivement la tolérance – l'incapacité à se limiter dans les prises – l'absence d'arrêt ou de diminution des consommations malgré les répercussions médicales et/ou psychologiques.

La haute prévalence des deux premiers critères peut en partie s'expliquer par les propriétés pharmacocinétiques du protoxyde d'azote avec une élimination très rapide et la perception d'un effet fugace incitant à la répétition des prises pour en maintenir l'effet [4]. L'incapacité à se limiter dans les prises pourrait mener par la suite à la perte totale du contrôle des consommations qui est une des pierres angulaires dans la mise en place d'une dépendance sévère avec restriction progressive du répertoire comportemental à la faveur du comportement addictif [81].

La forte positivité du critère de poursuite des consommations en dépit des complications médicales pourrait tenir du fait qu'une proportion importante de patients souffrant de complications neurologiques ne mettait pas en lien ces dernières avec le protoxyde d'azote soit par méconnaissance, soit par minimisation ou par banalisation des consommations. De ce fait l'engagement dans une suspension du comportement était entravé comme l'illustre l'évaluation du stade motivationnel avec plus de 75% des interrogés qui ne se projetaient pas dans une abstinence au décours de la rencontre avec l'ELSA. À la lumière de ce constat, la prévention vis-à-vis des risques sanitaires

apparaît indispensable pour limiter l'apparition du trouble de l'usage et faciliter l'adhésion des usagers dans les soins. Une affiche produite par le CHU de Lille et destinée aux usagers mais aussi à leurs accompagnants ainsi qu'aux soignants est reproduite ci-après (figure 16). Elle invite à s'interroger sur l'usage récréatif de protoxyde d'azote avec la possibilité de solliciter l'équipe de liaison addictologique du CHU de Lille pour bénéficier d'un entretien ou d'une information. Par ailleurs elle représente en photo les contenants les plus courants aujourd'hui (bonbonne et tank) afin de s'adapter à l'évolution rapide des modalités d'utilisation qui se sont largement étendues ces cinq dernières années.



Figure 15 : Affiche de prévention sur l'usage de protoxyde d'azote élaborée par CHU de Lille

Les nouveaux formats que sont la bonbonne et le tank facilitent la préparation des ballons et pourraient favoriser la majoration des quantités consommées. La médiane de ballons inhalés par occasion s'élevait à 150 dans notre échantillon. Une étude réalisée dans les Hauts-de-France entre janvier 2019 et août 2020 et

s'intéressant aux liens entre les modalités de consommation et l'apparition de symptômes neurologiques retrouvait également une médiane à 150 (allant de 5 unités à plus de 900) [57]. Les auteurs observaient que bien que la majorité des cas de complications soit consécutive à un usage soutenu, une faible exposition même intermittente pouvait suffire à développer des troubles neurologiques chez certains patients [57]. Á l'heure actuelle, il ne semble donc pas exister d'effet seuil en dessous duquel l'usage récréatif de protoxyde d'azote serait dénué de risque neurologique. Dans ce contexte, une information, voir une prise en charge individualisée sur le plan addictologique est justifiée même pour des consommations apparemment limitées ou occasionnelles.

Toujours sur le plan addictologique, les signes de sevrage physique constituent le critère le moins représenté dans l'échantillon étudié (5 patients soit 20% des cas). Quand ils étaient rapportés, ils étaient relativement aspécifiques (irritabilité, céphalées, troubles du transit). Ces derniers étaient déjà évoqués dans le rapport d'addictovigilance de 2020 mais il demeure difficile d'en évaluer la prévalence exacte devant leur atypicité [11]. Toutefois l'absence de syndrome de sevrage caractérisé ne doit pas faire minimiser la possibilité de développer une authentique dépendance physique et il convient de prendre en compte le trouble dans sa globalité. L'étude des signes de sevrage sur de plus larges échantillons pourrait permettre de les caractériser de façon plus précise [11].

En parallèle, on note que le *craving*, considéré comme l'envie irrépressible de consommer, était côté positif dans plus de la moitié des cas où l'évaluation par critère a pu être opérée (13 patients). La récente inclusion de ce symptôme dans les critères du DSM-5 souligne la place importante qu'il occupe dans la mise en place d'un comportement addictif, dans son diagnostic ainsi que son pronostic [82]. Á ce propos,

l'intérêt croissant pour l'étude des addictions sans substance et la récente inclusion du jeu pathologique dans la nosographie internationale illustre bien le fait que la voie vers la dépendance a de nombreux déterminants et dépasse le pouvoir addictogène intrinsèque d'une substance [66]. On peut alors émettre l'hypothèse que le risque de développer un trouble de l'usage au protoxyde d'azote tient pour une part de l'emprise psychologique qu'il pourrait susciter chez les consommateurs.

L'attachement au produit semble persister dans la durée comme l'illustre le cas d'un patient ayant rapporté une rechute des consommations lors du rappel téléphonique à 6 mois de l'évaluation initiale. Toujours à 6 mois de la rencontre avec l'ELSA, un autre patient décrivait la persistance d'un déficit neurologique malgré la bonne observance du traitement mis en place. Ces deux exemples soulignent l'intérêt d'un accompagnement dans la durée tant sur le plan addictologique que physique. Or un autre élément pointé par les données des rappels téléphoniques est l'absence de réponse dans une majorité des cas (62% à 3 mois et 72% à 6 mois) à laquelle il faut ajouter les 3 faux numéros (9%) donnés par les patients à l'ELSA. Cette difficulté à suivre les patients s'était déjà illustrée dans de précédentes études [57]. Le réseau des CAP remarquait dans son rapport publié en 2020 que certains patients étaient peu compliant au suivi neurologique surtout suite à l'amélioration des symptômes, moment où ils étaient perdus de vue, et ce malgré l'incertitude concernant une guérison complète sans séquelles [41]. Ce constat doit nous inciter en tant que soignants à développer une première intervention favorisant l'alliance thérapeutique et l'implication du patient dans sa prise en charge [4].

Une intervention visant à informer et sensibiliser une population vulnérable à une conduite addictive doit s'efforcer de ne pas prendre la forme d'un discours moralisateur sur l'anticipation des risques. En effet la consommation d'une substance

psychoactive est un comportement autodéterminé pouvant être source de plaisir, de soulagement et de socialité [83]. Cette dimension sociale apparaît particulièrement prégnante pour l'usage du protoxyde d'azote avec 62,5% de l'effectif (20 patients) qui rapportaient consommer en groupe ou en contexte festif. Certains patients pointaient même un sentiment d'appartenance au groupe permis par ces consommations. De ce fait, il est important de s'intéresser aux représentations et aux potentielles fausses croyances amenées par l'utilisateur afin de proposer une intervention addictologique multifactorielle qui puisse se dégager du seul prisme sanitaire [84].

Néanmoins, aborder les consommations sans faire des complications sanitaires un élément central de l'entretien peut s'avérer difficile lorsque les patients sont rencontrés aux urgences ou en hospitalisation. Il est donc nécessaire de développer parallèlement une prévention hors du système de soin comme par exemple au niveau des points de vente et dans les endroits fréquentés par la population la plus à risque que sont les adolescent et jeunes adultes (collèges, lycées, universités, fêtes étudiantes et festivals) [41]. Aussi, l'information ne doit pas se limiter à la population cible et les proches des consommateurs potentiels, comme les parents, sont des acteurs qu'il est indispensable de sensibiliser et d'informer sur les risques inhérents à la consommation de protoxyde d'azote. Dans cet esprit, la mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives (MILDECA) a produit une série d'affiches dont quelques-unes sont reproduites ci-après (figures 17 et 18) [79].



Figure 16 : Affiche d'information destinée aux commerçants [79]

#protoxyde d'azote

J'ai trouvé des cartouches appartenant à mon ado, je fais quoi ?

- > Ne paniquez pas mais ne banalisez pas la situation
- > Essayer d'instaurer un dialogue pour connaître ses motivations à consommer et expliquez-lui les risques
- > S'il est mineur, informez-le que la vente est interdite au - de 18 ans
- > Si le dialogue est difficile, pour vous comme pour lui, vous pouvez trouver de l'aide auprès d'un professionnel spécialisé ou sur : [DROGUES-INFO-SERVICE.FR](https://www.drogues-info-service.fr)

7/7 de 8h à 20h. Appel anonyme et gratuit 0 800 23 13 13

Figure 17 : Affiche d'information à l'attention des parents [79]

En marge des actions sur le plan sanitaire, les pouvoirs publics et les autorités judiciaires doivent s'organiser pour désamorcer un trafic en pleine expansion. Alors qu'une première saisie record de 7 tonnes de protoxyde d'azote destinée au marché noir était enregistrée en décembre 2021 en France, c'est un nouveau record qui a été communiqué à l'agence française de presse à la mi-août 2022 avec pas moins de 15 tonnes de protoxyde d'azote saisies par la police en région parisienne [85]. Les enquêteurs avaient pu remonter l'origine du trafic après avoir interpellé un individu en scooter transportant 6 bonbonnes qui avait alors reconnu être livreur de protoxyde d'azote via l'application *Snapchat*. Cette quantité de 15 tonnes était équivalente à ce qui a été saisi en France entre juin 2021 et mars 2022, soit sur 9 mois, ce qui souligne la mise en place d'un trafic organisé de plus en plus important [86]. Devant cette offre grandissante associée au flou légal entourant le statut de stupéfiant du protoxyde d'azote, on peut craindre une poursuite de l'expérimentation et un nombre d'utilisateurs croissants dans les mois et années à venir. Ces projections rendent nécessaire et urgente la diffusion d'une information et d'une prévention adaptée auprès des populations à risque [11].

2 Forces et Limites de l'étude

L'originalité de ce travail par rapport à la littérature antérieure sur le sujet tient de l'évaluation addictologique exhaustive selon les 11 critères du trouble de l'usage du DSM-5 permettant ainsi de spécifier la sévérité du trouble. Bien que l'analyse des données soit rétrospective, une majorité des informations recueillies l'était au contact du patient dans le cadre du travail de l'addictologie de liaison, illustrant au plus proche les situations rencontrées par l'ELSA au quotidien. Il convient de rappeler qu'un certain nombre d'informations rapportées par les patients sont soumises à un biais de

mémoire ainsi qu'à un biais de déclaration qui font partie intégrante du travail d'évaluation addictologique.

Une autre force de cette étude est l'évaluation téléphonique différée au 2^{ème} et au 6^{ème} mois de la rencontre initiale. Malgré le fait que les résultats soient pour le moment peu nombreux, ils pointent un enjeu de taille qui est la difficulté à suivre les patients dans la durée.

Une des principales limites de ce travail est son faible effectif et son caractère monocentrique. Bien que l'usage du protoxyde d'azote semble se généraliser progressivement sur le territoire comme l'illustre le nombre croissant de signalements d'addictovigilance à l'échelle nationale, il apparaît historiquement plus élevé dans notre région d'étude [41]. Une hypothèse pouvant expliquer cette surreprésentation de consommation dans la région Hauts-de-France et plus particulièrement dans le département du Nord est le contact facilité par le réseau de transports avec la Hollande qui concentre deux des principaux fournisseurs européens de protoxyde d'azote domestique [47,76]. Par ailleurs, la proximité avec l'Angleterre qui, comme nous l'avons vu dans l'introduction présentait selon la GDS en 2014 les taux d'expérimentation dans l'année les plus importants, pourrait également avoir joué un rôle dans la diffusion initiale des consommations [32].

3 Perspectives

En dépit de l'accumulation des connaissances concernant le trouble de l'usage et ses complications sanitaires, la problématique du protoxyde d'azote ne cesse de prendre de l'ampleur aujourd'hui en France. Le 26 juin 2022, l'association française des centres d'addictovigilance alertait une nouvelle fois au travers d'un communiqué (disponible en annexe 2) que le nombre de cas évalué par le réseau avait été multiplié

par 10 depuis 2019 [87]. Ainsi, la prise en charge des usagers de protoxyde d'azote présente un réel défi pour l'ensemble des acteurs de soins, que ce soit aux urgences, en unité d'hospitalisation ou encore en centre de soins addictologiques [3]. Une anamnèse approfondie à la recherche de consommations de protoxyde d'azote en cas de présentation d'une symptomatologie neurologique évocatrice (déficit sensori-moteur d'évolution ascendante) chez un jeune patient semble aujourd'hui indispensable [57]. Devant la disponibilité grandissante, l'usage de protoxyde d'azote devrait systématiquement être recherché à l'occasion d'une évaluation addictologique. Il apparaît également important de promouvoir une information large avec le développement de la prévention primaire et d'adapter le cadre de soin à la population concernée [21].

Il sera intéressant pour les recherches futures de se focaliser sur le suivi des patients dans le temps au travers d'études prospectives, tant sur le plan physique avec l'évolution des complications que sur le plan addictologique. L'étude et l'identification de facteurs favorisant le maintien et/ou la rechute des consommations pourrait notamment permettre d'adapter des interventions spécifiques. L'amélioration de la connaissance du trouble de l'usage au protoxyde d'azote permettrait de mieux accompagner les patients et ainsi espérer limiter le retentissement sanitaire devant cette problématique grandissante à l'évolution incertaine.

Liste des tables

Tableau 1 : Prévalence de l'usage de protoxyde d'azote vie entière, dans l'année et dans le mois par pays en 2014, tiré de « Up: The rise of nitrous oxide abuse [...] » [32]	20
Tableau 2 : Critères DSM-5 pour le trouble de l'usage au protoxyde d'azote [66]....	36
Tableau 3 : Caractéristiques socio-démographiques de l'échantillon	51
Tableau 4 : Légende des critères DSM-5 considérés pour l'analyse.....	54
Tableau 5 : Profil de consommation du protoxyde d'azote et comorbidités addictologiques.....	58

Liste des figures

Figure 1 : Prévalence de consommation dans l'année par substance selon la GDS 2020 [36].....	19
Figure 2 : Évolution du nombre de signalements rapportés au réseau CEIP-A, tiré du rapport d'addictovigilance de 2020 [11]	22
Figure 3 : Frise chronologique représentant l'évolution des signaux concernant le protoxyde d'azote et remontés par les centres d'addictovigilance en fonction du temps [11]	22
Figure 4 : Carte représentant l'incidence brute et le nombre de cas de protoxyde d'azote par région en France, tirée du bilan des cas rapportés aux centres antipoison en 2020 [41].....	24
Figure 5 : Arôme pour protoxyde d'azote [51].....	28
Figure 6 : Illustration de l'inhibition irréversible de la vitamine B12 par le protoxyde d'azote et ses implications physiopathologiques [13]	31
<i>Figure 7 : Le cercle de Prochaska et Di Clemente [71]</i>	<i>41</i>
Figure 8 : Diagramme de flux	48
Figure 9 : Sévérité du trouble de l'usage au protoxyde d'azote selon le score DSM-5	53
Figure 10 : Caractérisation des consommations de protoxyde d'azote selon la CIM-10	53
Figure 11 : Évaluation détaillée par critère du trouble de l'usage du DSM-5	54
Figure 12 : Stade motivationnel relatif au protoxyde d'azote selon Prochaska et DiClemente.....	56
Figure 13 : État des réponses téléphoniques aux rappels systématiques de J60 et J180	59
Figure 14 : Information sur le cadre législatif entourant la vente de protoxyde d'azote en France [79]	63
Figure 15 : Affiche de prévention sur l'usage de protoxyde d'azote élaborée par CHU de Lille	66
Figure 16 : Affiche d'information destinée aux commerçants [79]	70
Figure 17 : Affiche d'information à l'attention des parents [79]	70

Références

- [1] Comment le gaz hilarant est passé d'une attraction de foire à un élément indispensable de la médecine. BBC News Afr n.d.
- [2] Hirvioja J, Joutsa J, Wahlsten P, Korpela J. Recurrent paraparesis and death of a patient with "whippet" abuse. *Oxf Med Case Rep* 2016;2016:41–3. <https://doi.org/10.1093/omcr/omw012>.
- [3] Bethmont A, Harper CE, Chan BS, Dawson AH, McAnulty J. Increasing illicit use of nitrous oxide in presentations to NSW emergency departments. *Med J Aust* 2019;211:429-429.e1. <https://doi.org/10.5694/mja2.50377>.
- [4] Fidalgo M, Prud'homme T, Allio A, Bronnec M, Bulteau S, Jolliet P, et al. Nitrous oxide: What do we know about its use disorder potential? Results of the French Monitoring Centre for Addiction network survey and literature review. *Subst Abuse* 2019;40:33–42. <https://doi.org/10.1080/08897077.2019.1573210>.
- [5] When people partied with nitrous oxide, it sparked a medical breakthrough. ABC News 2019.
- [6] Recherches, chimiques et philosophiques : principalement concernant l'oxyde nitreux, ou l'air diphlogistique nitreux, et sa respiration : Davy, Humphry, Sir, 1778-1829 : Free Download, Borrow, and Streaming : Internet Archive n.d. <https://archive.org/details/researcheschemic00davy/page/n9> (accessed March 8, 2022).
- [7] "O, Excellent Air Bag": Humphry Davy and Nitrous Oxide. Public Domain Rev n.d. <https://publicdomainreview.org/essay/o-excellent-air-bag-humphry-davy-and-nitrous-oxide/> (accessed May 24, 2022).
- [8] Histoire de l'anesthésie - Société Française des Infirmier(e)s Anesthésistes n.d. <https://sofia.medicalistes.fr/spip/spip.php?article49> (accessed April 6, 2022).
- [9] Nitrous Oxide | AACCC.org n.d. <https://www.aacc.org/science-and-research/toxin-library/nitrous-oxide> (accessed May 19, 2022).
- [10] Guen ML. LE PROTOXYDE D'AZOTE : PRÉSENT, FUTUR n.d.:7.
- [11] RAPPORT D'EXPERTISE, bilan d'addictovigilance : Protoxyde d'azote n.d.:63.
- [12] Emmanouil DE, Quock RM. Advances in understanding the actions of nitrous oxide. *Anesth Prog* 2007;54:9–18. [https://doi.org/10.2344/0003-3006\(2007\)54\[9:AIUTAO\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.2344/0003-3006(2007)54[9:AIUTAO]2.0.CO;2).
- [13] Caré W, Dufayet L, Piot MA, Crassard I, Manceau P, Niclot P, et al. Toxicités aiguës et chroniques associées à l'usage et au mésusage du protoxyde d'azote : mise au point. *Rev Médecine Interne* 2022;43:170–7. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2021.10.008>.
- [14] Legaignoux T. Le Mélange Équimolaire Oxygène / Protoxyde d'Azote (MEOPA): étude sur son utilisation dans les cabinets dentaires n.d.:81.

- [15] Weltgesundheitsorganisation, editor. Technical report series. 615. 2. impr. Geneva: WHO; 1978.
- [16] Sécurité d'emploi des MEOPA (oxygène et protoxyde d'azote): les règles indispensables à connaître. VIDAL n.d. <https://www.vidal.fr/actualites/20018-securite-d-emploi-des-meopa-oxygene-et-protoxyde-d-azote-les-regles-indispensables-a-connaître.html> (accessed April 9, 2022).
- [17] Liu H, Kerzner J, Demchenko I, Wijesundera DN, Kennedy SH, Ladha KS, et al. Nitrous oxide for the treatment of psychiatric disorders: A systematic review of the clinical trial landscape. *Acta Psychiatr Scand* 2022. <https://doi.org/10.1111/acps.13432>.
- [18] Binkerd EF, Kolari OE. The history and use of nitrate and nitrite in the curing of meat. *Food Cosmet Toxicol* 1975;13:655–61. [https://doi.org/10.1016/0015-6264\(75\)90157-1](https://doi.org/10.1016/0015-6264(75)90157-1).
- [19] L'AFAS dévoile les vices et vertus du protoxyde d'azote (N²O) n.d. [https://www.jss.fr/L%E2%80%99AFAS_devoile_les_vices_et_vertus_du_protoxyde_d%E2%80%99azote_\(N%C2%B2O\)-2832.awp?AWPID98B8ED7F=07F99E1663DF0493A1B44E9648E9D9BCDEA4461F](https://www.jss.fr/L%E2%80%99AFAS_devoile_les_vices_et_vertus_du_protoxyde_d%E2%80%99azote_(N%C2%B2O)-2832.awp?AWPID98B8ED7F=07F99E1663DF0493A1B44E9648E9D9BCDEA4461F) (accessed April 5, 2022).
- [20] bulletin_addictovigilance9_site.pdf n.d.
- [21] Deheul S, Tard C, Douillard C, Joncquel Chevalier Curt M, Azzouz R, Gautier S, et al. Usage récréatif du protoxyde d'azote : méfaits et mise en garde. *Presse Médicale Form* 2021;2:567–73. <https://doi.org/10.1016/j.lpmfor.2021.09.003>.
- [22] LOI n° 2021-695 du 1er juin 2021 tendant à prévenir les usages dangereux du protoxyde d'azote (1). n.d.
- [23] Marcus E. Nitrous Nation. *N Y Times* 2021.
- [24] A Grand Exhibition of Laughing Gas n.d. <https://www.general-anaesthesia.com/people/laughinggas-poster.html> (accessed May 24, 2022).
- [25] Swanson DS. How the Grateful Dead Hinted at Their Future With “Aoxomoxoa.” *Ultim Class Rock* n.d. <https://ultimateclassicrock.com/grateful-dead-aoxomoxoa/> (accessed April 9, 2022).
- [26] van Amsterdam J, Nabben T, van den Brink W. Recreational nitrous oxide use: Prevalence and risks. *Regul Toxicol Pharmacol RTP* 2015;73:790–6. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2015.10.017>.
- [27] Blanton A. Nitrous oxide abuse: dentistry's unique addiction. *J Tenn Dent Assoc* 2006;86:30–1.
- [28] Gillman MA. Nitrous oxide abuse in perspective. *Clin Neuropharmacol* 1992;15:297–306. <https://doi.org/10.1097/00002826-199208000-00004>.
- [29] Un Britannique de 18 ans meurt après avoir inhalé du gaz hilarant. *Sci Avenir* 2015. https://www.sciencesetavenir.fr/sante/un-britannique-de-18-ans-meurt-apres-avoir-inhale-du-gaz-hilarant_29348 (accessed May 19, 2022).
- [30] Thomas SP. Increased Misuse of Nitrous Oxide: No Laughing Matter. *Issues Ment Health Nurs* 2021;42:207–207. <https://doi.org/10.1080/01612840.2021.1890523>.

- [31] van Amsterdam J, Brunt TM, Nabben T, van den Brink W. Recreational N2 O use: just laughing or really bad news? *Addict Abingdon Engl* 2022;117:268–9. <https://doi.org/10.1111/add.15652>.
- [32] Kaar SJ, Ferris J, Waldron J, Devaney M, Ramsey J, Winstock AR. Up: The rise of nitrous oxide abuse. An international survey of contemporary nitrous oxide use. *J Psychopharmacol Oxf Engl* 2016;30:395–401. <https://doi.org/10.1177/0269881116632375>.
- [33] “It’s flat-out stupid”: Warnings on the dangerous rise in use of “nangs.” ABC News 2017.
- [34] Denain. Vigilance accrue de la police municipale sur le protoxyde d’azote. *L’Observateur* 2021. <https://www.lobservateur.fr/denain/2021/05/05/denain-vigilance-accrue-de-la-police-municipale-sur-le-protoxyde-dazote/> (accessed March 8, 2022).
- [35] The Global Drug Survey 2014 findings | Global Drug Survey n.d. <https://www.globaldrugsurvey.com/past-findings/the-global-drug-survey-2014-findings/> (accessed March 18, 2022).
- [36] Winstock PAR. GDS2020 KEY FINDINGS REPORT n.d.:11.
- [37] Winstock A, Munksgaard R, Davies E, Ferris J, ZhuParris A, Barratt M. 2022 Drug Trend Report: Time, Music, Clubbing, Age, and Diet 2022:9.
- [38] Drogues et addictions, données essentielles - OFDT n.d. <https://www.ofdt.fr/publications/collections/rapports/ouvrages-collectifs/drogues-et-addictions-donnees-essentielles/> (accessed March 8, 2022).
- [39] Micallef J, Jouanjus É, Mallaret M, Lapeyre Mestre M. Détection des signaux du réseau français d’addictovigilance : méthodes innovantes d’investigation, illustrations et utilité pour la santé publique. *Therapies* 2019;74:579–90. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2019.09.005>.
- [40] Protoxyde d’azote : des intoxications en hausse 11/2021 n.d.
- [41] Protoxyde d’azote Bilan des cas rapportés aux Centres antipoison en 2020 CONNAÎTRE, ÉVALUER, n.d.
- [42] Einsiedler M, Vouilleminot P, Demuth S, Kalaaji P, Bogdan T, Gauer L, et al. A rise in cases of nitrous oxide abuse: neurological complications and biological findings. *J Neurol* 2022;269:577–82. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10702-7>.
- [43] Vollhardt R, Mazoyer J, Bernardaud L, Haddad A, Jaubert P, Coman I, et al. Neurological consequences of recreational nitrous oxide abuse during SARS-CoV-2 pandemic. *J Neurol* 2021. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10748-7>.
- [44] Lapeyre-Mestre M, Boucher A, Daveluy A, Gibaja V, Jouanjus E, Mallaret M, et al. Addictovigilance contribution during COVID-19 epidemic and lockdown in France. *Therapie* 2020;75:343–54. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2020.06.006>.
- [45] Benschop A, van Bakkum F, Noijen J. Changing Patterns of Substance Use During the Coronavirus Pandemic: Self-Reported Use of Tobacco, Alcohol,

- Cannabis, and Other Drugs. *Front Psychiatry* 2021;12:633551. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.633551>.
- [46] Piazza PV, Deroche-Gamonet V. 3. Une théorie générale multi-étape de la transition vers la toxicomanie. vol. 2. Lavoisier; 2016.
- [47] Vous voulez acheter du Gaz N2O? Réservoir et cartouches d'oxyde nitreux - PartyGas24.com n.d. <https://partygas24.nl/> (accessed March 8, 2022).
- [48] Snapchat, WhatsApp: les nouveaux codes du deal 2.0. BFMTV n.d. https://www.bfmtv.com/police-justice/snapchat-whats-app-les-nouveaux-codes-du-deal-2-0_AV-201908020036.html (accessed July 9, 2022).
- [49] Sept tonnes de protoxyde d'azote saisies en Seine-et-Marne. *Le Monde.fr* 2022.
- [50] Tourcoing : 1 662 bonbonnes de protoxyde d'azote trouvées à la Bourgogne. *Voix Nord* 2022. <https://www.lavoixdunord.fr/1129891/article/2022-01-20/tourcoing-1-662-bonbonnes-de-protoxyde-d-azote-trouvees-la-bourgogne> (accessed March 23, 2022).
- [51] Arôme d'oxyde nitreux - PartyGas24 n.d. <https://partygas24.nl/products/lachgas-smaakje> (accessed April 18, 2022).
- [52] Lassen HC, Henriksen E, Neukirch F, Kristensen HS. Treatment of tetanus; severe bone-marrow depression after prolonged nitrous-oxide anaesthesia. *Lancet Lond Engl* 1956;270:527–30. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(56\)90593-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(56)90593-1).
- [53] Quax MLJ, Van Der Steenhoven TJ, Antonius Bronkhorst MWG, Emmink BL. Frostbite injury: an unknown risk when using nitrous oxide as a party drug. *Acta Chir Belg* 2022;122:140–3. <https://doi.org/10.1080/00015458.2020.1782160>.
- [54] Micallef J, Mallaret M, Lapeyre-Mestre M, Daveluy A, Victorri-Vigneau C, Peyrière H, et al. Augmentation des complications sanitaires graves lors de l'usage non-médical du protoxyde d'azote en France. *Therapies* 2021;76:53–4. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2020.01.001>.
- [55] Garakani A, Jaffe RJ, Savla D, Welch AK, Protin CA, Bryson EO, et al. Neurologic, psychiatric, and other medical manifestations of nitrous oxide abuse: A systematic review of the case literature. *Am J Addict* 2016;25:358–69. <https://doi.org/10.1111/ajad.12372>.
- [56] Grzych G, Deheul S, Davion J-B, Lemonnier F, Dobbelaere D, Carton L, et al. Marqueurs biologiques et impact métabolique de la consommation chronique de protoxyde d'azote: *Ann Biol Clin (Paris)* 2022;80:209–12. <https://doi.org/10.1684/abc.2022.1729>.
- [57] Largeau B, Karam A, Potey C, Caous A-S, Tard C, Carton L, et al. Myeloneuropathy induced by recreational nitrous oxide use with variable exposure levels. *Eur J Neurol* n.d.;n/a. <https://doi.org/10.1111/ene.15370>.
- [58] Oulkadi S, Peters B, Vliegen A-S. Thromboembolic complications of recreational nitrous oxide (ab)use: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis* 2022. <https://doi.org/10.1007/s11239-022-02673-x>.
- [59] Cantu C, Alonso E, Jara A, Martínez L, Ríos C, Fernández M de los A, et al. Hyperhomocysteinemia, low folate and vitamin B12 concentrations, and methylene tetrahydrofolate reductase mutation in cerebral venous thrombosis.

- [60] Grzych G, Gernez E, Deheul S, Kim I. L'acide méthylmalonique : un marqueur spécifique de l'intoxication chronique au protoxyde d'azote ? *Rev Médecine Interne* 2022;43:197–8. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2022.01.001>.
- [61] Zacny JP, Yajnik S, Thapar P. Effects of Naloxone on the Subjective and Psychomotor Effects of Nitrous Oxide in Humans n.d.:6.
- [62] Zacny JP, Coalson DW, Lichtor JL, Yajnik S, Thapar P. Effects of naloxene on the subjective and psychomotor effects of nitrous oxide in humans. *Pharmacol Biochem Behav* 1994;49:573–8. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(94\)90071-X](https://doi.org/10.1016/0091-3057(94)90071-X).
- [63] Danto BL. A BAG FULL OF LAUGHS. *Am J Psychiatry* 1964;121:612–3. <https://doi.org/10.1176/ajp.121.6.612>.
- [64] Gillman MA. Nitrous oxide has a very low abuse potential. *Addict Abingdon Engl* 1995;90:439.
- [65] *Traité d'addictologie*. n.d.
- [66] Crocq M-A, Guelfi J-D. *DSM-5: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*. 5e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015.
- [67] Balster RL. Neural basis of inhalant abuse. *Drug Alcohol Depend* 1998;51:207–14. [https://doi.org/10.1016/s0376-8716\(98\)00078-7](https://doi.org/10.1016/s0376-8716(98)00078-7).
- [68] Masson H. Ancien Président de l'Association mondiale de psychiatrie Membre de l'Académie de médecine n.d.:1082.
- [69] Victorri-Vigneau C, Paille C, Joyau C, Veyrac G, Cosset C, Le Pelletier A, et al. [MEOPA use practices in a university hospital: Which conformity?]. *Thérapie* 2017;72:659–63. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2017.04.003>.
- [70] Benyamina A. 36. Modèle transthéorique du changement. *Traité Addictologie*, vol. 2e éd., Cachan: Lavoisier; 2016, p. 311–4.
- [71] Le cercle de Prochaska et Di Clemente. *Interv-Addict Portail Acteurs Santé* n.d. <https://intervenir-addictions.fr/intervenir/le-cercle-de-prochaska-et-di-clemente/> (accessed March 1, 2022).
- [72] *Bulletin Officiel* n°2000-38 n.d. <https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2000/00-38/a0382676.htm> (accessed May 23, 2022).
- [73] Morel A. 25. Bases d'une politique de prévention des addictions. vol. 2. Lavoisier; 2016.
- [74] *circulaire_299_260908.pdf* n.d.
- [75] *ELSA* n.d. <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/addictions/article/les-equipes-de-liaison-et-de-soins-en-addictologie-elsa> (accessed March 1, 2022).
- [76] *Cream Deluxe | Le chargeur de crème légère haut de gamme* 2021. <https://cream-deluxe.com/fr/> (accessed July 9, 2022).
- [77] *inserm_2012.pdf* n.d.

- [78] Coscas S. 12. Femmes et addictions. *Traité Addictologie*, vol. 2e éd., Cachan: Lavoisier; 2016, p. 116–21.
- [79] L'usage détourné du protoxyde d'azote, une pratique à risques de plus en plus répandue n.d. <https://www.drogues.gouv.fr/actualites/lusage-detourne-protoxyde-dazote-une-pratique-risques-de-plus-plus-repandue> (accessed January 23, 2022).
- [80] Boumendjel M, Benyamina A. 15. Les « pathologies duelles » en addictologie : état des lieux et prise en charge. *Traité Addictologie*, vol. 2e éd., Cachan: Lavoisier; 2016, p. 139–49.
- [81] Piazza PV, Deroche-Gamonet V. 3. Une théorie générale multi-étape de la transition vers la toxicomanie. *Traité Addictologie*, vol. 2e éd., Cachan: Lavoisier; 2016, p. 33–55.
- [82] Auriacombe M, Serre F, Fatséas M. 6. Le craving : marqueur diagnostique et pronostique des addictions ? *Traité Addictologie*, vol. 2e éd., Cachan: Lavoisier; 2016, p. 78–83. <https://doi.org/10.3917/lav.reyna.2016.01.0078>.
- [83] Morel A. 25. Bases d'une politique de prévention des addictions. *Traité Addictologie*, vol. 2e éd., Cachan: Lavoisier; 2016, p. 228–33.
- [84] Couteron J-P. 26. Prévention chez les jeunes. *Traité Addictologie*, vol. 2e éd., Cachan: Lavoisier; 2016, p. 234–40.
- [85] Hauts-de-Seine: saisie record de près de 15 tonnes de gaz hilarant. LEFIGARO 2022. <https://www.lefigaro.fr/faits-divers/hauts-de-seine-saisie-record-de-pres-de-15-tonnes-de-gaz-hilarant-20220815> (accessed August 16, 2022).
- [86] Hauts-de-Seine : saisie record de près de 15 tonnes de gaz hilarant. Le Telegramme 2022. <https://www.letelegramme.fr/france/hauts-de-seine-saisie-record-de-pres-de-15-tonnes-de-gaz-hilarant-15-08-2022-13150107.php> (accessed August 24, 2022).
- [87] Communiqué-protoxyde-dazote-23-juin-2022.pdf n.d.

EVALUATION DES USAGES AU COURS DES 12 DERNIERS MOIS

	CRITERES:	1	2	3	4
	
1	Tolérance				
2	Signes de sevrage				
3	Incapacité à se limiter dans les prises				
4	Tentatives infructueuses d'arrêt ou de diminution				
5	Temps considérable consacré à la substance				
6	Pas d'arrêt ou de réduction malgré des conséquences sociales				
7	Pas d'arrêt ou de réduction malgré des conséquences médicales/psycho				
8	Activités importantes arrêtées en raison de l'usage de substance				
9	Usage régulier entraînant une difficulté à assumer ses obligations				
10	Usage régulier entraînant des mises en danger (par ex. : conduite auto)				
11	Craving				
TOTAL Critères DSM-5		/11	/11	/11	/11
Diagnostic CIM-10 12 derniers mois : 0= abstinence, 1= usage simple, 2= usage à risque, 3 = usage nocif, 4= dépendance					

Si un usage d'alcool est rapporté, remplir le questionnaire AUDIT ci-contre en notant les sous-score en réponse à chacune des 10 questions posées, puis en calculant le total sur 40 ci-dessous.

Score AUDIT :

/40

	0	1	2	3	4	Score
1. Quelle est la fréquence de votre consommation d'alcool ?	jamais	<1 fois/mois	2 à 4 fois/mois	2 à 3 fois/semaine	> 4 fois/semaine	
2. Combien de verres contenant de l'alcool consommez-vous un jour typique où vous buvez ?	1 ou 2	3 ou 4	5 ou 6	7 ou 8	10 ou plus	
3. Avec quelle fréquence buvez-vous six verres ou plus lors d'une occasion particulière ?	jamais	<1 fois/mois	1 fois/mois	1 fois/semaine	tous les jours ou presque	
4. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous constaté que vous n'étiez plus capable de vous arrêter de boire une fois que vous aviez commencé ?	jamais	<1 fois/mois	1 fois/mois	1 fois/semaine	tous les jours ou presque	
5. Au cours de l'année écoulée, combien de fois votre consommation d'alcool vous a-t-elle empêché de faire ce qui était normalement attendu de vous ?	jamais	<1 fois/mois	1 fois/mois	1 fois/semaine	tous les jours ou presque	
6. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous eu besoin d'un premier verre pour pouvoir démarrer après avoir beaucoup bu la veille ?	jamais	<1 fois/mois	1 fois/mois	1 fois/semaine	tous les jours ou presque	
7. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous eu un sentiment de culpabilité ou des remords après avoir bu ?	jamais	<1 fois/mois	1 fois/mois	1 fois/semaine	tous les jours ou presque	
8. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous été incapable de vous rappeler ce qui s'était passé la soirée précédente parce que vous aviez bu ?	jamais	<1 fois/mois	1 fois/mois	1 fois/semaine	tous les jours ou presque	
9. Avez-vous été blessé par quelqu'un d'autre, ou quelqu'un d'autre a-t-il été blessé parce que vous aviez bu ?	jamais	<1 fois/mois	1 fois/mois	1 fois/semaine	tous les jours ou presque	
10. Un parent, un ami, un médecin ou un autre soignant s'est-il inquiété de votre consommation d'alcool ou a-t-il suggéré que vous la réduisiez ?	jamais	<1 fois/mois	1 fois/mois	1 fois/semaine	tous les jours ou presque	
Total						

Un total supérieur à 9 évoque une consommation nocive d'alcool.
Un total supérieur à 13 évoque une dépendance à l'alcool

Au cours des 12 derniers mois :

Si un usage de cannabis est rapporté, remplir le questionnaire CAST ci-contre en notant 1 point à chaque réponse positive aux 6 questions posées, et en additionnant le total ci-dessous.

Score CAST :

/6

	non	oui
Avez-vous déjà fumé du cannabis avant midi ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous déjà fumé du cannabis lorsque vous étiez seul(e) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous déjà eu des problèmes de mémoire quand vous fumiez du cannabis ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Des amis ou des membres de votre famille vous ont-ils déjà dit que vous devriez réduire votre consommation de cannabis ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous déjà essayé de réduire ou arrêter votre consommation de cannabis sans y arriver ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous déjà eu des problèmes à cause de votre consommation de cannabis (dispute, incidents, mauvais résultats à l'école....) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Annexe 1 : Fiche d'évaluation standardisée pour les patients vus aux urgences



AUGMENTATION DES COMPLICATIONS SANITAIRES GRAVES ASSOCIEES A L'USAGE NON MEDICAL DU PROTOXYDE D'AZOTE EN FRANCE

23 Juin 2022

L'Association Française des Centres d'Addictovigilance alerte sur les caractéristiques cliniques et l'ampleur des complications sanitaires graves avec l'usage non médical du protoxyde d'azote.

* Le nombre de cas évalués par le réseau d'addictovigilance a été multiplié par 10 depuis 2019 et le nombre de cas graves est aussi en augmentation. Ces cas concernent des sujets jeunes d'âge moyen 22 ans, dont environ 1/10 sont mineurs. Les consommations de bouteilles/bonbonnes qui représentent plusieurs dizaines, voire plusieurs centaines de cartouches ont remplacé les cartouches métalliques qui étaient retrouvées sur la voie publique. Ces consommations sont quotidiennes dans près de la moitié des cas et peuvent atteindre aujourd'hui plusieurs dizaines de bouteilles par jour.

On observe une évolution des effets recherchés : de l'euphorie à l'anxiolyse et la défonce. La prise de risques associée au protoxyde d'azote a également pour conséquence des accidents de la voie publique potentiellement graves voire fatals.

** Les conséquences cliniques graves ou préoccupantes se sont diversifiées : En 2021, les troubles de l'usage (addiction) et/ou consommations de doses élevées et/ou quotidiennes sont présents dans près de 90 % des cas d'addictovigilance. Au-delà des troubles de l'usage, des symptômes psychiatriques anxieux, thymiques, psychotiques et des troubles du comportement sont aussi rapportés.

En 2019, l'Association Française des Centres d'Addictovigilance alertait déjà dans un communiqué de presse sur l'augmentation des complications neurologiques ; elles restent en 2021 les plus rapportées, présentes dans 80 % des cas. Le nombre de cas d'atteintes diagnostiquées comme centrales (médullaires) ou périphériques (neuropathies) a triplé entre 2020 et 2021. Les conséquences notamment des déficits sensitivo-moteurs (troubles de la sensibilité, de la marche et de la force, incontinence) chez des sujets jeunes avec nécessité d'une rééducation longue et difficile peuvent, en l'absence de repérage et de prise en charge précoce et adaptée, être à l'origine de séquelles et potentiellement de handicap persistant.

De plus, on observe de nouvelles complications graves notamment cardiovasculaires avec plusieurs cas d'effets thrombotiques rapportés (syndrome coronaire aigu, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde) favorisés souvent par une hyperhomocystéinémie secondaire à un trouble de la vitamine B12 induit par le protoxyde d'azote.

L'Association Française des Centres d'Addictovigilance est toujours particulièrement inquiète de l'ampleur de cette situation et a alerté à plusieurs reprises les pouvoirs publics. Elle souhaite encore sensibiliser tous les professionnels de santé concernés par ce phénomène ainsi que les associations d'usagers afin d'optimiser l'information, la prévention, le repérage et la prise en charge clinique, addictologique et thérapeutique de ces patients

Communiqué de l'Association Française des centres d'Addictovigilance. Augmentations des complications sanitaires graves lors de l'usage non médical du protoxyde d'azote en France. 5 novembre 2019. https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/spip/pdf/communiqu%C3%A9_association_addictovigilance_protoxyde_azote_5_novembre_2019.pdf

CEIP-Addictovigilance de Nantes. Rapports Nationaux d'Addictovigilance sur le protoxyde d'azote, 2018, 2019, 2020 <https://addictovigilance.fr/rapports/protoxyde-dazote/>

Largeau B, Karam A, Potey C, Caous AS, Tard C, Carton L, Kuchcinski G, Gautier S, Deheul S, Bordet R. Myeloneuropathy induced by recreational nitrous oxide use with variable exposure levels. Eur J Neurol. 2022

Deheul S, Tard C, Douillard C, Curt M, Azzouz R, Gauthier S, Vamecq J, Grzych G, Guerlais M, Victorri Vigneau C. Usage récréatif du protoxyde d'azote : méfaits et mis en garde. Press Med Form 2021

Annexe 2 : Communiqué de l'addictovigilance du 23 juin 2022 relatif à l'usage non médical du protoxyde d'azote [87]

AUTEUR : Nom : BENDIMERAD **Prénom :** Quentin

Date de Soutenance : 13/10/2022

Titre de la Thèse : Caractéristiques addictologiques du trouble de l'usage du protoxyde d'azote au regard des données de la liaison addictologique du CHU de Lille

Thèse - Médecine - Lille 2022

Cadre de classement : *Médecine*

DES + FST/option : *Psychiatrie*

Mots-clés : protoxyde d'azote – usage récréatif - trouble de l'usage - addictologie

Introduction : Ces dernières années, les signalements d'addictovigilance concernant l'usage récréatif de protoxyde d'azote ont très largement augmenté et de plus en plus de patients ont recours au système de soin pour des complications, notamment neurologiques, secondaires de ces consommations. Étant donné l'expansion de ce phénomène et ses conséquences sur la santé, il semble essentiel d'étudier le profil addictologique des usagers.

L'objectif de ce travail était de caractériser le trouble d'usage de protoxyde d'azote des patients évalués par l'addictologie de liaison du CHU de Lille.

Matériel et Méthodes : Les patients rencontrés entre mai 2021 et février 2022 par l'équipe de liaison addictologique du CHU de Lille et ayant signalé une consommation de protoxyde d'azote ont été inclus rétrospectivement. Les données analysées comprenaient notamment les caractéristiques sociodémographiques, les différents critères du DSM-5 permettant de caractériser le trouble d'usage en cours, les modes de consommation et le stade motivationnel.

Résultats : 32 patients ont été inclus. L'âge moyen était de 21,6 ans avec plus de 90% des patients qui avaient 25 ans ou moins. Les femmes représentaient 44% de l'échantillon. L'ensemble des patients inclus présentaient au moment de l'évaluation un trouble de l'usage au protoxyde d'azote qui était caractérisé comme sévère dans 47% des cas. Les critères les plus représentés étaient la tolérance, l'incapacité à se limiter dans les prises et l'absence d'arrêt ou de diminution des consommations malgré les répercussions sanitaires. Parmi les patients, 75% étaient admis pour un motif neurologique et seulement 13% se projetaient dans un arrêt des consommations à court terme au décours de l'évaluation addictologique.

Conclusion : Ce travail a permis de montrer la forte prévalence du trouble de l'usage de protoxyde d'azote au sein de notre échantillon ainsi que son caractère sévère dans près de la moitié des cas. Les jeunes usagers, tous sexes confondus, semblent particulièrement concernés et il convient de largement informer et sensibiliser cette population ainsi que les acteurs de soins aux risques inhérents à la consommation récréative de protoxyde d'azote.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Olivier COTTENCIN

Assesseur : Madame le Docteur Sylvie DEHEUL

Directeurs de thèse : Madame le Docteur Louise CARTON

Monsieur le Docteur Vincent LEMAHIEU