

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 14 mai 2024  
Par Mlle Legrand Eglantine**

---

**Le protoxyde d'azote, un gaz pas si hilarant !  
Le point de vue de l'addictovigilance.**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Madame **Garat Anne**, Maître de conférences en Toxicologie et en Santé Publique, Faculté de Pharmacie, Praticien Hospitalier, Centre antipoison de Lille, CHU Lille

**Directrice de thèse :** Mme **Deheul Sylvie**, Praticien Hospitalier, Centre d'addictovigilance des Hauts-de-France et Centre antipoison de Lille, CHU Lille

**Membre extérieur :** Mme **Pelletier Sophie**, Pharmacienne officinale, Titulaire de la Pharmacie Royale à Calais

**Faculté de Pharmacie de Lille**  
**3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille**  
**03 20 96 40 40**  
**<https://pharmacie.univ-lille.fr>**

#### **Université de Lille**

Président  
Premier Vice-président  
Vice-présidente Formation  
Vice-président Recherche  
Vice-président Ressources humaines  
Directrice Générale des Services

Régis BORDET  
Etienne PEYRAT  
Corinne ROBACZEWSKI  
Olivier COLOT  
Bertrand DÉCAUDIN  
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

#### **UFR3S**

Doyen  
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité  
Vice-Doyenne Recherche  
Vice-Doyen Finances et Patrimoine  
Vice-Doyen International  
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires  
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie  
Vice-Doyen Territoire-Partenariats  
Vice-Doyen Santé numérique et Communication  
Vice-Doyenne Vie de Campus  
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX  
Hervé HUBERT  
Karine FAURE  
Damien CUNY  
Vincent DERAMECOURT  
Sébastien D'HARANCY  
Caroline LANIER  
Thomas MORGENROTH  
Vincent SOBANSKI  
Anne-Laure BARBOTIN  
Valentin ROUSSEL

#### **Faculté de Pharmacie**

Doyen  
Premier Assesseur et  
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement  
Assesseur à la Vie de la Faculté et  
Assesseur aux Ressources et Personnels  
Responsable des Services  
Représentant étudiant  
Chargé de mission 1er cycle  
Chargée de mission 2eme cycle  
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche  
Chargé de mission Relations Internationales  
Chargée de Mission Qualité  
Chargé de mission dossier HCERES

Delphine ALLORGE  
  
Anne GARAT  
  
Emmanuelle LIPKA  
Cyrille PORTA  
Honoré GUISE  
Philippe GERVOIS  
Héloïse HENRY  
Nicolas WILLAND  
Christophe FURMAN  
Marie-Françoise ODOU  
Réjane LESTRELIN

**Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)**

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

**Professeurs des Universités (PU)**

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85

M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

#### Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85

Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

### Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Secti on CNU
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85

M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85

Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

#### Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

#### Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86

M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86
----	---------	-------	----------------------------------	----

#### Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86

#### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	GISH	Alexandre	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

#### Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

### Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMAPGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	

### Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	NDIAYE-BOIDIN	Maguette	Anglais
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille  
03 20 96 40 40  
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux  
opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont  
propres à leurs auteurs.**

**Au Docteur Sylvie DEHEUL**, directrice de thèse

J'aimerais tout d'abord remercier ma directrice de thèse pour avoir accepté de me guider tout au long de ce laborieux projet qu'est la rédaction d'une thèse d'exercice mais également pour m'avoir fait découvrir, lors de mon stage d'externe en Pharmacie, ce travail passionnant et fondamental que réalise le Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance de Lille.

**Au Docteur Anne GARAT**, présidente de jury

Je tiens à vous adresser mes plus sincères remerciements d'avoir accepté de présider ce jury et je vous suis très reconnaissante du temps passé à la lecture de cette thèse et de l'intérêt porté à ce travail.

**Au Docteur Sophie PELLETIER**, membre du jury

Je te remercie pour ta présence en ce jour important ainsi que pour ta lecture et ton évaluation attentive de ce travail.

**A mes proches**

Je tiens à remercier mes parents pour le soutien qu'ils m'ont apporté tout au long de mes études. Votre présence à mes côtés, vos conseils et votre confiance en moi m'ont permis d'arriver au terme de ce parcours. Cette thèse est une belle preuve de reconnaissance envers vous et ce métier qui a été et qui est encore au centre de votre vie.

Je remercie tous mes grands-parents qui m'ont soutenue à chaque instant de ma vie et qui m'ont permis de réviser dans les meilleures conditions possibles au cours de chacun de mes examens.

Je remercie Cédric qui a partagé ce cursus universitaire avec moi et qui est présent à mes côtés chaque jour de ma vie. Ton soutien inconditionnel, ta patience et ton amour m'ont permis de continuer à avancer, même lorsque j'ai traversé des périodes de doute.

Je remercie mes frères et sœurs de m'avoir toujours poussée, à leur manière, à être la meilleure et un exemple à suivre pour eux.

Je remercie mes amis Elisa, Anas, Margaut et Capucine pour leur présence lors de ma soutenance et pour tous les bons moments que nous passons ensemble.

### **A mes maîtres de stage**

Je remercie Mme Winckel ainsi que Mme Houriez et leurs équipes pour m'avoir accueillie en tant que stagiaire au sein de leur entreprise. Votre encadrement, vos conseils et votre expertise m'ont été d'une grande aide au cours de mes stages. Grâce à vous, j'ai acquis de précieuses compétences professionnelles.

## Liste des abréviations

ADN	Acide DésoxyriboNucléique
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
EMA	Agence Européenne des Médicaments/ European Medicines Agency
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSES	Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARS	Agence Régionale de Santé
ASOS	Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
ATC	Anatomique Thérapeutique et Chimique
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
BNPV	Base Nationale de Pharmacovigilance
CAP	Centre AntiPoison
CAARUD	Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues
CASAR	Centre d'Appui aux Situations d'urgence, aux Alertes sanitaires et à la gestion des Risques
CEIP-A	Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance - Addictovigilance
CIM 10	Classification Internationale des Maladies 10 <sup>e</sup> révision
CIOMS	Conseil des Organisations Internationales des Sciences Médicales/ Council for International Organizations of Medical Sciences
CJC	Consultation Jeunes Consommateurs
CLP	Classification, Labelling, Packaging
CRPV	Centres Régionaux de Pharmacovigilance
CSAPA	Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie
CSPPSA	Comités Scientifiques Permanents Psychotropes, Stupéfiants et Addictions
DIVAS	Divers Autres Signaux
DRAMES	Décès Relatifs à l'Abus de Médicaments Et de Substances
DSM 5	Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux/ Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

DSNJ	Direction du Service National et de la Jeunesse
DTA	Décès Toxiques par Antalgiques
EHPAD	Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes
ELSA	Équipes de Liaison et de Soins en Addictologie
EMA	Agence Européenne des Médicaments
EnCLASS	Enquête Nationale sur la Santé et Les Comportements des Adolescents
ESCAPAD	Enquête sur la Santé et les Consommations lors de l'Appel de Préparation A la Défense
GABA	Acide Gamma-AminoButyrique
HAD	Hospitalisation A Domicile
JDC	Journée Défense et Citoyenneté
LSD	Diéthylamide de l'acide Lysergique
MDMA	3,4-MéthylèneDioxy-MéthAmphétamine
MEOPA	Mélange Equimolaire d'Oxygène et de Protoxyde d'Azote
MILDECA	Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues Et les Conduites Addictives
NMDA	Acide N-méthyl-D-Aspartique
MMCoA	MéthylMalonyl-Coenzyme A
NotS	Notification Spontanée
OEDT	Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies
OFDT	Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OPPIDUM	Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse
OSIAP	Ordonnances Suspectes Indicateur d'Abus Potentiels
PGR	Plan de Gestion des Risques
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SAMU	Service d'Aide Médicale Urgente
TCA	Temps de Céphaline Activée
THF	TétraHydroFolate
TNF $\alpha$	Tumor Necrosis Factor
TP	Taux de Prothrombine
TREND	Tendances Récentes Et Nouvelles Drogues
URPS	Unions Régionales des Professionnels de Santé

## Liste des figures

Figure n°1 : Structure du protoxyde d'azote

Figure n°2 : Matériel nécessaire à l'inhalation du N<sub>2</sub>O dans les cartouches à chantilly

Figure n°3 : Vente de bonbonne de protoxyde d'azote sur Amazon.

Figure n°4 : Captures d'écran de vente de protoxyde d'azote sur Snapchat

Figure n°5 : Effets du mélange N<sub>2</sub>O et O<sub>2</sub> en fonction de la concentration en protoxyde d'azote. Reproduit de « Utilisation du MEOPA pour les actes douloureux en pédiatrie » par Bourgeois, C., 2003, Paediatrica, 14(2), p.14.

Figure n°6 : Classification des substances psychotropes. Reproduit de « Prescrire les psychotropes », par Millet, B. (2020).

Figure n°7 : Montage du circuit de valve à la demande

Figure n°8 : Montage du circuit de flux continu

Figure n°9 : Tableau récapitulatif des différents effets indésirables issus des RCP de l'ensemble des spécialités contenant du N<sub>2</sub>O

Figure n°10 : Principales manifestations cliniques d'une carence en vitamine B12, modifié d'après Serraj et al.

Figure n°11 : Effets métaboliques du N<sub>2</sub>O. Reproduit de « La toxicologie du protoxyde d'azote », par Blin, J. et al., 2021, Revue francophone des Laboratoires, 535, p.48-53.

Figure n°12 : Affiche du XIX<sup>ème</sup> siècle annonçant une séance de gaz hilarant

Figure n°13 : Photo de deux personnes consommant du protoxyde d'azote en bouteille

Figure n°14 : Témoignages d'utilisateurs sur le site Psychoactif

Figure n°15 : Capture d'écran d'offres de cartouches à siphon disponibles sur internet

Figure n°16 : Photo d'un siphon à chantilly mésusé (photo d'openminded).

Figure n°17 : Photo d'un ballon gonflé *via* l'utilisation d'un cracker

Figure n°18 : Photo d'une bouteille de protoxyde d'azote retrouvée près d'une résidence étudiante à Villeneuve-d'Ascq

Figure n°19 : Photo prise au centre des déchets ménagers de la métropole européenne de Lille (source : SDDMA)

Figure n°20 : Capture d'écran d'un compte Snapchat dédié à la vente de protoxyde → d'azote proposant des petites « billes d'arômes » (Source : Sociotopie)

Figure n°21 : Capture d'écran d'un compte vendant du protoxyde d'azote en bouteille classique et « tank »

Figure n°22 : Schéma de la cascade de la coagulation. Reproduit de « Mining literature for a comprehensive pathway analysis : A case study for retrieval of homocysteine

related genes for genetic and epigenetic studies. », par Sharma, P. et al., 2006, Lipids in Health and Disease, 5(1).

Figure n°23 : Réseau des CEIP-A (Image, Dr Reynald Leboisselier)

Figure n°24 : Les partenaires du réseau des CEIP-A

Figure n°25 : Histogramme de l'évolution du nombre de signalements rapportés aux CEIP-A concernant le mésusage du protoxyde d'azote (E.Legrand)

# Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS.....	12
LISTE DES FIGURES.....	14
TABLE DES MATIERES .....	16
INTRODUCTION.....	19
<b>I. PROTOXYDE D'AZOTE : UN GAZ A L'USAGE UBIQUITAIRE .....</b>	<b>20</b>
1. UN GAZ INDUSTRIEL ET MENAGER .....	20
a. <i>Propriétés physico-chimiques</i> .....	20
b. <i>Utilisations industrielles et ménagères</i> .....	21
i. Différents usages.....	21
ii. Réglementation.....	21
iii. Accès au protoxyde d'azote .....	22
2. USAGE MEDICAL .....	24
a. <i>Histoire de son usage</i> .....	24
b. <i>Indications thérapeutiques</i> .....	25
c. <i>Présentation des spécialités</i> .....	26
d. <i>Propriétés pharmacodynamiques</i> .....	27
i. Concentrations et effets induits.....	27
ii. Mécanismes d'action .....	27
e. <i>Médicament psychotrope</i> .....	29
i. Psycholeptiques ou sédatifs .....	29
ii. Psychoanaleptiques ou stimulants.....	30
iii. Psychodysléptiques ou perturbateurs.....	30
f. <i>Mode d'administration</i> .....	30
g. <i>Pharmacocinétique</i> .....	32
h. <i>Effets indésirables</i> .....	32
i. Effets indésirables, effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines .....	32
ii. Effets métaboliques sur la vitamine B12 .....	34
1) Vitamine B12 : définition.....	34
2) Vitamine B12 : rôle métabolique.....	34
3) Carence en vitamine B12 : étiologies, impacts biologiques et cliniques .....	34
4) Toxicité du protoxyde d'azote sur la vitamine B12 .....	35
iii. Effets sur la grossesse, l'allaitement et la fertilité.....	37
i. <i>Interactions médicamenteuses</i> .....	38
j. <i>Contre-indications</i> .....	38
k. <i>Surdosage</i> .....	38
l. <i>Réglementation du protoxyde d'azote médical</i> .....	39
i. Classement ATC.....	39
ii. En matière d'accès .....	40
1) Statut réglementaire .....	40
2) Conditions de prescription et délivrance .....	40
iii. Règles de bon usage et de sécurité.....	41
iv. Condition de stockage.....	42
v. Transport du protoxyde d'azote .....	43
<b>II. MESUSAGE DU PROTOXYDE D'AZOTE .....</b>	<b>44</b>
1. HISTORIQUE DE L'USAGE RECREATIF .....	44
a. <i>Effets recherchés</i> .....	46
b. <i>Image du produit</i> .....	47
i. Réseaux sociaux .....	47
ii. Sites de consommateurs .....	48
c. <i>Contextes de consommation, populations et prévalence</i> .....	50
i. Observatoire Français des drogues et des tendances addictives (OFDT) .....	50
1) Tendances n° 151 Août 2022 : « Les usages psychoactifs du protoxyde d'azote ».....	50
2) Tendances n°155 Mars 2023 : « Analyse de l'enquête ESCAPAD 2022 ».....	52
ii. Étude I-Share 2018.....	53
iii. Données 2021 des CEIP-A .....	55

iv.	Données 2021 des Centres Antipoison (CAP).....	55
2.	PRODUITS MESUSES ET MODES DE CONSOMMATION .....	57
a.	<i>Les cartouches à crème chantilly</i> .....	57
b.	<i>Les bonbonnes</i> .....	59
c.	<i>Risques spécifiques liés à ces produits et conditionnements</i> .....	62
i.	Engelures.....	62
ii.	Barotraumatismes.....	63
iii.	Qualité pharmaceutique .....	63
3.	EFFETS ET RISQUES LIES A LA CONSOMMATION RECREATIVE .....	63
a.	<i>Intoxication aiguë</i> .....	63
b.	<i>Intoxication chronique</i> .....	65
i.	Les troubles neurologiques .....	65
ii.	Les troubles cognitifs .....	67
iii.	Les troubles psychiatriques.....	68
iv.	Les troubles hématologiques .....	69
1)	Les troubles de la coagulation.....	69
2)	Les anémies macrocytaires .....	71
v.	Les troubles de la fertilité.....	72
4.	PEUT-ON PARLER D'ADDICTION AU PROTOXYDE D'AZOTE ? .....	73
a.	<i>Définition d'une addiction</i> .....	73
b.	<i>Critères de diagnostic</i> .....	73
c.	<i>Une substance à risque de dépendance</i> .....	75
d.	<i>Prévention concernant l'usage récréatif</i> .....	75
5.	LEGISLATION .....	78
<b>III.</b>	<b>EVALUATION D'ADDICTOVIGILANCE ET IMPACTS SANITAIRES .....</b>	<b>80</b>
1.	RESEAU D'ADDICTOVIGILANCE : LES ACTEURS.....	80
a.	<i>Les Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance- Addictovigilance (CEIP-A)</i> .....	80
i.	Missions des CEIP-A .....	81
ii.	Evaluation des CEIP-A.....	82
1)	NotS (NOTification Spontanée) et DIVAS (DIVers et Autres Signaux).....	82
2)	Enquêtes pharmaco-épidémiologiques des CEIP-A.....	83
a)	Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse (OPPIDUM).....	83
b)	Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus Possible (OSIAP).....	84
c)	Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées (ASOS).....	84
d)	Décès Relatifs à l'Abus de Médicaments Et de Substances (DRAMÉS).....	85
e)	Soumissions chimiques.....	85
f)	Décès Toxiques par Antalgiques (DTA).....	86
3)	Enquêtes et travaux d'addictovigilance des CEIP-A.....	86
iii.	Information .....	87
b.	<i>Les autres acteurs d'addictovigilance</i> .....	87
i.	L'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments (ANSM).....	87
ii.	La Direction Générale de la Santé (DGS) .....	89
iii.	Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues Et les Conduites Addictives (MILDECA) .....	90
iv.	L'Observatoire français des drogues et des tendances addictives (OFDT).....	90
v.	L'Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies (OEDT) .....	91
vi.	Organisation Mondiale de la Santé (OMS).....	91
2.	SUR LE TERRAIN, ENQUETE D'ADDICTOVIGILANCE.....	91
a.	<i>Alerte du réseau des CEIP-A</i> .....	91
b.	<i>Résultats de l'enquête nationale d'addictovigilance</i> .....	92
i.	Méthodologie.....	92
ii.	Résultats des différentes périodes d'enquêtes .....	93
iii.	Conclusions de l'enquête .....	97
3.	ACTIONS DES DIFFERENTS ACTEURS DE L'ADDICTOVIGILANCE .....	98
a.	<i>Actions des CEIP-A</i> .....	98
b.	<i>ANSM et ANSES</i> .....	99
c.	<i>DGS et MILDECA</i> .....	99
d.	<i>ARS Hauts-de-France et URPS</i> .....	100

<b>IV. CONCLUSION.....</b>	<b>101</b>
<b>LISTE DES ANNEXES .....</b>	<b>104</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>139</b>

## Introduction

Depuis 2017, de nombreuses cartouches à crème chantilly sont retrouvées sur la voie publique, notamment près de lieux festifs comme les bars, les boîtes de nuit, les festivals... Les villes étudiantes sont particulièrement touchées par ce phénomène, notamment la métropole lilloise. Ces cartouches, destinées initialement à un usage culinaire, contiennent du protoxyde d'azote, également connu sous le nom de gaz hilarant en raison du « fou-rire » qu'il peut déclencher lors de son inhalation. L'augmentation de ce mésusage ainsi que la survenue de complications sanitaires graves rapportées à l'ensemble des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP-A), les poussent à lancer une alerte en novembre 2019. Originellement utilisé dans le domaine médical et industriel, ce gaz a connu une expansion rapide dans le domaine récréatif, soulevant des inquiétudes quant à son mésusage et ses conséquences sur la santé.

Ce phénomène suscite l'intérêt des professionnels de la santé, des autorités publiques, des spécialistes de l'addictovigilance et soulève également des interrogations quant aux raisons qui poussent des individus à utiliser cette substance, ainsi qu'aux complications potentielles sur la santé physique et mentale.

Pourquoi le protoxyde d'azote est-il mésusé ? Quels sont les risques pour la santé des consommateurs ? Comment le réseau d'addictovigilance évalue-t-il la situation ? Quels sont les actions menées ?

Dans cette thèse, nous aborderons de manière approfondie les causes sous-jacentes de ce mésusage du protoxyde d'azote en France. Nous étudierons également les conséquences de cette pratique sur la santé individuelle et collective. Pour ce faire, nous adopterons le point de vue de l'addictovigilance, qui offre une perspective essentielle pour comprendre les comportements d'abus de substances et leurs répercussions sur la société. Notre démarche repose sur une analyse des données scientifiques disponibles, des études épidémiologiques et des témoignages de professionnels de santé et des usagers concernés. Nous nous efforcerons de fournir des informations objectives et éclairantes afin de mieux appréhender les enjeux liés au mésusage du protoxyde d'azote et d'identifier des pistes d'action pour prévenir et répondre à cette problématique croissante. Cette thèse vise ainsi à contribuer à la connaissance des comportements addictifs liés au protoxyde d'azote, en soulignant les risques pour la santé individuelle et collective. En développant une meilleure compréhension de cette pratique, nous espérons favoriser des mesures de prévention et de prise en charges adaptées pour contrer cette tendance alarmante.

# **I. Protoxyde d'Azote : un gaz à l'usage ubiquitaire**

## **1. Un gaz industriel et ménager**

### **a. Propriétés physico-chimiques**

Le protoxyde d'azote, également appelé « oxyde d'azote », « oxyde nitreux » ou encore « monoxyde de diazote » est un gaz incolore, inodore avec un goût légèrement sucré. Il est soluble dans l'eau, l'alcool, le chloroforme ainsi que dans l'acide sulfurique. C'est un gaz très stable dans des conditions normales de température et de pression mais, en raison de ses propriétés oxydantes, il peut être à l'origine d'explosion ou d'incendie au contact de certains matériaux comme la graisse, le papier, le bois ou au contact de certains gaz combustibles comme l'ammoniac, le monoxyde de carbone, l'hydrogène, la phosphine et le sulfure de carbone. Le contact avec certains éléments comme le bore, l'hydrazine ou encore l'aluminium en poudre peut également être à l'origine d'incendie ou d'explosion<sup>1</sup>.

Le protoxyde d'azote est un puissant gaz à effet de serre (son potentiel de réchauffement est 310 fois celui du dioxyde de carbone) et il peut rester longtemps dans l'atmosphère. Les émissions de protoxyde d'azote proviennent essentiellement de l'utilisation d'engrais azotés (phénomènes de nitrification/dénitrification dans les sols cultivés), des déjections animales et de certains procédés industriels tels que la fabrication du glyoxal et des acides nitrique, adipique et glyoxylique. Le protoxyde d'azote se décompose en oxygène et en azote lorsqu'il est soumis à de forte température (environ 575°C). La formule chimique du protoxyde d'azote est le  $N_2O^1$ .

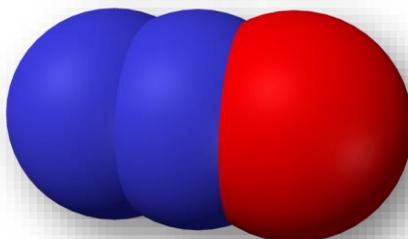


Figure n°1 : Structure du protoxyde d'azote

## **b. Utilisations industrielles et ménagères**

### **i. Différents usages**

Le protoxyde d'azote est utilisé dans divers domaines :

- Dans le secteur alimentaire, il est utilisé comme additif : le E942. Il est listé dans la *Norme générale Codex pour les additifs alimentaires*. Il est utilisé comme agent antioxydant en vue de prolonger la durée de conservation des aliments ; comme agent moussant car il permet de former ou de maintenir une dispersion uniforme d'une phase gazeuse dans un aliment ; comme gaz de conditionnement alimentaire dit « sous atmosphère protectrice » et enfin comme gaz propulseur pour expulser un aliment contenu dans un récipient<sup>2</sup>.
- Dans les laboratoires d'analyses en tant qu'agent comburant en spectrométrie d'absorption atomique. Il est également utilisé dans l'étalonnage d'analyseurs de gaz, le contrôle de rejet gazeux, le contrôle des capteurs d'ambiance de travail ainsi que dans le secteur pétrochimique pour les mélanges gazeux d'étalonnage<sup>1</sup>.
- Dans l'industrie de composants électroniques au cours de la fabrication de semi-conducteurs et d'écrans<sup>1</sup>.
- Dans le sport automobile et dans l'aérospatiale en tant que comburant pour les moteurs <sup>1</sup>.

### **ii. Réglementation**

Jusqu'en juin 2021, aucune loi ne réglementait le mésusage de protoxyde d'azote en France, il s'agissait donc d'un produit en vente libre en raison d'un vide juridique français et européen. Cependant, il disposait d'un statut d'additif alimentaire de classe I (E 942) et d'auxiliaire technologique en tant que gaz propulseur et il était également autorisé en tant que solvant d'extraction pour le traitement des matières premières et autres denrées et leurs ingrédients au niveau européen<sup>3,4</sup>.

En tant que produit chimique, les fabricants de ce gaz et des produits en contenant sont soumis à deux règlements européens : le règlement n° 1907/2006 sur l'évaluation, l'enregistrement et l'autorisation des substances chimiques, dit « REACH », et le règlement n° 1272/2008 relatif au classement, à l'étiquetage ainsi

qu'à l'emballage des substances et des mélanges lors de leur mise sur le marché, sous la responsabilité du fabricant (règlement dit « CLP »).

Si ces réglementations autorisent et encadrent des usages spécifiques, l'usage récréatif du protoxyde d'azote sort de ces législations nationales et européennes<sup>5</sup>.

### ***iii. Accès au protoxyde d'azote***

Pour mésuser le protoxyde d'azote, l'utilisateur doit l'extraire des cartouches à usage culinaire *via* un cracker (*fig.2*). Celui-ci permet de percer la cartouche et ainsi de transférer le gaz très froid et sous pression dans un ballon de baudruche (une cartouche = un ballon, correspond environ à 4 litres de protoxyde d'azote), plus rarement dans un sac plastique. Cet usage permet au gaz d'être réchauffé et d'en diminuer la pression. Le ballon est ensuite inhalé en cycle fermé *via* la bouche jusqu'à épuisement du gaz<sup>6</sup>.



Figure n°2 : Matériel nécessaire à l'inhalation du N<sub>2</sub>O dans les cartouches à chantilly

Initialement les cartouches de gaz pour siphon à crème Chantilly représentaient la forme la plus mésusée. En effet, elles sont facilement disponibles dans différents types de commerces (supermarchés, magasins de cuisine, night-shop), sur internet (sites grand public (*fig.3*) ou spécialisés) mais également sur les réseaux sociaux (Snapchat (*fig.4*), Instagram...). Le tout pour des prix très accessibles en fonction des quantités achetées (moins de 0,5 euro la cartouche) avec parfois des services de livraison à domicile la nuit (*fig.4*).



Figure n°3 : Vente de bonbonne de protoxyde d'azote sur Amazon.

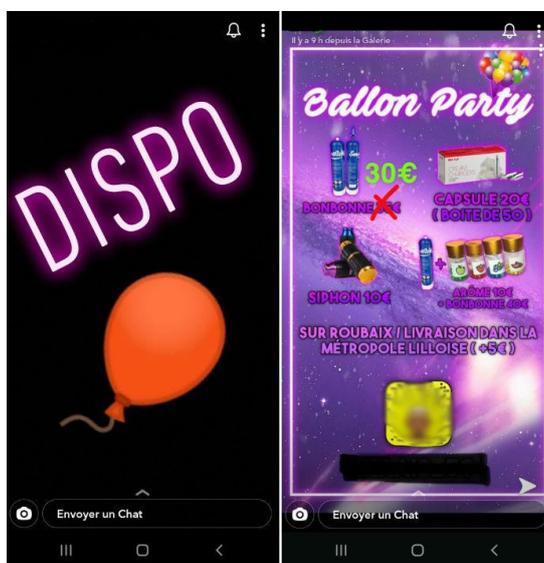


Figure n°4 : Captures d'écran de vente de protoxyde d'azote sur Snapchat

Un conditionnement sous forme de bonbonne existe également et peut contenir entre 580 et 640 grammes de protoxyde d'azote, soit environ entre 70 et 80 cartouches pour siphons à chantilly par bonbonne (fig.3). De plus grands volumes sont également disponibles sur internet sous l'intitulé « tanks »<sup>6</sup>. Le rapport d'addictovigilance de 2020 constate que les cartouches à chantilly sont utilisés dans 76,7% des cas puis les bonbonnes en deuxième place dans 32,5%<sup>7</sup>. Depuis 2021, de moins en moins de cartouches sont retrouvées sur la voie publique au détriment de nombreuses bouteilles de plus en plus volumineuses.

## 2. Usage médical

### a. Histoire de son usage

Le protoxyde d'azote a été découvert pour la première fois par le chimiste Joseph Priestley en 1772, il l'appelle alors « l'air du nitre »<sup>8</sup>. En 1779, Humphry Davy s'intéresse aux travaux de Priestley et découvre en 1800 que cet « air du nitre » a des effets analgésiques. Il est le premier à en inhaler et à parler de ses effets : « *J'éprouvai comme une sorte d'exagération du tact, de la vue et des sens. Le plaisir augmenta par degrés et je perdis tout rapport avec le monde extérieur... J'existai dans un monde à part. Je me mis à imaginer des théories et des découvertes exaltantes quand le docteur Kingslake qui m'assistait jugea bon de m'ôter le sac de la bouche... En me réveillant, à la vue des personnes qui m'entouraient, j'éprouvai de la fierté et m'écriai avec conviction que rien n'existait dans l'univers si ce n'est la pensée.* ». Plus tard, il décrit son utilisation lors de maux de tête et de douleurs dentaires dont il était sujet : « *Étant donné que l'oxyde nitreux, en utilisation adéquate, est capable d'abolir la douleur, on pourrait sans doute l'utiliser avec profit en chirurgie lorsqu'il n'y a pas grande effusion de sang* »<sup>9</sup>.

En 1844, Horace Wells, un jeune chirurgien-dentiste, se rend à un spectacle « scientifique » qui avait pour but de présenter ce « gaz hilarant ». Lors de ce spectacle, il remarqua qu'un des participants, qui avait trébuché en inhalant ce gaz, n'avait ressenti aucune douleur après s'être blessé à la suite de sa chute. Il eut alors l'idée de tester les effets anesthésiants de ce gaz lors des soins dentaires, notamment les extractions. Le lendemain même, il se fit extraire une molaire cariée sous ce gaz, par son confrère Riggs, avec succès. Dès lors, il réussit plusieurs extractions sans douleurs sur une dizaine de patients mais échoua lors de la démonstration de ces effets anesthésiants devant la Medical School of Boston, Harvard University <sup>10</sup>.

A travers ces témoignages, Priestley et Wells mettent en évidence les effets psychotropes du protoxyde d'azote.

En 1868, Edmund Andrews réalise le premier mélange protoxyde d'azote et oxygène afin de réduire le risque d'hypoxie et de décès par la même occasion. Vers la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle, ce gaz est utilisé encore pur en dentisterie et en anesthésie notamment pour son induction et son maintien. En 1961, la première préparation d'un Mélange

Equimolaire de Protoxyde d'Azote et d'Oxygène (MEOPA) dans un même cylindre est commercialisé sous le nom ENTONOX®. Dès lors, il est utilisé en masse pour ses effets analgésiants dans les ambulances, les services d'urgences et dans les salles d'accouchement principalement au Royaume-Uni.

En France, l'utilisation du protoxyde d'azote débute de façon marginale dans les années 80 sous la forme de MEOPA. Par la suite, cette spécialité obtient une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) en 1998 afin de réglementer son utilisation.

En 2001, ENTONOX 135 bar® obtient une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ainsi que deux autres gaz identiques : KALINOX® et ANTASOL 135® pour les soins dentaires hospitaliers, les accouchements et pour les véhicules d'urgences médicales. En 2009, ces spécialités sortent de la réserve hospitalière mais l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments (ANSM) met en place un suivi national d'addictovigilance et de pharmacovigilance ainsi qu'un Plan de Gestion des Risques (PGR) en raison des risques d'abus et de mésusage<sup>8</sup>.

## **b. Indications thérapeutiques**

En structure hospitalière publique ou privée, le protoxyde d'azote est principalement utilisé :

- En analgésie de courte durée chez les enfants de plus d'un mois et chez les adultes lors de gestes de diagnostic ou de soins douloureux (par exemple lors de ponctions lombaires, de petites chirurgies superficielles, de pansements...);
- En anesthésie générale, en association avec d'autres substances anesthésiantes pour renforcer leurs effets ;
- Lors des accouchements dans l'attente d'une analgésie péridurale ou en cas d'absence de cette dernière.

En dehors des structures hospitalières, son utilisation est autorisée depuis 2009 sous la forme de MEOPA exclusivement dans les cas suivants<sup>11</sup>:

- En préhospitalier pour les premiers secours (pompiers, SAMU notamment) ;
- En cabinet médical et paramédical ;
- En odontologie (produit et acte non pris en charge par la Sécurité Sociale) pour les enfants, les adolescents, les patients anxieux ou handicapés ;

- En hospitalisation à domicile (HAD) et en Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes (EHPAD). L'utilisation est possible si l'établissement dispose d'une pharmacie, d'un pharmacien présent, une possibilité de stockage sécurisé (une bouteille ne peut être entreposée à l'extérieur), un protocole d'utilisation ainsi qu'un personnel formé ;
- En médecine vétérinaire.

### **c. Présentation des spécialités**

Le protoxyde d'azote est retrouvé sous deux formes dans le domaine médical. Soit sous forme de MEOPA qui est un mélange de 50% d'oxygène et de 50% de protoxyde d'azote ; soit sous forme pure. Ces deux formulations n'ont pas les mêmes indications. Le MEOPA est prescrit comme analgésique de courte durée pour des gestes douloureux (soins des plaies, ponctions...), comme analgésique et sédatif lors de soins dentaires notamment chez les enfants, les personnes présentant un handicap ou les patients très anxieux. Il est utilisé également comme analgésique en obstétrique quand la péridurale ne peut être réalisée<sup>12</sup>. Il existe 7 spécialités disponibles sur le marché : ACTYNOX®50 %/50 % ®, ANTASOL 135®, ANTASOL 180®, ENTONOX 170®, KALINOX 50 %/50 % ®, OXYNOX 135® et PLACYNOX 50 %/50 % ®. En dehors de la forme MEOPA, le protoxyde d'azote est également commercialisé sous forme pure et est utilisé en anesthésie générale en association avec d'autres agents anesthésiques pour renforcer leur effet mais également comme analgésique au bloc opératoire ainsi qu'en salle d'accouchement<sup>13</sup>. Sept spécialités sont également disponibles. La liste de l'ensemble des spécialités disponibles se trouve en annexe 1.

#### **d. Propriétés pharmacodynamiques**

##### **i. Concentrations et effets induits**

S'il existe autant de spécialités contenant du protoxyde d'azote sur le marché c'est qu'en fonction des effets recherchés, anesthésie et/ou analgésie, la concentration en protoxyde d'azote sera différente. En effet, le protoxyde d'azote induit une dépression du système nerveux qui est fonction de sa concentration<sup>14</sup> :

Concentration du N <sub>2</sub> O	Effet provoqué
< 40%	<b>Analgésie légère à modérée</b>
40 à 60%	<b>Analgésie profonde sans perte de conscience</b>
60 à 70%	<b>Discrète somnolence, perte de conscience légère</b>
80 à 90%	<b>Stade d'anesthésie avec dépression cardio-vasculaire par hypoxie en cas d'administration prolongée</b>
100%	<b>Perte de conscience obtenue en 1 min. puis paralysie bulbaire, apnée et arrêt cardiovasculaire</b>

Figure n°5 : Effets du mélange N<sub>2</sub>O et O<sub>2</sub> en fonction de la concentration en protoxyde d'azote. Reproduit de « Utilisation du MEOPA pour les actes douloureux en pédiatrie » par Bourgeois, C., 2003, *Paediatrica*, 14(2), p.14.

##### **ii. Mécanismes d'action**

Les mécanismes d'action du protoxyde d'azote ne sont pas encore complètement connus. Ses effets sur de nombreux récepteurs métabotropes semblent impliqués dans les effets analgésiques, anesthésiques et anxiolytiques qui lui sont reconnus. En effet, le protoxyde d'azote :

- Agit sur le **système glutaminergique** *via* une inhibition non-compétitive sur les récepteurs acide N-méthyl-D-aspartique, plus communément appelés NMDA, qui sont des récepteurs impliqués dans la transmission des messages nociceptifs et dans l'hyperalgésie<sup>15,16</sup> ;

- Tient ses effets anesthésiants *via* une action sur deux **canaux potassiques**, tels que le canal TREK-1, qui lorsqu'ils sont activés augmentent la conductance potassique et hyperpolarisent ainsi les neurones loin de leur seuil de déclenchement<sup>15</sup> ;
- Joue un rôle sur le **système GABAergique** *via* une action sur les récepteurs de l'acide gamma-aminobutyrique de type A (GABA-A) spinaux, notamment *via* le site de liaison aux benzodiazépines, qui permet d'expliquer les effets anesthésiants de ce gaz <sup>15,16</sup>;
- A une action sur le **système opioïde  $\mu$**  qui a été prouvé *via* la réversibilité partielle de ses effets démontrés par l'administration d'un antagoniste sélectif des récepteurs opioïdes : la naloxone. Cette expérience permet d'expliquer une partie des effets antalgiques de ce gaz<sup>15,16</sup> ;
- A un rôle activateur sur le **système noradrénergique**, notamment sur les récepteurs alpha 1 et alpha 2B dans la corne dorsale de la moelle épinière, qui ont un rôle au niveau des voies inhibitrices descendantes de la douleur. Cette action a pu être démontrée, *via* l'administration intrathécale chez l'animal, d'un antagoniste sélectif aux récepteurs adrénergiques <sup>15</sup>;
- A une action sur le **système dopaminergique** *via* la stimulation de la libération de dopamine. En effet, l'administration d'halopéridol inhiberait la neurotoxicité du protoxyde d'azote<sup>15</sup>.
- Des études chez l'animal suggèrent que le protoxyde d'azote aurait une action sur le **système sérotoninergique** et sur la **metenképhaline**<sup>16</sup>.

Au vu de ces effets pharmacodynamiques cités précédemment, le protoxyde d'azote peut être considéré comme un médicament psychotrope.

### e. Médicament psychotrope

D'après le dictionnaire *Larousse*, le terme psychotrope « *se dit d'une substance chimique (alcool, médicament, etc.) qui agit sur le psychisme* ». Il existe plusieurs catégories de psychotropes classés par groupe et sous-groupe en fonction de leurs propriétés thérapeutiques. La classification de Delay et Deniker datant de 1957, adoptée par la majorité des cliniciens actuellement, permet de distinguer trois catégories de substances : les psycholeptiques ou sédatifs, les psychoanaleptiques ou stimulants, les psychodysleptiques ou perturbateurs<sup>17</sup>.

#### Classification des substances psychotropes.

Types d'action	Groupements chimiques	
Psycholeptiques ou sédatifs	<i>Hypnotiques</i>	- Benzodiazépines et apparentés - Autres
	<i>Anxiolytiques</i>	- Carbamates - Benzodiazépines et apparentés - Autres
	<i>Neuroleptiques ou antipsychotiques</i>	- Phénothiazines - Butyrophénones - Benzamides - Antipsychotiques atypiques
	<i>Régulateurs de l'humeur</i>	- Sels de lithium - Carbamazépine - Valpromide - Divalproate de sodium
Psychoanaleptiques ou stimulants	<i>Antidépresseurs</i>	- IMAO - Imipraminiques - Non IMAO - non imipraminiques
	<i>Stimulants de la vigilance</i>	- Amphétamines et dérivés - Autres
Psychodysleptiques ou perturbateurs	<i>Hallucinogènes</i>	- Mescaline - Chanvre indien, LSD, cocaïne, héroïne

Figure n°6 : Classification des substances psychotropes. Reproduit de « Prescrire les psychotropes », par Millet, B. (2020).

#### **i. Psycholeptiques ou sédatifs**

Cette catégorie de psychotropes comprend toutes les molécules qui ont une action inhibitrice sur le système nerveux et qui réduisent son activité. Elle comprend les hypnotiques (favorisant le sommeil), les anxiolytiques (réduisant l'anxiété et la tension émotionnelle), les neuroleptiques ou antipsychotiques et enfin les régulateurs de l'humeur (pour les troubles bipolaires notamment)<sup>17</sup>.

## **ii. Psychoanaleptiques ou stimulants**

Les psychoanaleptiques font l'inverse des psycholeptiques, ils ont une action excitatrice sur le système nerveux et donc augmentent son activité. Dans cette catégorie trois types d'agents sont retrouvés : les antidépresseurs qui agissent sur les états de dépression, de l'humeur, les stimulants de la vigilance comme les amphétamines et les autres stimulants comme la caféine, l'acide ascorbique<sup>17</sup>.

## **iii. Psychodysléptiques ou perturbateurs**

Cette dernière catégorie regroupe la plupart des substances capables de provoquer des hallucinations ou psychoses (LSD, mescaline, chanvre indien), les substances provoquant l'ivresse (alcool) et enfin la plupart des stupéfiants licites ou illicites comme la morphine, la méthadone, l'héroïne... Ces substances perturbent le fonctionnement du système nerveux<sup>17</sup>.

## **f. Mode d'administration**

Le protoxyde d'azote possède des effets hypoxiants importants et peut entraîner le décès quand il est mal utilisé. Les spécialités à base protoxyde d'azote pur ne sont utilisées qu'au bloc opératoire ou en salle d'accouchement car elles nécessitent l'utilisation d'un mélangeur protoxyde d'azote-oxygène qui permet d'assurer une fraction inspirée d'oxygène qui soit supérieure ou égale à 21% avec un dispositif de valve anti-retour ainsi qu'un système d'alarme en cas de problème d'alimentation en oxygène.

Le protoxyde d'azote est administré par inhalation, en association avec de l'oxygène. En dehors du bloc opératoire et de la salle de travail, la réglementation impose l'utilisation de MEOPA afin d'éviter tout accident<sup>18</sup>.

L'administration se fait par voie pulmonaire *via* deux modes<sup>19</sup> :

- Une administration à la demande *via* un système de valve à la demande (le patient doit faire l'effort d'inspirer pour déclencher la libération du gaz), un masque ainsi qu'un filtre antibactérien.

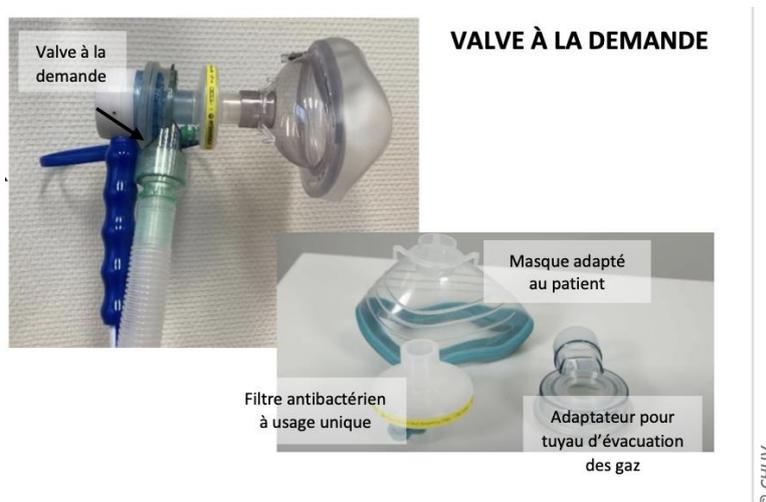


Figure n°7 : Montage du circuit de valve à la demande

- Une administration en débit continu (quand le patient n'a pas la capacité d'inspirer suffisamment) *via* un ballon réservoir, une pièce munie de 2 valves unidirectionnelles (une pour la tubulure de raccordement à la source de MEOPA et du ballon et une autre pour la tubulure d'évacuation des gaz), un masque à usage unique et un filtre antibactérien.

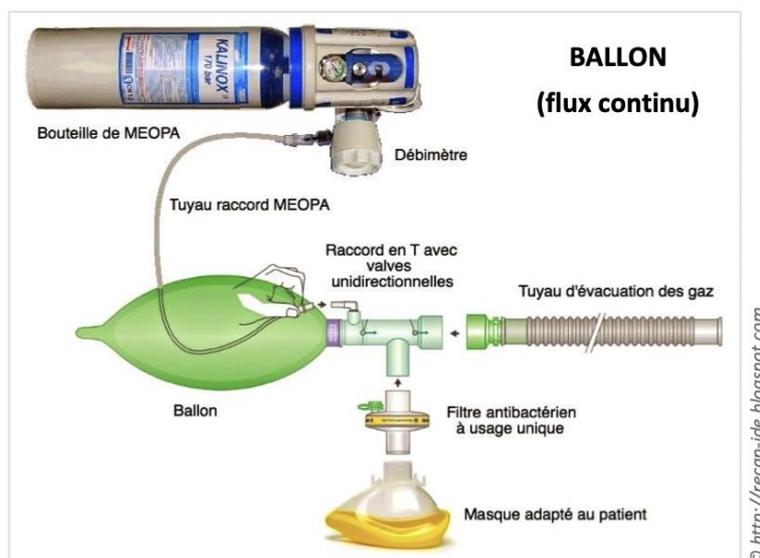


Figure n°8 : Montage du circuit de flux continu

## **g. Pharmacocinétique**

Une fois inhalé, le protoxyde d'azote est très vite absorbé par voie pulmonaire à raison d'1L/min du fait de sa très grande diffusibilité et de sa faible solubilité<sup>18</sup>.

La distribution du protoxyde d'azote se fait uniquement sous forme dissoute dans le sang et il passe la barrière placentaire chez la femme enceinte. Il se diffuse rapidement dans l'ensemble des tissus mais surtout dans ceux richement vascularisés comme le cerveau et le cœur. Lors de son administration, le protoxyde d'azote va être libéré dans les alvéoles ce qui a pour effet de diluer les autres gaz alvéolaires, notamment l'oxygène, pouvant conduire à l'anoxie. Lors de l'utilisation de ce gaz il faut donc bien veiller à ne pas utiliser une concentration trop importante et veiller à toujours l'associer à de l'oxygène surtout en anesthésie générale<sup>1</sup>.

Le protoxyde d'azote n'est pas métabolisé, il a une action quasi immédiate dans les secondes qui suivent l'inhalation avec une durée d'action très courte qui cesse rapidement après arrêt de l'inhalation. Il est éliminé par voie pulmonaire en quelques minutes chez le sujet normalement ventilé<sup>20</sup>. Cependant, à la suite d'une administration plus longue (allant de 15 minutes jusque 5 heures), avec des concentrations importantes (comprises entre 300 et 5000 ppm) du protoxyde d'azote peut être retrouvé dans l'air alvéolaire jusque 3 à 7 heures après arrêt de l'administration. Il a été constaté une élimination complète du protoxyde d'azote dans le sang 16 heures après la fin de l'administration<sup>21</sup>.

## **h. Effets indésirables**

### ***i. Effets indésirables, effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines***

Les principaux effets indésirables rapportées dans les Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP) sont les suivants<sup>13,18,22-24</sup> :

<b>Classes de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effets secondaires</b>
Affections hématologiques et du système lymphatique	Indéterminée	Anémies mégaloblastiques, leucopénies

Troubles du métabolisme et de la nutrition	Indéterminée	Troubles liés à une carence en vitamine B12
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Euphorie, agitation, angoisse, rêves, hallucinations, modification des perceptions sensorielles, psychose
	Indéterminée	Désorientation, abus et dépendance
Affections du systèmes nerveux	Peu fréquent	Paresthésie, sédation excessive
	Indéterminée	Maux de tête, sensation vertigineuse, augmentation de la pression intracrânienne, convulsion, myélonuropathie, neuropathie, dégénérescence subaiguë de la moelle épinière, toxicité neurologique, crises convulsives généralisées
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Indéterminée	Douleur de l'oreille, dommages de l'oreille moyenne, rupture des tympan
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Nausées, vomissement
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Indéterminée	Dépression respiratoire

Figure n°9 : Tableau récapitulatif des différents effets indésirables issus des RCP de l'ensemble des spécialités contenant du N<sub>2</sub>O

En cas de surdosage en protoxyde d'azote, les principales conséquences sont liées à une privation d'oxygène et non à un effet toxique direct. Cette situation se présente plutôt lors du mésusage où le protoxyde d'azote est inhalé en cycle fermé dans un ballon mais peut également arriver de manière exceptionnelle à la suite d'un mauvais stockage des bouteilles de MEOPA (température inférieure à 0°C) qui provoque une dissociation des deux gaz. Il en résulte des étourdissements, une perte de conscience pouvant conduire au décès par hypoxie<sup>13,18,22-24</sup>.

Concernant la conduite de véhicule et l'utilisation de machine, celle-ci n'est pas recommandée dans les 24 heures qui suivent l'anesthésie au protoxyde d'azote.

## **ii. Effets métaboliques sur la vitamine B12**

### **1) Vitamine B12 : définition**

La vitamine B12 est une vitamine hydrosoluble, elle possède une structure proche de l'hème avec un ion cobalt en son centre (d'où le nom de cobalamine). Elle existe sous diverses formes : hydroxocobalamine, cyanocobalamine, méthylcobalamine et adénosylcobalamine. La vitamine B12 est seulement synthétisée par des levures, bactéries et certaines algues. Ces bactéries sont très présentes dans le rumen des herbivores, ces animaux sont donc peu touchés par des carences en B12 malgré un faible apport alimentaire. Les aliments contenant de la vitamine B12 sont essentiellement d'origine animale comme la viande, le foie, les reins, les œufs, le lait, le poisson ainsi que les fruits de mer<sup>25</sup>. Cette vitamine joue un rôle essentiel dans tous les tissus à renouvellement rapide comme la peau, les muqueuses digestives, le tissu hématopoïétique, les sécrétions génitales et au niveau des tissus nerveux<sup>26</sup>.

### **2) Vitamine B12 : rôle métabolique**

Elle intervient comme cofacteur et coenzyme de nombreuses réactions biochimiques : synthèse d'ADN *via* le cycle des folates; synthèse de la méthionine à partir de l'homocystéine; conversion du propionyl-coenzymeA en succinyl-coenzymeA à partir du méthylmalonyl-coenzyme A (MMCoA); et catabolisme de l'histidine en acide forminoglutamique puis en acide glutamique<sup>16</sup>. Elle participe au bon fonctionnement de deux enzymes essentielles : la MMCoA et la méthionine synthase<sup>25</sup>.

### **3) Carence en vitamine B12 : étiologies, impacts biologiques et cliniques**

Les différentes formes naturelles de la vitamine B12 sont apportées uniquement par l'alimentation, notamment les viandes et les poissons. Les réserves en vitamine B12 sont essentiellement hépatiques (supérieures à 1,5 mg) ; expliquant le délai d'apparition des manifestations cliniques entre 3 à 6 ans après l'installation de la carence. Cette carence est moins fréquente dans les pays industrialisés car elle est retrouvée essentiellement chez les sujets dont les apports sont insuffisants (végétariens, sujets âgés...) ou ayant une pathologie qui limite son absorption comme

les malabsorptions digestives, la maladie de Biermer, le syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses.... Certains médicaments entraînent des carences en vitamine B12 (Inhibiteurs de la pompe à protons, les antihistaminiques de type 2, la metformine, le métronidazole, la colchicine...)<sup>26</sup>.

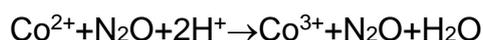
La carence en vitamine B12 peut être potentiellement grave car les manifestations sont souvent discrètes et apparaissent de manière progressive ce qui retarde considérablement le diagnostic. Les principales manifestations cliniques et biologiques sont répertoriées dans le tableau ci-dessous.

Manifestations	Lien certain	Lien probable
Hématologiques	Anémie mégaloblastique Thrombopénie Leucopénie Pancytopenie Hémolyse intramédullaire Pseudomicroangiopathie thrombotique	
Neuropsychiatriques	Sclérose combinée de la moelle Polynévrite, ataxie, signe de Babinski Syndrome cérébelleux	Troubles cognitifs Dépression Troubles du sommeil
Epithéliales	Glossite de Hunter Erosions muqueuses rebelles et récidivantes Atrophie de la muqueuse buccale et génitale	Troubles digestifs Infections urinaires Hyposialie Candidose buccale
Vasculaires	Thrombose veineuse profonde	Athérosclérose
Autres		Hypofertilité Avortements spontanés

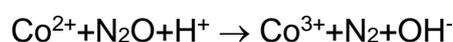
Figure n°10 : Principales manifestations cliniques d'une carence en vitamine B12, modifié d'après Serraj et al.<sup>27</sup>

#### **4) Toxicité du protoxyde d'azote sur la vitamine B12**

Le protoxyde d'azote inactive la vitamine B12 en oxydant son ion cobalt (Co<sup>+</sup>) en ion cobalt III (Co<sup>3+</sup>) :



Une autre réaction a été proposée, impliquant la génération de radicaux hydroxyle qui oxydent de manière irréversible la cobalamine permettant d'expliquer le rôle oxydatif du protoxyde d'azote sur la vitamine B12 :



Que ce soit l'un ou l'autre des mécanismes vus précédemment, L'ion cobalt oxydé empêche la vitamine B12 d'agir en tant que coenzyme<sup>28</sup>.

Ce complexe transforme, dans des conditions normales :

- L'homocystéine en méthionine qui joue un rôle important dans la synthèse des composants nécessaires à la fabrication des gaines de myéline. En inactivant la cobalamine, le protoxyde d'azote entraîne donc une démyélinisation (*fig. 11 [1]*).
- Le méthyl-tétrahydrofolate en tétrahydrofolate. Ce mécanisme est nécessaire à la synthèse des acides nucléiques et donc à la synthèse de l'ADN. En inactivant la vitamine B12, le protoxyde d'azote entraîne des troubles hématopoïétiques comme une anémie macrocytaire, une thrombopénie, une leucopénie voir une pancytopénie (*fig. 11[2]*).
- La vitamine B12, sous sa forme adényosyl (adényosylcobalamine) est le cofacteur de l'enzyme méthylmalonyl-CoA mutase (MMCoA). Elle intervient dans le métabolisme des acides gras et des acides aminés ramifiés en convertissant le méthylmalonyl-CoA en succinylCoA (*fig. 11[3]*). Le déficit en adényosylcobalamine provoqué par la consommation de protoxyde d'azote entraîne une accumulation d'acide méthylmalonique et d'acide propionique<sup>16</sup>.

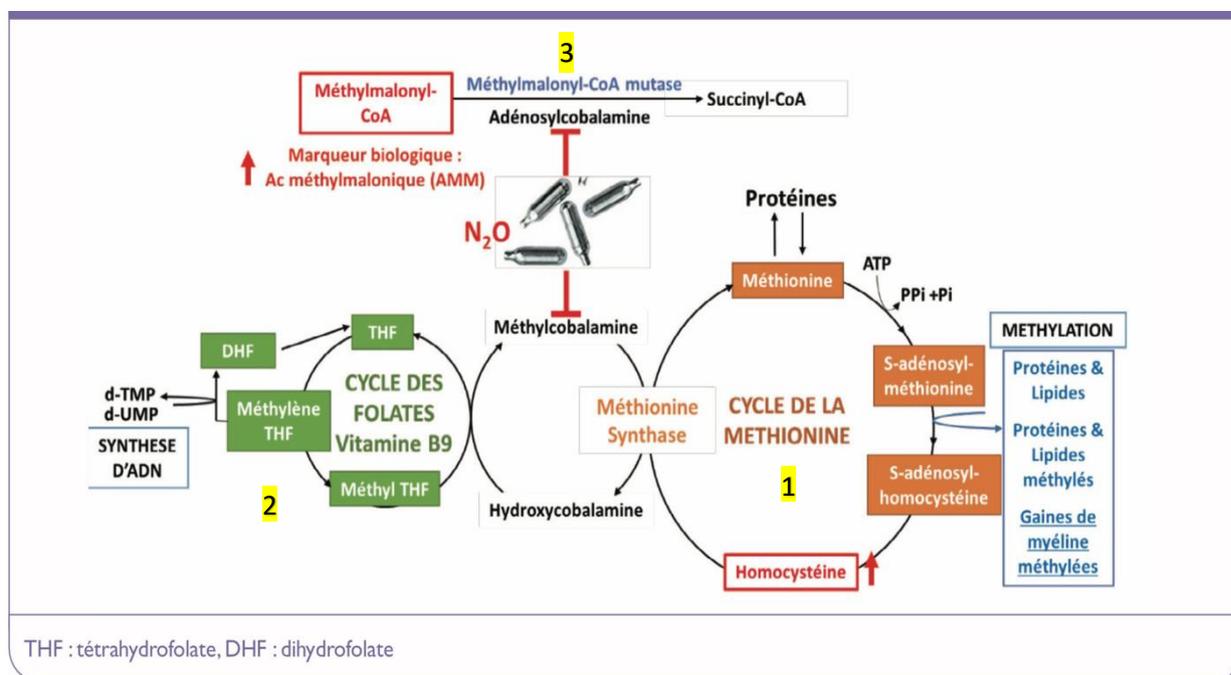


Figure n°11 : Effets métaboliques du N<sub>2</sub>O. Reproduit de « La toxicologie du protoxyde d'azote », par Blin, J. et al., 2021, *Revue francophone des Laboratoires*, 535, p.48-53.

L'inactivation enzymatique n'est le plus souvent que partielle en cas d'exposition unique (30 à 50 % d'activité après 30 minutes à trois heures d'exposition selon les concentrations administrées) ; elle est réversible en moins de 12 heures après l'exposition. Ce processus se traduit biologiquement par une hausse des taux sériques de méthyl-tétrahydrofolate (THF), de l'acide méthylmalonique (AMM) et d'homocystéine, une chute de la L-méthionine et de la production qualitative et quantitative d'ADN. Il peut être prévenu par administration de folates et vitamine B12 avant utilisation de protoxyde d'azote<sup>29</sup>. La présence d'une carence en acide folique ou en vitamine B12 non traité fait partie des contre-indications des différentes RCP des spécialités à base de MEOPA<sup>22,23,30-33</sup>.

### **iii. Effets sur la grossesse, l'allaitement et la fertilité**

L'utilisation de protoxyde d'azote pendant la grossesse est acceptable en cas de nécessité clinique. En effet, un vaste ensemble de données provenant de plus de 1000 grossesses exposées au premier trimestre n'a révélé aucun signe d'anomalies congénitales<sup>18,22,23,30-33</sup>. De plus, aucune indication de toxicité fœtale ou néonatale spécifiquement liée à l'exposition au protoxyde d'azote pendant la grossesse n'a été observée.

Cependant, lors de l'utilisation de protoxyde d'azote au moment de l'accouchement, il est important de surveiller attentivement les nouveau-nés pour détecter tout éventuel effet secondaire. En effet, le protoxyde d'azote peut-être la cause d'une dépression respiratoire chez les nouveau-nés même si cet effet indésirable reste rare. Pour les femmes enceintes exposées de manière professionnelle au protoxyde d'azote, une augmentation des avortements spontanés et des malformations a été évoquée, notamment en l'absence de système de récupération des gaz, même si ces effets sont controversés en raison de biais dans les études menées<sup>18,22,23,30-33</sup>.

En ce qui concerne l'allaitement, il n'y a actuellement aucune information disponible concernant la présence de protoxyde d'azote dans le lait maternel. Etant donné que le protoxyde d'azote a une courte demi-vie et qu'il est généralement administré sur une courte période, il n'est généralement pas nécessaire d'interrompre l'allaitement.

Des études menées sur des animaux, utilisant des concentrations de protoxyde d'azote faibles ( $\leq 1\%$ ), ont révélé une légère altération de la fertilité chez les mâles et les femelles<sup>18,22,23,30-33</sup>.

### **i. Interactions médicamenteuses**

Le protoxyde d'azote interagit de manière cumulative avec les anesthésiques inhalés, ce qui peut amplifier les effets sédatifs d'autres substances qui agissent sur le système nerveux central, comme les opiacés, les benzodiazépines, les antidépresseurs et d'autres psychomimétiques. Lorsque des médicaments agissant sur le système nerveux central sont administrés simultanément, il est essentiel de prendre en considération le risque de sédation profonde et de suppression des réflexes de protection. Le protoxyde d'azote entraîne une inactivation de la vitamine B12, qui est un cofacteur dans la synthèse de la méthionine, ce qui perturbe le métabolisme de l'acide folique. Les médicaments qui perturbent le métabolisme de la vitamine B12 et/ou des folates peuvent potentialiser l'inactivation de la vitamine B12 par le protoxyde d'azote. En raison de ces effets sur le métabolisme des folates, le protoxyde d'azote peut augmenter la toxicité du méthotrexate<sup>18,22,23,30-33</sup>.

### **j. Contre-indications**

Les contre-indications des spécialités contenant du protoxyde d'azote sont nombreuses mais les essentielles sont les suivantes :

- Patients nécessitant une ventilation en oxygène pur ;
- Hypertension intracrânienne ;
- Altération de l'état de conscience empêchant toute coopération de la part du patient ;
- Déficit en acide folique ou en vitamine B12 non traité ;
- Antécédents récents de troubles neurologiques inexplicables ;
- Insuffisance cardiaque ou altération de la fonction cardiaque (p. ex., après une chirurgie cardiaque), afin d'éviter tout risque de détérioration supplémentaire de la fonction cardiaque<sup>18,22,23,30-33</sup>.

### **k. Surdosage**

Le risque de surdosage reste limité car la prescription, la délivrance ainsi que l'administration du protoxyde d'azote médical est encadré par une réglementation et des protocoles très spécifiques avec du personnel formé. Celle-ci peut entraîner une

perte de connaissance en passant par différents niveaux d'étourdissements et d'intoxication pouvant conduire au décès par anoxie du patient<sup>18,22,23,30-33</sup>.

## **I. Réglementation du protoxyde d'azote médical**

### **i. Classement ATC**

La classification ATC, ou Anatomical Therapeutic Chemical Classification System, est une méthode internationale de classification des médicaments. Elle a été développée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en partenariat avec l'Agence Européenne des Médicaments (EMA). Ce système hiérarchique comporte 5 niveaux visant à catégoriser les médicaments en se basant sur plusieurs critères :

- L'aspect anatomique : le premier niveau de la classification ATC classe les médicaments selon l'organe ou le système du corps sur lequel ils agissent. Il comporte 14 groupes correspondant à une lettre.
- Les caractéristiques thérapeutiques : le deuxième niveau se concentre sur les propriétés thérapeutiques des médicaments. Il correspond à deux chiffres.
- Le niveau pharmacologique : ce troisième niveau permet une classification plus détaillée en fonction des mécanismes d'action du médicament. Il correspond à la deuxième lettre.
- La composition chimique : ce quatrième niveau classe les médicaments en fonction de leur composition chimique. Il correspond à la troisième lettre.
- La substance active : ce dernier niveau correspond à la substance chimique. Il correspond aux deux derniers chiffres<sup>34</sup>.

La classe ATC du protoxyde d'azote est la suivante :

- N : Système nerveux
  - N01 : Anesthésiques
    - N01A : Anesthésiques généraux
      - N01AX : Autres anesthésiques généraux
        - N01AX13 : Protoxyde d'azote
        - N01AX63 : Protoxyde d'azote en association

## **ii. En matière d'accès**

### **1) Statut réglementaire**

Le protoxyde d'azote à usage médical dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France depuis 2001. Il fait partie des médicaments inscrits sur la Liste 1 des substances vénéneuses. Compte tenu de son potentiel d'abus, le protoxyde d'azote suit une partie de la réglementation des stupéfiants : stockage sécurisé et obligation de déclaration des vols.

- Le protoxyde d'azote pur est réservé à l'usage hospitalier notamment en anesthésie.
- Le mélange équimolaire protoxyde d'azote-oxygène (MEOPA) est sorti de la réserve hospitalière pour l'usage professionnel en 2009 notamment lors de soins préhospitaliers où il peut être utilisé par les premiers secours (SAMU et pompiers), en cabinet médical et paramédical, en odontologie mais également en hospitalisation à domicile (HAD) ou encore en hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD). Un plan de gestion des risques (PGR) a été mis en place afin d'accompagner sa sortie hospitalière [Annexe 2].

### **2) Conditions de prescription et délivrance**

De nombreuses professions médicales et paramédicales peuvent donc manipuler le MEOPA comme : médecins, sage-femmes, chirurgiens-dentistes et les professions paramédicales : infirmiers, kinésithérapeutes, puéricultrices.

La condition indispensable pour administrer le MEOPA au patient, est d'avoir été préalablement formé à son utilisation. Pour être conforme, la formation MEOPA doit se dérouler en deux parties :

- Théorique avec la présentation du MEOPA, ses indications / contre-indications, ses avantages/ inconvénients, ses effets secondaires, la présentation du matériel.
- Pratique avec la manipulation du matériel et l'attitude du soignant vis-à-vis du patient.

Les formations disponibles sont nombreuses, les laboratoires proposent des formations sur quelques demi-journées<sup>11</sup>.

### **iii. Règles de bon usage et de sécurité**

L'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments a fait un rappel le 12 septembre 2016 aux professionnels de santé sur les règles de bon usage du mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote (MEOPA) ANTASOL®, ENTONOX®, KALINOX®, OXYNOX® [Annexe 4]. Elle a également indiqué les informations indispensables pour garantir la sécurité de son emploi :

- Le MEOPA est un médicament soumis à prescription médicale. En ville, il est réservé à l'usage professionnel. Son administration doit être mentionnée dans le dossier médical du patient.
- L'administration de MEOPA doit être faite ou supervisée par un personnel de santé spécifiquement formé et dont les connaissances sont périodiquement réévaluées. L'administration nécessite une surveillance continue du patient. La présence d'une tierce personne est recommandée.
- Avant toute utilisation, l'étiquette doit être lue avec attention pour s'assurer de la nature du gaz (des cas de confusion ont été rapportés entre des bouteilles de MEOPA et des bouteilles d'autres gaz à usage médical, notamment d'oxygène).
- La durée d'inhalation du MEOPA est liée à la durée de l'acte concerné et ne doit généralement pas dépasser 60 minutes en continu par jour. En cas de répétition, elle ne doit pas dépasser les 15 jours.
- L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament contenant du MEOPA au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont ils dépendent géographiquement, ainsi que les cas d'abus et de pharmacodépendance graves à un Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A). Par ailleurs, les erreurs médicamenteuses n'ayant pas entraîné d'effet indésirable peuvent être déclarées directement à l'ANSM.
- Enfin, tout vol ou détournement de MEOPA doit être signalé sans délai à l'ANSM, aux autorités de police et à l'Agence régionale de santé.

Il convient de prêter attention sur les dangers qu'il y a :

- De graisser les organes de distribution et d'utilisation ;
- De mettre en contact l'oxygène avec les graisses de toutes origines ;
- De fumer et d'utiliser, à proximité des appareils de traitement, des flammes (lampes à alcool, allumettes, réchauds) et des appareils électromédicaux comportant des parties incandescentes nues ou des parties susceptibles de produire des étincelles ;
- De manipuler les récipients sans précaution, de les soumettre à des chocs violents ou de les déposer à proximité des sources de chaleur.

Ces consignes doivent être rappelées par des affiches apposées à proximité de tout dépôt ; chaque appareil de traitement doit comporter une étiquette très visible précisant l'interdiction de fumer et de graisser les organes de distribution et d'utilisation<sup>18</sup>.

#### ***iv. Condition de stockage***

La conservation du protoxyde d'azote doit suivre certaines règles :

- Les bouteilles doivent être stockées dans un local aéré ou ventilé, protégé des intempéries à l'abri du gel, propre, sans matières inflammables, réservé au stockage des gaz à usage médical et fermant à clef. Elles doivent être installées dans un emplacement aménagé avec du matériel approprié (type râtelier avec chaînes de fixation) pour les maintenir en position verticale afin d'éviter les chocs et les chutes.
- Les bouteilles vides doivent être conservées séparément en position verticale robinet fermé, pour éviter toute corrosion en présence d'humidité.
- A la livraison par le fabricant, les bouteilles doivent être munies d'un système de garantie d'inviolabilité intact que l'on doit contrôler avant la première utilisation.
- Les locaux dans lesquels MEOPA est fréquemment utilisé doivent impérativement disposer d'un système de récupération des gaz ou d'un système de ventilation satisfaisant pour maintenir la concentration de protoxyde d'azote dans l'air ambiant à un niveau minimum et en dessous des limites

d'exposition professionnelles recommandées (en France, la circulaire DGS/3A/667 bis du 10 octobre 1985 fixe à 25 ppm la valeur limite d'exposition durant la phase d'entretien de l'anesthésie).

- La durée de conservation des bouteilles de MEOPA est de 3 ans, il faut contrôler les dates de péremptions de manière régulière.

**v. Transport du protoxyde d'azote**

Les bouteilles doivent être transportées en position verticale et être arrimées solidement à l'aide de matériel approprié (type chariot muni de chaînes, de barrières ou d'anneaux) pour les protéger des risques de chocs et de chute et pour éviter ainsi un risque de brûlure en cas d'ouverture du robinet. Une attention toute particulière doit être également portée à la fixation du manodétendeur afin d'éviter les risques de rupture accidentelle<sup>18</sup>.

## II. Mésusage du protoxyde d'azote

### 1. Historique de l'usage récréatif

Le protoxyde d'azote était utilisé en tant que « gaz hilarant » lors de spectacles de foire au XIX<sup>ème</sup> siècle. Il y était exposé des fumeurs d'occasion. C'est d'ailleurs lors de l'un de ces spectacles, présenté par Gardner Quincy Colton, qu'Horace Wells eut l'idée de l'utiliser en dentisterie <sup>8</sup>.

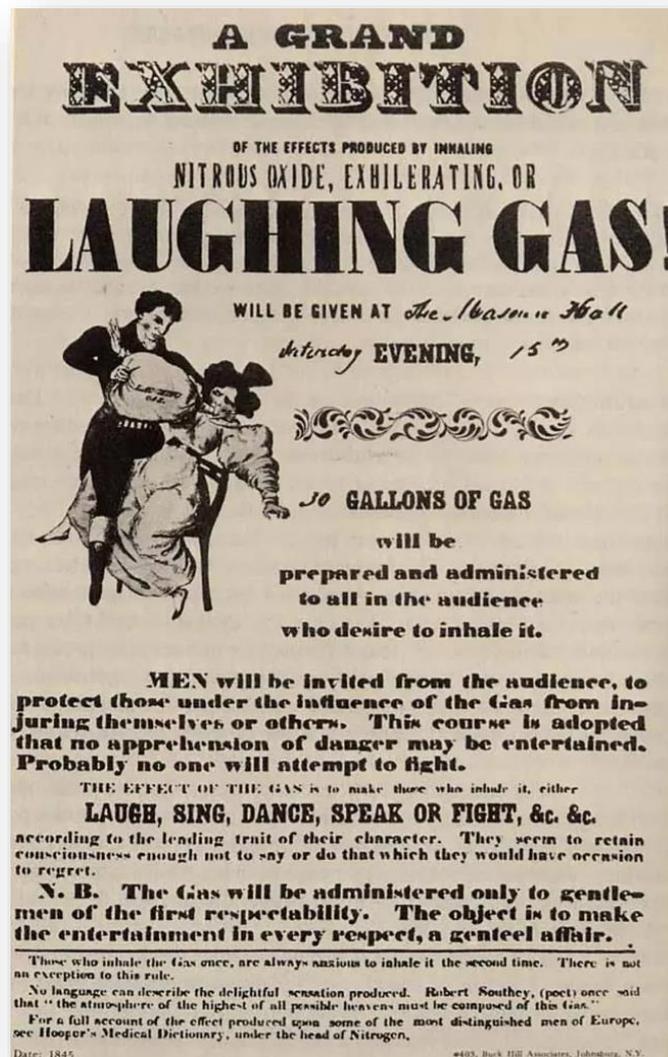


Figure n°12 : Affiche du XIX<sup>ème</sup> siècle annonçant une séance de gaz hilarant

Cet usage récréatif est donc apparu il y a bien longtemps et a toujours existé, cependant il a pris de l'ampleur ces dernières années avec des consommations

observées chez les jeunes notamment lors de « free party » où il est consommé avec d'autres produits comme la MDMA afin de potentialiser ses effets.

A partir de 2018, le dispositif Tendances Récentes Et Nouvelles Drogues (TREND) de l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT) rapporte l'augmentation de l'usage détourné de protoxyde d'azote et l'accroissement de la visibilité de ce phénomène dans l'espace public, notamment dans la métropole lilloise où de plus en plus de cartouches jonchent le sol près des lieux festifs (bars, boîtes de nuit)<sup>35</sup>.

Au début, cet usage récréatif ne dépassait pas les milieux festifs mais aujourd'hui il est observé une évolution de ces consommations qui sortent de ce contexte avec des usagers prenant plus d'une centaine de cartouches par jour, voir des bonbonnes entières dans des cadres non-festifs (seul chez eux ou encore au volant d'un véhicule) posant une problématique de troubles de l'usage voir de dépendance.

Entre 2016 et 2017, 11 cas d'accidents liés à un usage du protoxyde d'azote, notamment des pertes de connaissances à la suite d'une asphyxie, étaient rapportés aux Centres d'Evaluation et d'Information sur la pharmacodépendance – Addictovigilance (CEIP-A).

En 2019, les CEIP-A reçoivent près de 25 signalements d'effets sanitaires graves en lien avec un mésusage du protoxyde d'azote à des fins récréatives dont dix concernent des atteintes neurologiques sévères (sclérose combinée de la moelle). L'ANSM demande alors à l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) de faire un bilan de la situation en regroupant les données des CEIP-A ainsi que celles des Centres Antipoison (CAP).

Une étude de toxicovigilance est réalisée *via* une analyse des cas enregistrés aux CAP entre 2017 et 2019 suite à une exposition à du protoxyde d'azote quelle que soit sa forme (cartouche à chantilly, bonbonne, MEOPA...). Le bilan de cette étude fait état de 63 dossiers, impliquant 66 personnes exposées au protoxyde d'azote dans un contexte récréatif / toxicomaniaque / addiction. La majorité des signalements avaient eu lieu en 2019 avec 46 cas, ce qui souligne l'augmentation de la consommation par rapport aux 10 cas signalées entre 2017 et 2018. Dans 57,6% des cas le protoxyde d'azote inhalé était issu de cartouches à chantilly disponibles en vente libre sur internet ou dans les magasins. 47% des consommations avaient lieu à domicile, 13,6% en boîte de nuit ou bar, 10,6% dans des soirées sans lieu précis et 6,1% lors de week-

ends d'intégration étudiant. En ce qui concerne les quantités consommées celle-ci sont très variables allant de quelques cartouches à plusieurs centaines par jour, la durée des consommations est également très hétérogène allant d'une consommation ponctuelle en soirée à des consommations journalières répétitives depuis plusieurs semaines voire plusieurs mois. Sur les 66 cas recensés, 59 personnes ont rapporté des effets indésirables suite à une inhalation de protoxyde d'azote dont 42 des atteintes neurologiques et neuromusculaire comme des paresthésies, des tremblements ainsi que des douleurs musculaires<sup>36</sup>.

Ces événements entraînent une médiatisation très rapide avec des titres alarmistes : « *Un rire qui sonne comme le glas dans le Courrier Picard, sur un gaz hilarant qui peut tuer les enfants...* » (France Inter, le 28 novembre 2018), « *Gaz hilarant, la drogue du fou rire à la mode chez les jeunes* » (Le Figaro, le 21 décembre 2018) ou encore « *A Lille, les lycéens drogués au gaz hilarant* » (Le Figaro, le 16 septembre 2018).

Les maires de différentes communes prennent alors des mesures restrictives avec la mise en place d'arrêtés municipaux interdisant la consommation du gaz dans des lieux publics ainsi que la vente aux personnes mineurs. En effet, aucune législation n'interdisait la vente ou la consommation de ce produit à cette époque. Cependant, une loi est adoptée le 1<sup>er</sup> juin 2021 afin de limiter le mésusage de ce produit mais celle-ci ne vise qu'à protéger les mineurs avec une interdiction de proposer ou de vendre du protoxyde d'azote à cette population.

#### **a. Effets recherchés**

L'inhalation du protoxyde d'azote dans des cartouches à siphon, et plus récemment à partir de bonbonnes, est très à la mode chez les jeunes. En effet, ce gaz entraîne une euphorie comparable à une ivresse, souvent accompagnée de rires incontrôlables (d'où le nom de gaz hilarant) et de distorsions visuelles et auditives. Les consommateurs peuvent ressentir une sensation de désinhibition, de dissociation et surtout une sensation de bien-être (état de « flottement »). L'inhalation modifie la voix qui devient grave durant l'inhalation. Les effets du gaz sont quasiment instantanés, l'intensité des effets peut varier selon chaque individu, le contexte dans lequel elle consomme, la quantité et la qualité du produit consommé. Cependant en raison de la disparition rapide des effets (environ 2 à 3 minutes) et du faible coût du produit, le consommateur est tenté de renouveler fréquemment les prises et d'avoir une

consommation excessive. Il est observé de plus en plus des consommations massives sur des périodes prolongées qui semblent évoquer un problème d'addiction à ce produit.

Il convient de souligner également que ce gaz est associé à d'autres substances psychoactives pour potentialiser ou moduler les effets d'autres produits (alcool et cannabis principalement) consommés dans deux tiers des cas<sup>37</sup>.



Photo Le DL /Lisa MARCELJA

Figure n°13 : Photo de deux personnes consommant du protoxyde d'azote en bouteille

## **b. Image du produit**

### **i. Réseaux sociaux**

Des centaines de vidéos de fille ou de garçon, de différents milieux sociaux, se filmant en train de consommer du gaz hilarant sont disponibles sur Instagram, Facebook, Tiktok, Snapchat ou n'importe quel autre réseau social avec parfois même des vidéos d'utilisateurs se filmant en train de consommer au volant de leur véhicule. Ce gaz, ils le prennent soit *via* des cartouches à usage culinaire ou *via* des bonbonnes pouvant contenir l'équivalent de 80 cartouches environ. Beaucoup de vendeurs de protoxyde d'azote sont visibles sur l'ensemble des réseaux sociaux car rien n'encadre la vente et la consommation de ce produit chez les majeurs.

Le média Konbini, qui circule sur ces mêmes réseaux sociaux, publie en septembre 2020 une vidéo où des interviews de consommateurs permettent de visualiser comment est perçu le protoxyde d'azote par ces individus : « c'est quelque chose

qu'on fait avec des potes pour rigoler un peu ? En boites de nuit, avec l'alcool c'est très sympa... », ils affirment que pour eux ce n'est pas de la drogue car « il n'y a pas de dépendance et l'effet reste moins d'une minute » mais avouent que les effets sont similaires à ceux d'une drogue : « c'est intense ». Pour eux le manque d'information sur les dangers explique que c'est la raison pour laquelle ils en consomment sans se soucier des risques pour leur santé<sup>38</sup>. Même si de plus en plus d'informations circulent pour prévenir des dangers de ce gaz, le produit a toujours autant de visibilité surtout quand des influenceurs, des footballeurs ou encore des rappeurs postent des « stories » où ils se filment en consommant des ballons<sup>39</sup>.

## *ii. Sites de consommateurs*

Que ce soit Psychoactif, Erowid, Drugs ou Legal Highs, ces sites regroupent énormément de témoignages d'utilisateurs de drogues ce qui est très intéressant en addictovigilance car ils donnent accès à un certain nombre d'informations comme les effets des substances consommées *via* les descriptions d'expériences, les substances qui sont à la mode ainsi que les profils d'utilisateurs qui sont très variés avec des témoignages d'utilisateurs occasionnels de substances mais également des témoignages de polyconsommateurs de drogues ou d'autres substances et qui maîtrisent ces sujets.

Parmi les nombreux témoignages disponibles sur Psychoactif, il est observé que la consommation de protoxyde d'azote se fait la plupart du temps à titre ludique ou expérimental, notamment lors de soirées festives. Mais certains individus renouvellent l'expérience seuls par recherche de sensations de plaisirs et en abusent en répétant les consommations de ballons dans des quantités de plus en plus importantes. Ces internautes parlent de leur besoin de répéter les consommations de protoxyde d'azote, sous forme de cartouches à chantilly, de bonbonnes mais également sous forme de déodorant ou encore de bombe à air sec pour les ordinateurs qui sont extrêmement toxiques car ils contiennent d'autres produits qui sont soit cancérigènes, soit toxiques pour les voies respiratoires, les muqueuses ou le système nerveux. Ces personnes font part du fait qu'elles ne ressentent généralement pas de symptômes de manque physique mais plutôt d'un besoin irrépressible de consommer le produit tous les jours et dans des quantités assez importantes.

Bonjour,  
J'ai beaucoup hésité à écrire cela.  
Il y a 1 an et demi j'ai pris du NO2 à haute dose pendant 3 mois environ.  
Je prenais environ une cinquantaine de cartouches pour siphon à chantilly par jour. ( par RDR du tout, à ne pas reproduire).  
Bref je ne vais pas parler des effets, c'est assez connu.  
J'en prenais tous les jours du matin au soir.  
Puis à un moment j'ai arrêté d'en prendre pendant trois jours d'affilée. Et là au bout du troisième jour j'ai eu un énorme effet de **sevrage**.  
Je m'explique, je marchais dans la rue, puis d'un coup mes jambes ne me répondaient plus. J'avais tous les muscles du corps totalement contractés, je n'arrivais plus à marcher ni à tenir debout. Je n'arrivait presque plus à parler car je sentais ma langue qui se contractait.  
J'ai réussi tant bien que mal à appeler les pompiers, j'ai fini aux urgences psychiatrique, où j'ai attendu deux ou trois heures. Je ne pouvait plus marcher, et l'élocution était difficile.  
Au moment de ma prise en charge, j'avais les muscles contractés, la tête et les yeux qui partaient en arrière. La chef de service m'a injecté du **valium** ( Je ne sais plus quelle dose ) ça m'a calmé direct. Ils m'ont laissé avec une chambre pour la nuit.  
J'ai voulu aller **fumer une cigarette** ( j'avais 50m à faire ). En revenant dans ma chambre d'hôpital, sur le chemin, mes jambes et mes bras partaient en live contractés à mort. C'est un infirmier qui m'a ramassé.  
J'ai fini par réussir à dormir, et le lendemain matin j'ai été transféré dans un service psy. J'ai passé trois jours en fauteuil roulant, je ne pouvait plus marcher.  
Voilà mon histoire, j'ai clairement abusé sur le proto et j'en ai payé le prix.  
Si mon message pouvait éviter à des personnes de faire la même erreur que moi ce sera déjà ça de gagné.  
Merci de m'avoir lu.  
A bientôt



**Jacobson** ♂  
Psycho sénior  
Inscrit le 10 Feb 2016  
540 messages  
Blogs

Salut Ratus ! J'ai eu moi aussi une période au deo quand j'étais tout jeune, à travers une serviette je me faisais des sessions de plusieurs heures, j'ai jamais eu de hallucination aussi forte mais elles étaient sombres et terrifiantes.. Je savais pas mais je risquais ma vie, tu peux mourir de manque d'oxygène, de brûlure à cause du gaz dans la pièce, d'embolie pulmonaire, etc, et c'est très cancérigène.. Ca l'est pour les médecins anesthésistes alors tu imagine pour un usage régulier directement dans la bouche ?  
J'en ai abusé pendant 1 an voir 2 et j'en ai gardé de grosses séquelles : j'ai les lèvres comme brûlées (donc la gorge, l'œsophage, les poumons c'est la même chose), j'ai eu de grosses douleurs aux poumons qui sont restées, et une carence en vitamine B12 et en fer qui ont eu pour symptômes : diarrhée, tremblements, perte d'équilibre quand je marche, un calcul rénal et un état de stress/parano..  
Ca s'est estompé avec le temps mais j'en reste quand même un peu handicapé. Alors franchement si tu as envie d'arrêter, arrête dès que c'est pas grandiose comme effet et c'est très cancérigène, ça attaque les neurones, les voies respiratoires, le cerveau..  
C'est du N2O ce qu'on utilise pour le Nitro des voitures.. J'ai arrêté après une longue consommation sans aucun problème sans aucun symptôme physique ou souffrance, c'est tout dans la tête !  
Retiens-toi, et garde ton deo pour les aisselles et le dépoussiérant pour les claviers.. Il y a beaucoup plus intéressant et plus sain que ça drogue ou non !  
Si tu comptes quand même le faire fait le proprement, bombe de gaz pour chantilly et ballon de baudruche (pas de brûlure/gelure, pas d'embolie pulmonaire, etc) fin renseigne-toi là dessus si tu comptes quand même le faire occasionnellement !  
Faut pas faire de longue session espacer tes prises de plusieurs mois et faire attention à pas se foutre le feu en s'allumant une clope dans la même pièce !..  
Peace si tu as besoin d'autre conseil pour arrêter n'hésite pas 😊



**Ratus** ♂  
Banni  
Inscrit le 17 Sep 2016  
35 messages

Merci de ta réponse, en fait fait quand je rentre chez moi, et que je me dirige vers mon deo, ou le dépoussiérant pour ordinateur, je me dis qu'il ne faut pas que je le fasse, mais je le fais quand même...

Figure n°14 : Témoignages d'utilisateurs sur le site Psychoactif

Sur SOS addiction, le témoignage de Sophie, qui partage son expérience afin d'alerter, est très utile pour comprendre comment le mésusage du protoxyde d'azote peut devenir chez certain usager un réel problème. En effet, elle a été interpellée car dans les articles de prévention concernant le protoxyde d'azote, des professionnels de santé affirmaient qu'aucune molécule dans le protoxyde d'azote ne pouvait provoquer de dépendance. Sophie se sentait complètement dépendante de ce produit mais sans vraiment savoir si c'était la substance qui provoquait son état de manque ou si elle dépendait des hallucinations que le protoxyde d'azote provoquait chez elle. Elle en a consommé pendant 3 ans (et avoue toujours en consommer) avec des périodes d'arrêt d'un mois environ car d'après son témoignage : « ça me manquait trop ». Le protoxyde d'azote lui provoquait des hallucinations assez fortes qui lui permettaient d'échapper à sa réalité. Elle a commencé la consommation avec des amis puis a fini par continuer seule pour vivre « ses aventures » que lui provoquait le gaz [annexe 5].

### **c. Contextes de consommation, populations et prévalence**

#### **i. Observatoire Français des drogues et des tendances addictives (OFDT)**

##### **1) Tendances n° 151 Août 2022 : « Les usages psychoactif du protoxyde d'azote »**

Ce numéro s'appuie sur les résultats du dispositif Tendances Récentes et Nouvelles Drogues (TREND), dirigé par l'OFDT mais également sur un atelier de recherche, financé par l'ARS Hauts-de-France, réunissant sociologues et anthropologues nommé Sociotopie. Ce numéro est exclusivement réservé aux usages psychoactifs du protoxyde d'azote. Il permet de faire le point sur l'évolution de l'accès au produit, le contexte de consommation plutôt festif et juvénile, les associations à d'autres substances notamment l'alcool et le rôle des autres lors de l'expérimentation et de la poursuite de l'usage.

Dans le cadre des investigations de l'OFDT, toutes les personnes interrogées ont indiqué consommer du protoxyde d'azote seulement lors de moments festifs et collectifs notamment lors des soirées étudiantes, des bizutages (surtout en médecine), dans des lieux privés (appartement ou maison), dans des bars à chicha et lors de festivals de musique ou de *free parties*. La plupart des consommateurs affirment qu'une ambiance festive entourée d'autres usagers constitue une condition importante

pour apprécier les effets du gaz qui provoque des distorsions de l'environnement (son, image, temps...), des sensations de picotements et donne une impression de « flotter ». Les résultats du dispositif TREND et de Sociotopie montrent que le protoxyde d'azote est rarement consommé seul. L'ensemble des personnes interrogées rapportent le consommer avec d'autres substances psychoactives : en premier l'alcool mais également avec du cannabis et du poppers qui sont les deux substances psychoactives les plus consommées chez les 18-25 ans (hors tabac et alcool). Il est plutôt considéré comme un produit secondaire qui apporte « un petit boost » en soirée. Cependant certaines personnes peuvent le consommer de manière exclusive notamment les conducteurs automobiles car ce produit n'est pas détectable dans les tests de dépistages effectués par les forces de l'ordre en cas de contrôle (tests salivaires ou urinaires) contrairement à d'autres substances comme l'alcool, le cannabis...

Plusieurs raisons viennent expliquer le succès que rencontre le protoxyde d'azote auprès des consommateurs. Tout d'abord, c'est un produit légal qui est hyper accessible, aussi bien dans les magasins (épicerie, supermarché...) que dans les lieux festifs (boites, bars, festivals...) ou encore sur internet (Amazon, Ebay...) voir les réseaux sociaux (Snapchat, Instagram...).

C'est un produit peu onéreux qui plait donc beaucoup aux plus jeunes, aux étudiants ou aux classes populaires qui ont des revenus limités. La plupart des personnes interrogées qui consomment du protoxyde d'azote affirment qu'un prix plus élevé serait dissuasif : *« ça ne coûte rien [...] Je pense que le prix joue beaucoup dans le fait que ça soit répandu [...] Enfin pour moi... on est étudiant, on ne va pas dépenser 30€ par soirée, alors le fait que ça ne coûte pas cher... Déjà qu'on doit ramener l'alcool... Comparé à l'alcool, c'est vraiment dérisoire comme prix, du coup, ça facilite la consommation. »* explique François, un étudiant de 24 ans.

Enfin c'est sa réputation d'être un produit sans danger qui contribue à son image positive auprès des jeunes. En effet, les arguments de ces consommateurs sont souvent les mêmes : *« c'est légal, les effets sont fugaces, on doit juste l'inhaler dans un ballon, il n'y a pas de dépendance, c'est sans danger pour la santé... »*. Le rôle des pairs dans l'expérimentation du produit et dans la poursuite des consommations est important. En effet, ces personnes tiennent toujours un discours rassurant sur le gaz avec les mêmes arguments cités précédemment, elles l'opposent même à l'alcool et au cannabis dont les effets à court terme (gueule de bois, ivresse, effets puissants...) et long terme (dépendance) seraient moins contrôlables. Ces personnes connaissent

uniquement les effets indésirables et les risques sanitaires du protoxyde d'azote à court terme et savent comment s'en prémunir en adoptant des pratiques de réduction des risques c'est-à-dire : consommer assis pour éviter les chutes, ne pas inhaler le gaz directement à la cartouche mais *via* un ballon pour éviter les brûlures, espacer les prises entre les cartouches pour éviter l'hypoxie... Cependant les conséquences liées à un usage fréquent et intensif sont moins connues des consommateurs car la plupart se sentent peu concernés et associent ces risques à un usage seul, plus régulier et en dehors d'un contexte festif<sup>40</sup>.

## **2) Tendances n°155 Mars 2023 : « Analyse de l'enquête ESCAPAD 2022 »**

L'Enquête sur la Santé et les Consommations lors de l'Appel de Préparation À la Défense (ESCAPAD) est réalisée par l'OFDT, en partenariat avec la Direction du Service National et de la Jeunesse (DSNJ), lors de la Journée Défense et Citoyenneté (JDC) qui a touché en 2022 plus de 22 000 jeunes de 17 ans qui ont dû répondre à un questionnaire anonyme auto-administré [annexe 6].

Cette enquête a pour but de faire le point sur la santé de ces jeunes filles et garçons de 17 ans, ainsi que de connaître leurs consommations de produits psychoactifs (tabac, alcool, cannabis...) et/ou leurs conduites addictives (jeux d'argents, jeux vidéo...). ESCAPAD étudie également les caractéristiques individuelles de ces jeunes comme la situation familiale, la catégorie socio-professionnelle des parents ainsi que la situation scolaire qui sont souvent associées aux comportements de consommations de produits psychoactifs.

Le protoxyde d'azote a été ajouté au questionnaire ESCAPAD pour la première fois en 2022, il arrive en 8<sup>ème</sup> position dans la liste des produits qui ont donné lieu à une expérimentation chez les jeunes de 17 ans, avec 2,8% des garçons et 1,8% des filles ayant déclarés une expérimentation du protoxyde d'azote, soit en moyenne 2,3% d'entre eux qui ont déjà essayé le produit. L'évolution de cet usage ne peut pas être comparée car il faudra attendre une nouvelle enquête ESCAPAD pour pouvoir comparer les données et suivre l'évolution de l'expérimentation. L'augmentation forte de cas d'intoxication entre 2018 et 2021 laisse présager une croissance de cette expérimentation même si l'interdiction de vente aux mineurs *via* la loi du 1<sup>er</sup> juin 2021 pourrait aider à limiter cette expérimentation.

Les niveaux d'usages observés dans ESCAPAD 2022 sont beaucoup plus bas que dans ceux de l'enquête EnCLASS 2021 qui a été réalisée sur des élèves de 3<sup>ème</sup>. Parmi eux, 5,5% avait déclaré avoir expérimenté le protoxyde d'azote ce qui est beaucoup important que dans ESCAPAD. Cependant, dans le questionnaire EnCLASS, des images de ballons de baudruche, de cartouches à chantilly ainsi que de bonbonnes avaient été insérées, ce qui laisse envisager que tous les participants d'ESCAPAD n'ont peut-être pas répondu correctement à la question concernant le protoxyde d'azote en raison d'une méconnaissance de ce terme<sup>41</sup>.

## ***ii. Étude I-Share 2018***

L'étude I-Share est une des plus importantes études réalisées par l'université de Versailles et de Bordeaux sur la santé des étudiants. Elle a été lancée mi-février 2013 et a déjà permis d'obtenir des données fiables avec un échantillon de 30 000 étudiants qu'ils ont été suivis pendant plusieurs années (le but étant de les suivre sur 10 ans) sur des domaines variés : les infections sexuellement transmissibles, la santé mentale, les comportements à risques (drogues, alcool...), la migraine ou encore les études supérieures et la maturation cérébrale.

D'après les résultats de l'étude I-Share publiés en 2018 par Périno et al. qui a porté sur un échantillon de 10 066 étudiants français, entre le 1<sup>er</sup> janvier 2015 et le 31 décembre 2017, les étudiantes avaient une moyenne d'âge de 21 ans. 75% des participants de l'étude étaient des filles, 63% des participants avaient obtenu un baccalauréat scientifique et étaient issus de familles privilégiés (55%) tandis que 47% venaient de familles plus modestes. Sur les 10 066 participants, 65,05% d'entre eux ont déclaré avoir consommé au moins une fois une substance psychotrope dans leur vie (amphétamines, cannabis, cocaïne, MDMA, protoxyde d'azote ou poppers). Le cannabis est en tête avec 57% d'utilisation quotidienne et 35% au cours de l'année puis arrive en deuxième et troisième place, mais presque ex-aequo, le poppers et le protoxyde d'azote avec des taux d'utilisation quotidienne de 28 % et 26 % et au cours de l'année précédente de 14 % et 12 % respectivement.

La consommation concomitante de différentes substances psychotropes a été évaluée chez les utilisateurs : le protoxyde d'azote et le cannabis étaient principalement utilisés seuls (51 % et 34 % respectivement), tandis que la cocaïne, les amphétamines et la MDMA étaient principalement associés à une autre substance. Parmi les 1242

polyconsommateurs de drogues, 65 % consommaient de l'oxyde nitreux et des poppers, tandis que 17 % utilisaient de la MDMA et de la cocaïne<sup>42</sup>.

Le protoxyde d'azote, qui était la deuxième substance psychotrope la plus fréquemment consommée par les étudiants au cours de la dernière année, reçoit rarement une attention spécifique dans les études nationales et européennes, car il est souvent regroupé avec d'autres substances inhalées. Dans l'enquête ESCAPAD menée en 2017 auprès des jeunes de la population générale française, les poppers étaient la deuxième substance psychoactive la plus couramment utilisée après le cannabis, avec 8,8 % d'exposition au cours de la vie, tandis que les "produits inhalés" ne représentaient que 3,1 %<sup>43</sup>. La forte association trouvée dans cette étude entre l'oxyde nitreux et l'utilisation de poppers chez les utilisateurs polyvalents renforce l'hypothèse selon laquelle la consommation d'oxyde nitreux pourrait être largement sous-estimée dans les études nationales et européennes.

En somme, l'étude I-Share fournit des données précieuses sur la prévalence de l'usage du protoxyde d'azote chez les étudiants et met en évidence les profils des consommateurs ainsi que les contextes de consommation de cette substance. Ces résultats sont importants pour mieux comprendre les comportements des jeunes en matière de consommation de drogues, et pour orienter les politiques de prévention et de réduction des risques. Cependant, il convient de souligner que l'étude I-Share présente certaines limites. Tout d'abord, l'échantillon étudié est composé uniquement d'étudiants, ce qui ne permet pas de généraliser les résultats à l'ensemble de la population française. De plus, l'étude repose sur des questionnaires auto-déclaratifs, ce qui peut introduire des biais liés à la subjectivité des réponses et à la stigmatisation de la consommation de drogues.

Il est donc nécessaire de poursuivre les recherches sur l'utilisation du protoxyde d'azote en France, en incluant des échantillons plus représentatifs de la population et en utilisant des méthodes de collecte de données plus fiables. Cela permettra d'approfondir notre compréhension des enjeux liés à cette substance et de développer des stratégies de prévention et de réduction des risques mieux adaptées aux profils et aux contextes de consommation des utilisateurs<sup>42</sup>.

### **iii. Données 2021 des CEIP-A**

En 2021, il y a eu une augmentation significative du nombre de signalements liés à l'utilisation récréative du protoxyde d'azote par rapport à l'année précédente. Le nombre total de signalements est passé à 472, contre 254 en 2020. Cette augmentation se compose de 358 notifications spontanées (NotS) et 114 divers autres signaux (DIVAS). Les complications cliniques ont également augmenté, avec près de 90% des cas signalant des troubles de l'usage et/ou une consommation à doses élevées et/ou quotidiennes, comparé à 72% en 2020. Les complications neurologiques, qui étaient déjà les plus fréquentes en 2020, ont augmenté en proportion et sont présentes dans 80% des cas avec notamment une augmentation de 41,9% à 28,9% des atteintes chez les femmes. Le nombre de cas graves a également triplé, passant de 82 à 265 avec plusieurs cas de perte de connaissance rapportés mais également des complications cardio-vasculaires (syndrome coronaire aigu, embolie pulmonaire, thromboses veineuses profondes...). Le nombre de cas de complications psychiatriques est globalement stable en valeur absolue.

Environ 47% des cas rapportaient une consommation quotidienne, contre 34% en 2020. De plus, les bonbonnes représentent désormais la majorité des formes consommées (71,6%). Il est toujours difficile d'évaluer précisément les doses consommées. En outre, de nouveaux effets ressentis ont été signalés, tels que des effets semblables au cannabis et des changements d'humeur. De nombreuses données sont similaires par rapport à 2020, en effet, les utilisateurs sont toujours jeunes avec un âge moyen de 22 ans. On rapporte toujours très peu de substances associées à la consommation du protoxyde d'azote et une stabilisation dans la proportion de nombres de cas rapportés touchant des mineurs (11,2% en 2021 versus 13,4% des NotS en 2020)<sup>44,45</sup>.

### **iv. Données 2021 des Centres Antipoison (CAP)**

Le nombre d'appels aux centres antipoison a plus que doublé par rapport à 2020, avec 303 dossiers analysés en 2021 contre 134 en 2020. Les régions les plus touchées étaient l'Île de France (31%), les Hauts-de-France (12,5%) et la Nouvelle Aquitaine (12,2%). Les patients étaient principalement des hommes (62%) avec un âge médian de 21 ans, dont 16,6% étaient des mineurs.

Les complications les plus couramment rapportées étaient neurologiques et neuromusculaires (environ 65% des symptômes). Les autres symptômes comprenaient des troubles digestifs, psychiatriques, cardiovasculaires et des symptômes généraux (asthénie, acouphènes, etc.). Les symptômes variaient selon que l'exposition au protoxyde d'azote était aiguë ou chronique, avec davantage de troubles digestifs et de malaises aigus, et des atteintes neurologiques prédominantes et plus graves en cas de consommation chronique.

Bien que la proportion de cas graves soit restée stable par rapport à 2020 (environ 12%), le nombre d'atteintes médullaires a augmenté, avec 26 cas de myélopathies dont 17 scléroses combinées de la moelle. Des complications thromboemboliques ont été rapportées dans les deux contextes de consommation, notamment des thrombophlébites cérébrales, des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires. D'autres événements notables incluent des brûlures cutanéomuqueuses, des abus et dépendances au protoxyde d'azote, des cas de soumission chimique potentielle et des accidents de la voie publique sous l'emprise du protoxyde d'azote. Un recours plus fréquent à l'automédication par vitamine B12 par les usagers est également préoccupant<sup>46</sup>.

## 2. Produits mésusés et modes de consommation

Le protoxyde d'azote est accessible dans divers conditionnements.

### a. Les cartouches à crème chantilly

Avant 2019, le protoxyde d'azote était essentiellement vendu dans les grandes surfaces, les magasins de cuisine ou sur internet sous forme de cartouches pour siphon à crème chantilly. Quand le mésusage a commencé à grandir dans les Hauts-de-France, un grand nombre de particuliers se rendaient en Belgique pour acheter du protoxyde d'azote afin de le revendre à Lille de deux façons :

- Soit de main à main ;
- Soit sur les réseaux sociaux (*Snapchat, Instagram, What's app, Telegram...*).

En effet, le mésusage était déjà bien développé en Belgique qui serait le pays à l'origine de cette grande diffusion du protoxyde d'azote sur le sol français<sup>47</sup>.

Face à la demande grandissante, les points de ventes ont fini par se multiplier comme dans les épiceries, les bars à chichas ou encore les boites de nuit. Il est même apparu à certains endroits des « bars à proto » et des services de livraisons à domicile sur les réseaux sociaux.

Les consommateurs peuvent acheter des boites de 10, 20, 50 voire 100 cartouches, plus ils en achètent en quantité plus le prix de la cartouche est intéressant avoisinant en moyenne les 0,50 centimes.

			
Cartouches pour Siphon à Chantilly -... <b>30,01 €</b> FourniResto.com + 9,48 € de frais de... ★★★★★ (178) Par Productcaster	50 cartouches de gaz pour siphon 8g de... <b>19,80 €</b> BienManger.com + 7,95 € de frais de...	50 cartouches de gaz pour siphon chantill... <b>19,80 €</b> BienManger.com + 7,95 € de frais de...	Protoxyde d'Azote 8g Cartouche de Gaz... <b>13,79 €</b> Amazon.fr + 3,99 € de frais de...
	Par Google	Par Google	Par Google

Figure n°15 : Capture d'écran d'offres de cartouches à siphon disponibles sur internet

Chaque cartouche contient environ 8,6 grammes de protoxyde d'azote liquide comprimé à une pression de 7,2 MPa, libérant en moyenne 4 litres de gaz à l'ouverture<sup>48</sup>.

Afin de consommer le gaz contenu dans les cartouches, deux méthodes sont possibles. La première, la moins utilisée, consiste à utiliser un siphon à crème chantilly vide. On insère une cartouche de protoxyde d'azote dans le distributeur, puis on fixe un support sur la cartouche, ce qui perce le capuchon en aluminium et libère le gaz dans le distributeur. Ensuite, on attache un ballon au niveau du bec du siphon et en appuyant sur le levier, le gaz est transféré dans le ballon à partir duquel il peut être inhaler<sup>47</sup>.



Figure n°16 : Photo d'un siphon à chantilly mésusé (photo d'openminded).

La deuxième méthode implique l'utilisation d'un « cracker ». Ce dispositif est plus compact et portable que le siphon à chantilly. Il fonctionne en insérant une cartouche dans un support et en vissant le couvercle dessus ce qui perce le capuchon en aluminium et libère le gaz dans un ballon fixé au-dessus du couvercle. En tournant ensuite, le couvert dans le sens contraire, des aiguilles d'une montre, le gaz est transféré dans le ballon pour être inhalé [annexe 10].



Figure n°17 : Photo d'un ballon gonflé via l'utilisation d'un cracker

### **b. Les bonbonnes**

Avant 2019, les cartouches à chantilly sont le conditionnement le plus utilisé car elles sont faciles d'accès, discrètes et peu chères. A partir de 2019, les cartouches se mettent à disparaître et laissent présager une réduction de la consommation notamment avec la mise en place d'un confinement lors de l'épidémie de Covid-19 en 2020. Cependant, cette hypothèse se révèle être fausse. En effet, les cartouches ont disparu au profit d'un nouveau conditionnement sous forme de bonbonne de type « *SmartWhip* » qu'on retrouve un peu partout le long des routes, sur les trottoirs mais également en grande quantité dans les déchèteries<sup>47</sup>.



Figure n°18 : Photo d'une bouteille de protoxyde d'azote retrouvée près d'une résidence étudiante à Villeneuve-d'Ascq



Figure n°19 : Photo prise au centre des déchets ménagers de la métropole européenne de Lille (source : SDDMA)

Cette augmentation de la consommation du protoxyde d'azote sous une nouvelle forme est constatée par les centres de tri des déchets ménagers de la métropole européenne de Lille. Sur deux ans, entre le 3<sup>ème</sup> trimestre 2019 et le 3<sup>ème</sup> trimestre 2021, ces services ont évacué près de 11,5 tonnes de déchets issus d'une consommation de protoxyde d'azote, soit environ 8200 bonbonnes. A partir du 4<sup>ème</sup> trimestre 2021, ces déchets sont estimés entre 3 et 4 tonnes par mois sur l'ensemble de la métropole lilloise. Avant ces dates, ces bonbonnes n'avaient jamais attiré l'attention de ces centres<sup>47</sup>.

Ces bouteilles ne sont ni destinées à l'usage médical, ni à un usage culinaire mais uniquement au mésusage, les sites de ces fabricants de bonbonnes destinées au mésusage sont facilement accessibles sur internet où ils proposent des devis pour devenir grossiste<sup>49</sup>. C'est la nouvelle forme à la mode car il n'y a que des avantages. En effet, plus besoin de transporter un cracker, des cartouches en quantité et de devoir les ouvrir une par une. Une bonbonne contient en moyenne 615g de protoxyde d'azote liquide ce qui correspond à environ 76 cartouches, les usagers peuvent donc transporter plus de protoxyde d'azote dans un format plus compact puisqu'une bouteille pèse environ 1,4 kilos quand une boîte de 50 cartouches pèse déjà 1,5kg<sup>47</sup><sup>50</sup>. Avec les bouteilles, les risques de brûlure sont moindres en raison d'un embout (buse triangulaire) adapté aux ballons et d'une ouverture séparée très facile. Les

utilisateurs peuvent remplir rapidement de plus gros ballons et perdent moins de gaz au moment de l'ouverture. Enfin, ce système de conditionnement est beaucoup moins cher avec un prix moyen de 30 euros. Afin d'attirer toujours plus de consommateurs et de fidéliser la clientèle, des nouveaux gadgets ont fait leur apparition comme avec l'arrivée de « petites billes » s'insérant sur l'embout de la bonbonne permettant de remplir les ballons en donnant un goût (fraise, pêche...) au gaz comme avec les chichas ou les cigarettes électroniques ; ou encore l'apparition de bonbonnes de plus en plus grandes appelées « tank » arborant des jeux de mots employés par les jeunes comme sur la photo ci-dessous (fig.21) où figure l'inscription « la moula'gaz ». Il s'agit d'un jeu de mot entre « gaz » et « moula'ga » qui est un terme employé dans certaines chansons de rap et qui peut avoir plusieurs sens : l'argent, la drogue ou les amis<sup>47</sup>.



Figure n°20 : Capture d'écran d'un compte Snapchat dédié à la vente de protoxyde → d'azote proposant des petites « billes d'arômes » (Source : Sociotopie)

facebook



Figure n°21 : Capture d'écran d'un compte vendant du protoxyde d'azote en bouteille classique et « tank ». Source (Facebook)

### **c. Risques spécifiques liés à ces produits et conditionnements**

#### **i. Engelures**

De nombreux cas d'engelures cutanées ont été rapportées lors d'usage récréatif de protoxyde d'azote<sup>6,51,52</sup>. En effet, lors du processus de déconditionnement avant inhalation, le gaz se refroidit en raison de la détente du gaz, exposant ainsi les utilisateurs au risque d'engelures, avec une température avoisinant les  $-55^{\circ}\text{C}$ , conformément à l'équation des gaz parfaits ( $PV = nRT$ )<sup>51</sup>. Ces brûlures se situent généralement au niveau de la face interne des cuisses lors de l'utilisation de bonbonne car celles-ci sont maintenues entre les cuisses pour libérer les mains lors du gonflage des ballons. Mais également au niveau des doigts quand le conditionnement du gaz se fait *via* les cartouches à chantilly, ou encore au niveau des voies buccales, oropharyngées ou respiratoires quand certains consommateurs n'utilisent pas de ballons<sup>52</sup>. Les brûlures peuvent être du premier degré mais peuvent aller jusqu'au troisième degré et nécessiter une greffe.

## **ii. Barotraumatismes**

Les traumatismes liés à la pression du protoxyde d'azote font partis des précautions d'emplois des différentes RCP des spécialités disponibles sur le marché<sup>22-24,30-33</sup>. En effet, le protoxyde d'azote, beaucoup plus soluble que l'azote, pénètre dans les espaces corporels où il peut remplacer l'azote et se diffuser. Cette diffusion entraîne une augmentation du volume de gaz piégé dans le corps et, par conséquent, une augmentation de la pression dans ces espaces confinés pouvant être à l'origine de traumatismes comme une perforation des tympans, une augmentation de la pression intracrânienne, un pneumothorax, un pneumomédiastin...<sup>1,6,52,53</sup>

## **iii. Qualité pharmaceutique**

La sécurité et la qualité des produits à base de protoxyde d'azote destinés à un usage récréatif n'ont pas encore fait l'objet d'une évaluation formelle. Généralement, les vendeurs utilisent des produits conçus à l'origine pour la préparation alimentaire. Bien que ces fournisseurs prétendent souvent que leurs produits sont de qualité "alimentaire" ou "médicale", ces affirmations ne sont pas toujours étayées par des vérifications officielles. Il est important de noter que le protoxyde d'azote de qualité alimentaire n'est pas adapté à l'inhalation. Des préoccupations émergent concernant la présence éventuelle d'huiles employées comme revêtements ou lubrifiants lors de la production des cartouches, ainsi que le risque de détachement de particules métalliques, lors de leur ouverture, pouvant être inhalées. Il est toutefois important de noter qu'aucun incident de ce type n'a été signalé jusqu'à présent<sup>52</sup>.

## **3. Effets et risques liés à la consommation récréative**

### **a. Intoxication aiguë**

L'utilisation du protoxyde d'azote à des fins récréatives comporte de nombreux risques dangereux pour la santé de l'utilisateur qui peuvent conduire à son décès. Les effets secondaires observés lors d'une exposition aiguë sont<sup>6,16,37,52,54</sup> :

- Des nausées, vomissements ;
- Des céphalées, vertiges, paresthésies passagères ;

- Des crampes abdominales ;
- Des diarrhées ;
- Une euphorie, de l'agitation, de l'anxiété, un état onirique ;
- Une perte des réflexes de la toux et de la déglutition. Il existe un risque potentiellement mortel de fausse route lors de vomissements avec une inhalation du vomi dans les poumons ;
- Des évanouissements ainsi qu'une perte de coordination et d'équilibre pouvant être à l'origine de chutes graves (fractures, traumatismes...) ;
- De la somnolence, une désorientation temporo-spatiale, une légère baisse de la vigilance dans les 30 minutes qui suivent la prise.
- Des acouphènes ;
- Un manque d'oxygène pouvant entraîner la mort par asphyxie. Celles-ci sont généralement dû à une méthode d'inhalation non appropriée *via* un masque connecté à une bonbonne de protoxyde d'azote pur ou *via* un sac en plastique mis autour de la tête.
- De nombreux accidents de la voie publique ou de la route sont survenus à la suite de la consommation de protoxyde d'azote notamment à cause de ces effets indésirables. Des décès d'usagers comme de non-usagers sont survenus à la suite de ces accidents.

D'autres effets indésirables peuvent d'apparaître à la suite d'une consommation importante<sup>6,16,37,52,54</sup> :

- Une confusion, des hallucinations, un état dissociatif, un délire ;
- Un flou visuel ;
- Des difficultés à parler et à coordonner ses mouvements, une faiblesse musculaire ;
- Des palpitations, une tachycardie, un syndrome coronarien aiguë, une arythmie, une hypotension ;
- Une sédation forte, une dépression des systèmes nerveux et respiratoires pouvant entraîner le décès par asphyxie.

L'ensemble de ces troubles sont généralement réversibles à l'arrêt de la consommation. Cependant d'autres troubles liées à une carence en vitamine B12 peuvent se manifester plus tardivement et peuvent être plus ou moins irréversibles<sup>37</sup>.

## **b. Intoxication chronique**

### **i. Les troubles neurologiques**

De nombreux cas d'atteintes neurologiques liés à une consommation de protoxyde d'azote sont rapportés dans la littérature. Ces effets toxiques sur le système nerveux sont connus depuis bien longtemps avec 15 cas de troubles neurologiques rapportés en 1978 chez des dentistes à la suite d'un mésusage ou après une exposition professionnelle dans un cabinet mal ventilé<sup>55</sup>. Les symptômes rapportés par les patients sont souvent les mêmes : des douleurs dans les membres, des paresthésies ou dysesthésies touchant les extrémités et évoluant de manière ascendante, des troubles sensitifs superficiels, une ataxie, des troubles de la marche, des chutes, une diminution de la dextérité, une faiblesse musculaire, un déficit moteur, des troubles vésico-sphinctériens (incontinence urinaire, constipation, dysfonctionnements sexuels) et un signe de Lhermitte<sup>6,52,56,57</sup>.

Dans une revue systématique de Garakani *et al.* incluant 91 cas d'effets toxiques dus au protoxyde d'azote, 72 individus présentaient des atteintes neurologiques soit environ 80% des patients. Les atteintes diagnostiquées comprenaient : la myéloneuropathie (31 cas), la sclérose combinée de la moelle (17 cas), la neuropathie périphérique ou polyneuropathie (15 cas) et enfin la myélopathie (14 cas). Les taux de vitamine B12 ont pu être mesurés dans 61 cas ; ces taux étaient inférieurs à la normale pour 33 cas, à la limite inférieure de la normale dans 12 cas et normaux ou élevés dans 16 cas (3 cas avaient été traités avec de la vitamine B12 avant les résultats sanguins). Lorsque ces examens ont été réalisés, les taux d'homocystéine mesurés étaient élevés dans 17 cas et normaux dans 3 cas ; les taux d'acide méthylmalonique (MMA) étaient élevés dans 15 cas et normaux dans 3 cas<sup>56</sup>.

Une autre revue systématique d'Oussalah *et al.*, reprenant 85 publications et incluant un total de 100 cas d'effets toxiques dus au protoxyde d'azote, présente des résultats similaires. Au moins un symptôme neurologique était rapporté dans 96% des cas à la fréquence suivante : paresthésie des extrémités (80%), troubles de la marche (58%), une faiblesse (43%), chutes ou troubles de l'équilibre (24%), signe de Lhermitte (15%) et ataxie (12%). Concernant les résultats biologiques, 70,7% des patients présentaient des taux plasmatiques diminués en vitamine B12 ; 90,3% des patients présentaient une hyperhomocystéinémie et 93,8% un taux élevé d'acide méthylmalonique (MMA)<sup>57</sup>.

Ces atteintes neurologiques s'expliquent, d'une part, par le mécanisme d'action du protoxyde d'azote sur la vitamine B12 (*fig.11*). Celui-ci l'inactive en oxydant son ion cobalt, inhibant ainsi l'action de l'enzyme méthionine synthétase qui transforme l'homocystéine en méthionine (qui constitue la base des gaines de myéline) provoquant une hyperhomocystéinémie ; mais également le méthyl-tétrahydrofolate en tétrahydrofolate (qui constitue la base des nucléotides de l'ADN). Ce même processus se produit pour l'acide méthylmalonique (MMA), converti en succinyl-CoA par une autre forme active de la vitamine B12. En l'absence de cette forme active, l'acide méthylmalonique ne peut pas être converti et s'accumule également<sup>6,16,27,56,57</sup>. Ces divers effets influenceraient, d'un côté, la création d'ADN et, de l'autre, la production et la restauration des gaines de myéline. Ce type d'atteinte avait déjà pu être observé chez les patients drépanocytaires consommant du MEOPA lors de crises vaso-occlusives sévères<sup>29</sup>.

D'autres mécanismes expliqueraient la neurotoxicité du protoxyde d'azote comme son effet antagoniste sur les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) ou encore un déséquilibre entre les cytokines et les facteurs de croissance. Ces déséquilibres pourraient présenter des effets soit myélinotoxiques, impliquant des substances telles que le *Tumor Necrosis Factor* (TNF $\alpha$ ), la dyade sCD40:sCD40L et le facteur de croissance nerveuse, soit myélinotrophiques, incluant des substances telles que l'interleukine-6 et le facteur de croissance épidermique<sup>57</sup>.

Les symptômes apparaissent généralement plusieurs semaines à plusieurs mois après le début de la consommation, bien que dans quelques cas, les délais rapportés soient plus courts. Les quantités exactes consommées sont extrêmement variables et ne sont pas toujours rapportées. Les habitudes de consommation à l'origine de ces symptômes peuvent être régulières et importantes (impliquant une dizaine de cartouches voire des centaines par jour ou plusieurs bonbonnes quotidiennes pendant plusieurs semaines) mais semblent parfois impliquer des quantités plus faibles ou une consommation plus intermittente (juste le week-end ou quelques jours dans l'année)<sup>6,54,56,57</sup>.

Peu de données sont disponibles dans la littérature concernant l'évolution et le risque de séquelles neurologiques. En règle générale, les dommages sont au moins partiellement réversibles, surtout s'ils sont diagnostiqués et traités précocement. Il est

possible que certaines personnes présentent des dommages sensoriels ou fonctionnels et de rares cas de paralysie permanente ont été signalés. Il n'existe pas de directives établies concernant le traitement de ces atteintes neurologiques. Cependant, le traitement actuel implique l'arrêt de la consommation de protoxyde d'azote, la supplémentation en vitamine B12 et de la rééducation mais des recherches sont nécessaires pour déterminer les traitements les plus efficaces. Il est important de noter que si la consommation de protoxyde d'azote n'est pas interrompue, la supplémentation en vitamine B12 peut ne pas prévenir de nouvelles atteintes ou améliorer les symptômes<sup>6,54,56,57</sup>.

## ***ii. Les troubles cognitifs***

Plusieurs cas de troubles cognitifs liés à un mésusage du protoxyde d'azote sont rapportés dans la littérature.

Vitte *et al.* rapportent le cas d'un jeune homme de 19 ans présentant des troubles de la marche à la suite d'une consommation de protoxyde d'azote régulière depuis plusieurs mois<sup>58</sup>. Ce patient n'a pas signalé de troubles cognitifs lors de son admission mais des tests cognitifs ont quand même été réalisés. L'évaluation cognitive de Montréal a révélé un grave déficit cognitif avec un score de 15 + 1/30, le score du Test d'évaluation frontale était anormal avec un score de 12/18 ainsi que le Mini-Mental State Examination qui était de 24/30. Une évaluation plus complète a ainsi permis de détailler ces troubles qui étaient les suivants : des troubles de la mémoire à court terme, des troubles des fonctions exécutives et des troubles de la dénomination. Les analyses biologiques ont révélé une carence en vitamine B12, une hyperhomocystéinémie ainsi qu'une augmentation des taux de MMA. L'arrêt de la consommation de protoxyde d'azote ainsi qu'une supplémentation en vitamine B12 ont permis une amélioration notable de ces troubles même si certaines séquelles sont restées.

Shen *et al.* rapportent le cas d'une jeune femme de 22 ans présentant un déficit cognitif aiguë à la suite d'une consommation régulière et importante de protoxyde d'azote (environ 10L/jour)<sup>59</sup>. Elle présentait des troubles en matière de calcul, d'orientation spatiale et temporelle, des troubles de la mémoire à court terme ainsi qu'une bradyphasie. Son score au Mini-Mental Examination était de 12/30, soit le signe d'une atteinte modérée. A la suite d'un traitement par vitamine B12 pendant un mois, une résolution complète des troubles cognitifs a pu être observée.

Srichawla.B rapporte le cas un homme de 44 ans, sans antécédents médicaux, qui s'est présenté aux urgences à la suite d'une raideur dans les membres ainsi que d'une soudaine perte de mémoire. Il a avoué avoir consommé exclusivement du protoxyde d'azote au cours des trois derniers mois, avec en moyenne 80 à 100 cartouches à chantilly par jour. Son score au Mini-Mental Examination était de 22/30, soit un léger déclin cognitif. Les résultats biologiques ont montré un taux normal de vitamine B12, une hyperhomocystéinémie et une augmentation du taux de MMA. Le patient a été supplémenté en vitamine B12 et orienté vers un centre de rééducation.

Le mécanisme d'action du protoxyde d'azote responsable ces troubles cognitifs n'est pas encore élucidé mais ce mécanisme pourrait être lié à plusieurs facteurs. Tout d'abord, la carence en vitamine B12 est connue comme pouvant être responsable de troubles cognitifs<sup>60</sup>. Ces troubles pourraient donc apparaître à la suite d'une carence en vitamine B12 induite par le protoxyde d'azote. Une autre théorie explique qu'une hyperhomocystéinémie induite par une consommation de protoxyde d'azote provoquerait une mort neuronale responsable d'une altération des fonctions de la mémoire<sup>61</sup>. Enfin, les effets antagonistes du protoxyde d'azote sur les récepteurs NMDA, qui sont impliqués dans le processus de mémorisation et d'apprentissage, pourrait expliquer ces troubles observés<sup>62</sup>.

### ***iii. Les troubles psychiatriques***

Le mésusage de protoxyde d'azote a été associé à l'apparition de troubles psychiatriques chez certains consommateurs<sup>54</sup>. Une revue narrative datant de 2021 a analysé par moins de 372 articles ; 25 cas rapportés ont été retenus représentant un total de 31 patients ayant subi des complications psychiatriques à la suite d'une consommation de protoxyde d'azote. Dans cette revue, Paulus *et al.* rapportent que les effets les plus souvent rencontrés à la suite d'un mésusage de protoxyde d'azote sont les suivants : des hallucinations (16 cas), des délires (11 cas) et de la paranoïa (11 cas). Parmi les 31 cas rapportés, la moitié présentait des symptômes neurologiques et 11 cas avaient consommés d'autres drogues en plus du protoxyde d'azote pouvant rendre difficile son incrimination dans les symptômes rapportés. Les taux de vitamine B12 ont été déterminés dans 21 cas ; 14 patients étaient carencés et 7 étaient dans les normes<sup>63</sup>.

La revue systématique de Garakani *et al.*, regroupant un total de 91 cas, rapporte également 11 cas de symptômes psychiatrique à la suite d'une consommation de protoxyde d'azote. Les effets rapportés étaient : des troubles de l'humeur (dépression), des hallucinations, des idées suicidaires, des délires et de l'agitation. Sur les 11 cas rapportés, 5 étaient carencés en vitamine B12 et 2 se situaient dans la normale basse<sup>56</sup>.

La cause exacte des symptômes psychiatriques demeure inconnue. Parmi les nombreuses explications avancées, parfois contradictoires, figure la carence en vitamine B12. En effet, des troubles psychiatriques tels que des délires, des hallucinations, des troubles de l'humeur ont été mis en évidence chez des patients carencés en vitamine B12 dont l'origine n'est pas une consommation de protoxyde d'azote<sup>64</sup>.

D'autres mécanismes possibles incluent une augmentation de la production d'oxyde nitrique, qui joue un rôle dans divers processus du système nerveux central, l'antagonisme du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) présent dans les cellules nerveuses, et la libération de dopamine dans le noyau accumbens induite par le protoxyde d'azote. Bien que diverses théories aient été proposées pour expliquer ces symptômes, le mécanisme exact de ces symptômes psychiatriques reste à déterminer<sup>63</sup>.

Paulus *et al.* rapportent qu'une récupération complète de ces symptômes psychiatriques ont pu être obtenu avec uniquement une supplémentation en vitamine B12 mais un traitement médicamenteux de type antipsychotique ou stabilisant de l'humeur ont souvent été associés<sup>63</sup>.

#### ***iv. Les troubles hématologiques***

##### ***1) Les troubles de la coagulation***

L'abus d'oxyde nitreux pourrait provoquer des troubles de la coagulation avec des risques de thromboses artérielles et veineuses (survenue d'embolie pulmonaire, de phlébite, d'AVC, d'infarctus du myocarde...).

La littérature rapporte un cas de thrombose de la crosse aortique lors d'un usage abusif de protoxyde d'azote chez un homme de 32 ans sans antécédents médicaux.

Le lendemain de son opération, ce même patient a subi un infarctus de l'hémisphère cérébral droit, avec une paralysie du nerf facial, du bras et de la jambe gauche. Le patient a finalement récupéré des deux évènements sans aucun symptôme résiduel<sup>65</sup>. Une analyse des facteurs de risques a permis de révéler un usage abusif du protoxyde d'azote ainsi qu'une mutation hétérozygote du facteur II. Cependant, après l'arrêt du traitement, il a été observé des taux tout à fait normaux des Taux de Prothrombine (TP) et des Temps de Céphaline Activée (TCA) permettant d'exclure le rôle de la mutation dans cet évènement. Le rôle du protoxyde d'azote dans les troubles de la coagulation a donc été recherché. Le protoxyde d'azote provoque une inactivation de la vitamine B12 bloquant ainsi la transformation de l'homocystéine en méthionine conduisant à une hyperhomocystéinémie. Hors des taux élevés d'homocystéine peuvent entrainer une thrombose (*fig.22*) soit en augmentant l'activité du facteur tissulaire (branche 1), facilitant ainsi la cascade de la coagulation, soit en inhibant les voies anticoagulantes (branches 2 et 3)<sup>66</sup>.

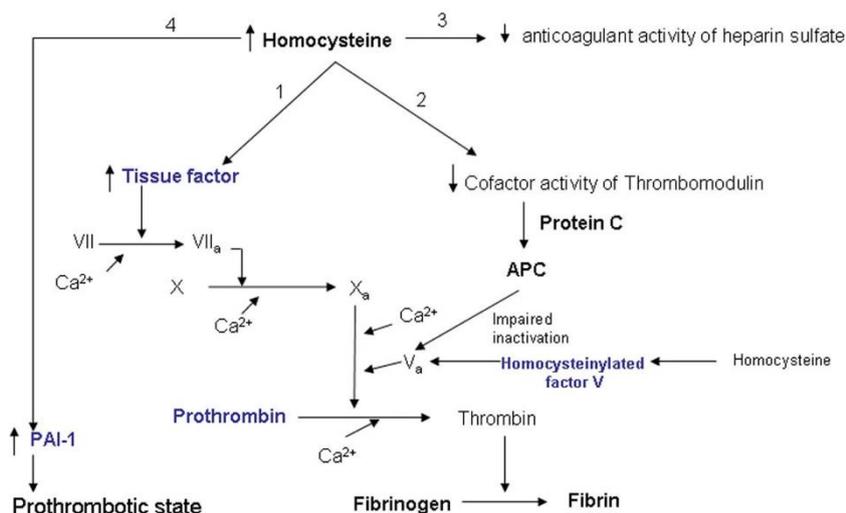


Figure 4

Figure n°22 : Schéma de la cascade de la coagulation. Reproduit de « Mining literature for a comprehensive pathway analysis : A case study for retrieval of homocysteine related genes for genetic and epigenetic studies. », par Sharma, P. et al., 2006, *Lipids in Health and Disease*, 5(1).

Les analyses biologiques ont révélé une hyperhomocystéinémie ainsi qu'une carence en vitamine B12. Au cours des 6 premiers mois de suivi, ces taux sont revenus à la normale sans supplémentation suite à l'arrêt du protoxyde d'azote. Malheureusement le patient est retombé dans le mésusage et s'est retrouvé à plusieurs reprises aux urgences à la suite d'une thrombose veineuse profonde, d'une épilepsie post-AVC

ainsi que d'une embolie pulmonaire. Au diagnostic de la thrombose veineuse profonde, le niveau de vitamine B12 avait chuté à nouveau et le taux d'homocystéine avait augmenté. Au diagnostic d'embolie pulmonaire, les taux de vitamine B12 étaient encore plus bas. Aucune autre anomalie n'a pu être mise en évidence. Il y a donc eu une réintroduction positive, le niveau d'imputabilité du protoxyde d'azote dans les troubles de la coagulation chez ce patient est donc certain<sup>65</sup>.

## **2) Les anémies macrocytares**

La vitamine B12 est un cofacteur et une coenzyme essentielle à de nombreuses réactions biochimiques au sein de l'organisme comme la synthèse de l'ADN, transformation de l'homocystéine en méthionine... Une carence en vitamine B12 va particulièrement affecter les cellules à renouvellement rapide comme les globules rouges, *via* une altération de la synthèse de l'ADN. Ainsi, l'érythropoïèse sera inefficace par avortement intramédullaire conduisant à plus ou moins long terme à une anémie mégalo-blastique. Elle est caractérisée par une anémie macrocytaire franche (Volume Globulaire Moyen supérieur à 110 $\mu$ m<sup>3</sup>), normochrome, arégénérative avec mégalo-blastose médullaire (donnant un aspect de « moelle bleue »). Une leucopénie et une thrombopénie modérée sont associées.

Dans la littérature, ces anomalies hématologiques sont accompagnées de manifestations cliniques chez moins de 60 % des patients. Les signes cliniques observés sont le plus souvent une asthénie, une diminution des réflexes, dysesthésies ou paresthésies.

La plupart du temps, ce type d'anémie est décrit chez les patients atteints de la maladie de Biermer mais des cas d'anémies macrocytaires induites par le protoxyde d'azote ont pu être rapportés dans la littérature. Le traitement de la carence en vitamine B12 repose classiquement sur l'administration de cyanocobalamine par voie intramusculaire. Le schéma thérapeutique recommandé en France est l'administration de 1000  $\mu$ g par jour pendant une semaine, 1000  $\mu$ g par semaine pendant un mois puis 1000  $\mu$ g tous les uns à trois mois à vie dans la maladie de Biermer ou jusqu'à correction de la cause<sup>67,8</sup>.

## v. Les troubles de la fertilité

Plusieurs études ont mis en évidence un risque sur la fertilité notamment chez le personnel soignant féminin exposé au MEOPA. En effet, des études ont montré une augmentation du nombre d'avortements spontanés, de prématurités, de faible poids de naissance chez des femmes vétérinaires exposées au protoxyde d'azote comme antalgique<sup>68-71</sup>

Peu de publications concernent spécifiquement les effets des gaz anesthésiques sur la fertilité. Dans la littérature des années 1970, des études portant chez des femmes ayant travaillé avant ou durant leur grossesse dans des salles d'opération, montre une augmentation de la fréquence d'avortements spontanés avec cependant un risque relatif faible.

En 1987, Rowland a montré chez des assistantes dentaires, une augmentation significative du délai de conception, en relation avec des durées d'exposition supérieure à 5 heures par semaine, ainsi qu'une augmentation du risque d'avortement quand les assistantes travaillaient plus de 3 heures par semaine en atmosphère polluée<sup>72</sup>.

Une étude réalisée sur des rates gravides en 1983 a mis en évidence une diminution de la taille moyenne d'une portée lors d'une exposition intermittente au protoxyde d'azote avec un seuil de pollution compris entre 100 et 500 ppm. Cette étude montre bien les effets sur la fertilité que peut avoir le protoxyde d'azote lors d'une exposition récurrente même à des doses faibles<sup>73</sup>.

Il n'existe pas à l'heure actuelle de limite réglementaire d'exposition de courte durée au protoxyde d'azote mais il conviendrait d'éviter des expositions répétées de courte durée de plus de 200 ppm par jour<sup>74</sup>.

Aucune documentation n'est disponible actuellement en ce qui concerne les risques liés à la fertilité chez les utilisateurs de protoxyde en usage récréatif mais il convient de mettre en garde ces personnes des risques éventuels notamment si elles souhaitent avoir des enfants ou si elles sont enceintes.

## **4. Peut-on parler d'addiction au protoxyde d'azote ?**

### **a. Définition d'une addiction**

L'OMS définit l'addiction comme une maladie chronique affectant le cerveau qui crée un état de dépendance périodique ou chronique à des substances ou à des comportements chez un individu. La dépendance se caractérise par la survenue de symptômes de sevrage en cas d'absence de la substance ou activité addictive, ainsi que par le développement d'une tolérance impliquant une augmentation de la dose nécessaire, quels que soient les signes de destruction physique ou psychique<sup>75</sup>.

### **b. Critères de diagnostic**

Le diagnostic de l'addiction (ou dépendance) repose sur des critères bien définis et élaborés par deux grandes instances.

Tout d'abord, un médecin peut se référer aux onze critères diagnostics du Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux (DSM-5) élaboré par l'American Psychiatric Association. Dans la cinquième version de 2013, les termes "abus" et "dépendance" ont été remplacés par "troubles liés à l'usage de substances".

Les 11 critères du DSM-5 permettant d'établir un diagnostic sont :

- Besoin impérieux et irrésistible de consommer la substance ou de jouer (*craving*) ;
- Perte de contrôle sur la quantité et le temps dédié à la prise de substance ou au jeu ;
- Beaucoup de temps consacré à la recherche de substances ou au jeu
- Augmentation de la tolérance au produit addictif ;
- Présence d'un syndrome de sevrage, c'est-à-dire de l'ensemble des symptômes provoqués par l'arrêt brutal de la consommation ou du jeu ;
- Incapacité de remplir des obligations importantes ;
- Usage même lorsqu'il y a un risque physique ;
- Problèmes personnels ou sociaux ;
- Désir ou efforts persistants pour diminuer les doses ou l'activité ;
- Activités réduites au profit de la consommation ou du jeu ;
- Poursuite de la consommation malgré les dégâts physiques ou psychologiques.

L'addiction est classée en fonction du nombre de critères retenus et permet de poser un diagnostic :

- Présence de 2 à 3 critères : addiction faible
- Présence de 4 à 5 critères : addiction modérée
- Présence de 6 critères ou plus : addiction sévère

Un autre outil permettant de poser le diagnostic d'addiction est la Classification Internationale des Maladies et des problèmes de santé (ou CIM) gérée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) depuis 1945. Elle classe les maladies, les signes, les symptômes, les lésions traumatiques, les empoisonnements, les circonstances sociales et les causes externes de blessures ou de maladies sous différents codes. La version utilisée ici est la dixième version (CIM-10) mais la onzième version est disponible depuis 2022 dans 35 pays actuellement<sup>76</sup>.

Pour poser un diagnostic précis d'addiction, la CIM-10 indique qu'il est nécessaire que trois des symptômes suivants aient été présents simultanément au cours de l'année écoulée<sup>77</sup> :

- Un désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive ;
- Difficultés à contrôler l'utilisation de la substance (début ou interruption de la consommation ou niveaux d'utilisation) ;
- Syndrome de sevrage physiologique quand le sujet diminue ou arrête la consommation d'une substance psychoactive, comme en témoignent la survenue d'un syndrome de sevrage caractéristique de la substance ou l'utilisation de la même substance (ou d'une substance apparentée) pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage ;
- Mise en évidence d'une tolérance aux effets de la substance psychoactive : le sujet a besoin d'une quantité plus importante de la substance pour obtenir l'effet désiré ;
- Abandon progressif d'autres sources de plaisir et d'intérêts au profit de l'utilisation de la substance psychoactive, et augmentation du temps passé à se procurer la substance, la consommer, ou récupérer de ses effets ;

- Poursuite de la consommation de la substance malgré ces conséquences manifestement nocives. On doit s'efforcer de préciser si le sujet était au courant, ou s'il aurait dû être au courant, de la nature et de la gravité des conséquences nocives.

### **c. Une substance à risque de dépendance**

Le faible coût du produit et la disparition rapide des effets recherchés peuvent inciter à renouveler fréquemment les prises et conduire à une consommation excessive. Il est observé désormais chez certains usagers des consommations massives sur des durées prolongées qui évoquent une problématique addictive.

A l'arrêt de la consommation, les usagers réguliers peuvent ressentir de l'anxiété, de l'agitation, des douleurs abdominales et des tremblements<sup>37</sup>.

### **d. Prévention concernant l'usage récréatif**

Un communiqué de presse du ministère des Solidarités et de la Santé en lien avec la Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues Et les Conduites Addictives (MILDECA) et l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT) est sorti le 19 novembre 2019. Face à l'augmentation récente des cas de troubles neurologiques graves en lien avec un usage détourné du gaz protoxyde d'azote, les autorités mettent en garde sur les dangers de l'usage détourné de ce gaz, même occasionnel.

L'information des jeunes et de leur entourage sur les risques encourus et le repérage précoce de consommations à risque doit s'intégrer dans des interventions portant plus globalement sur la prévention des consommations de produits psychoactifs et des addictions.

En cas de symptômes inhabituels après consommation, en cas de difficulté à contrôler et stopper sa consommation, il est recommandé de consulter immédiatement un médecin. Une orientation vers un professionnel d'addictologie peut être nécessaire pour accompagner les usagers en difficulté pour contrôler leur consommation, et prendre en compte les polyconsommations associées le cas échéant<sup>78</sup>.

Dès mai 2019, l'ARS Hauts-de-France, région particulièrement concernée par cette pratique, a diffusé une information régionale auprès des professionnels de santé et des associations du champ de l'addictologie (Centres de Soins d'Accompagnement et

de Prévention en Addictologie (CSAPA), Consultations Jeunes Consommateurs (CJC), Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues (CAARUD)). L'ARS a sensibilisé les médecins libéraux et des établissements de santé, ainsi que les professionnels de structures sociales, éducatives et médico- sociales sur l'usage détourné du protoxyde d'azote.

Il est rappelé aux professionnels de santé et aux usagers de :

- Déclarer tout cas grave d'abus, de dépendance et d'usage détourné sur le site [signalementsante.gouv.fr](http://signalementsante.gouv.fr) ;
- Se rapprocher du Centre d'Addictovigilance (CEIP-A) de leur secteur géographique pour toute information complémentaire.

Pour lutter contre les conséquences sanitaires graves liées à l'usage détourné du protoxyde d'azote, l'ARS mobilise une enveloppe d'urgence de 200 000 euros à destination des collectivités et communes les plus touchées. Cela va permettre d'amplifier la lutte contre la consommation détournée du protoxyde d'azote et d'appuyer les plans d'action qui seront proposés par les élus<sup>79</sup>.

Des dispositifs d'aide anonymes et gratuits sont à disposition des usagers, de leur entourage et du public en général :

- Les Consultations Jeunes Consommateurs (CJC) proposent un service d'accueil, d'écoute, de conseil et d'orientation assuré par des professionnels des addictions, totalement gratuit et confidentiel.
- Drogue-info-service propose un dispositif d'aide à distance. Ce dispositif rappelle les conseils de réduction des risques. La consommation de protoxyde d'azote est totalement déconseillée compte tenu des risques. Cependant pour les usagers consommateurs ne souhaitant pas interrompre leurs pratiques, la diffusion de message de conseils de réduction des risques est souhaitable.
- Il est toujours préférable de s'abstenir, en tout cas de reporter la consommation quand le consommateur se sent fatigué, stressé, mal ou qu'il éprouve de l'appréhension. Il est également préférable de consommer avec des gens de confiance, dans un contexte rassurant.
- Ne pas inhaler le gaz directement en sortie de cartouche, de siphon ou de cracker (tube qui permet de percer les cartouches) afin d'éviter tout risque de gelures des lèvres, de la bouche, et des cordes vocales.

- Se protéger les mains pour tenir la cartouche ou le cracker lors de l'expulsion du gaz.
- Éloigner les cartouches de toute flamme (briquet, bougie, cigarette...). Le protoxyde d'azote favorise la combustion.
- Éviter de rester debout et préférer une position assise afin d'éviter tout risque de chutes et de traumatismes.
- Ne pas prendre le volant puisque le seuil de vigilance est abaissé.
- Ne pas multiplier les prises malgré la brièveté des effets.
- Ne pas inspirer et expirer en continu dans le ballon : risque de manque d'oxygène et d'asphyxie ou de perte de connaissance. Respirer de l'air entre les prises afin de toujours assurer un bon apport en oxygène.
- Préférer les cartouches alimentaires. Éviter les aérosols d'air sec et les bonbonnes vendues sur internet dont la composition est plus aléatoire.
- Ne pas utiliser de sac plastique ou de masque qui recouvrent le nez et la bouche pour inhaler le protoxyde d'azote (risque d'asphyxie).
- Éviter les mélanges (alcool, autres produits)<sup>37</sup>.

La direction générale de la santé a diffusé un message à l'ensemble des 17 agences régionales de santé (ARS) afin d'alerter sur ce mésusage et fournir des éléments d'information et de gestion pour mettre en place des actions de prévention, favoriser le diagnostic et la mise en place d'une prise en charge thérapeutique rapide et adaptée des usagers concernés, renforcer le signalement des cas ainsi que la diffusion de messages de vigilance aux usagers.

Par ailleurs, une expertise est actuellement menée, afin de déterminer les actions qui pourraient être mises en œuvre, au niveau national, comme au niveau européen, pour limiter l'utilisation de ces produits dans un usage détourné ; la possibilité de limiter les ventes en termes de volumes ou de classements spécifiques pouvant permettre d'encadrer l'accessibilité de ces produits sont notamment à l'étude<sup>78</sup>.

## 5. Législation

En France, en raison du mésusage croissant et en l'absence de réglementation concernant ce gaz, nombreuses sont les communes à avoir mis en place des arrêtés municipaux sur la base de l'article L. 2212-2 du code général des collectivités territoriales aux termes duquel ils se doivent d'assurer le bon ordre, la sûreté, la sécurité et la salubrité publiques.

Toutefois l'efficacité d'un arrêté est limitée car :

- Il est limité géographiquement. En effet, il ne fonctionne que sur la commune qui l'a mis en place, donc rien n'empêche les consommateurs d'en faire usage ailleurs et de s'approvisionner ailleurs.
- Chaque commune met en place son propre arrêté donc les interdictions ne sont pas uniformes entre les différentes communes. Certaines interdisent la vente aux mineurs comme à Lattes (département de l'Héraults) et d'autres ne les visent pas comme la commune de Palavas-les-Flots (département de l'Héraults).
- Il est plus fragile juridiquement car il peut être contesté auprès du tribunal administratif et n'importe quel citoyen peut demander au préfet de contrôler sa légalité<sup>80</sup>.

Le 16 janvier 2019, le député du Nord Monsieur Ugo Bernalicis a initié une proposition de loi à l'Assemblée nationale visant à encadrer la vente de protoxyde d'azote. Le député souhaitait interdire la vente du protoxyde d'azote aux mineurs et apposer 2 pictogrammes sur les boîtes pour rappeler l'interdiction aux mineurs et prévenir de la dangerosité. Le député souhaitait également renforcer les actions de prévention, par exemple dans les établissements scolaires<sup>81</sup>.

Le 5 avril 2019, huit sénateurs du Nord ont fait une autre proposition de loi au Sénat pour limiter l'usage dangereux du protoxyde d'azote. Ce texte a été déposé au Sénat en première lecture par Madame Valérie Létard, Monsieur Frédéric Marchand, Monsieur Olivier Henno, Monsieur Marc-Philippe Daubresse, Monsieur Jean-Pierre Decool, Monsieur Dany Wattebled, Monsieur Éric Bocquet et Madame Brigitte Lherbier<sup>82</sup>. Le texte est adopté à l'unanimité en première lecture (avec modification) par le Sénat le 11 décembre 2019 puis adopté par l'assemblée nationale le 25 mars

2021. La loi est adoptée définitivement par le Sénat le 25 mai 2021 et promulguée le 1<sup>er</sup> juin 2021. Elle paraît le 2 juin 2021 au journal officiel.

La loi 2021-695 vise à protéger les mineurs des usages dangereux du protoxyde d'azote. D'une part la vente dans les débits de boisson et de tabac est interdite aux majeurs. D'autre part, elle encadre également l'utilisation de protoxyde d'azote par les mineurs. En effet, la cession, l'offre, la vente de protoxyde d'azote est interdite aux mineurs de moins de 18 ans. Les distributeurs de protoxyde d'azote doivent s'assurer de l'âge de leurs clients avant toute vente. Dans cette loi, la vente ou la distribution de tout produit facilitant l'extraction du protoxyde d'azote à des fins récréative sont interdites. Par ailleurs, une mention indiquant la dangerosité de l'usage détourné du protoxyde d'azote devra être apposé sur chaque unité de conditionnement pour pouvoir être commercialisé. Cette obligation entrera en vigueur en juillet 2024 selon le décret 2023-1224 du 20 décembre 2023.

Cette loi prévoit des sanctions en cas d'infraction à cette interdiction, comme suit :

- Une amende pouvant aller jusqu'à 15 000 euros en cas de provocation d'un mineur à faire un usage détourné de protoxyde d'azote à visée psychoactive.
- Toute violation de ces interdictions est punie d'une amende pouvant aller jusqu'à 3 750 euros.

Cette loi prévoyait la possibilité de limiter la quantité maximale de protoxyde d'azote aux particuliers par arrêté conjoint des ministres chargés de la santé et de l'économie. Cet arrêté a été promulgué le 19 juillet 2023, signé par le ministre de l'Économie, des finances et de la souveraineté industrielle et numérique, Monsieur Bruno Le Maire, ainsi que le ministre de la Santé et de la prévention Monsieur François Braun. Les particuliers sont définis comme des personnes physiques agissant à des fins non commerciales, et les dispositions de l'arrêté ne s'appliquent pas aux ventes finales aux professionnels du secteur alimentaire ou de la restauration. La vente aux particuliers de protoxyde d'azote est limitée aux cartouches individuelles pesant 8,6 grammes au maximum et conditionnées dans une boîte ne contenant pas plus de 10 cartouches. Ces conditions s'appliquent à toutes les ventes réalisées en France, en point de vente physique ou en ligne. L'arrêté entrera en vigueur le 1<sup>er</sup> janvier 2024, et sa mise en œuvre sera supervisée par le directeur général de la santé<sup>83</sup>.

### **III. Evaluation d'addictovigilance et impacts sanitaires**

#### **1. Réseau d'addictovigilance : les acteurs**

L'addictovigilance a pour but de détecter, d'évaluer et de surveiller les cas d'abus, de pharmacodépendance et d'usages détournés de substances ayant un effet psychoactif (médicaments, plantes, produits chimiques...), exceptés l'alcool éthylique et le tabac. Le réseau d'addictovigilance français a été créé en 1990 et repose sur un réseau national de centres spécialisés en pharmacologie clinique et expérimentale et en toxicologie, les Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A). La France est le seul pays européen disposant d'un réseau spécifiquement dédié à l'addictovigilance.

##### **a. Les Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance- Addictovigilance (CEIP-A)**

Le réseau d'addictovigilance repose sur 13 CEIP-A localisés dans les services de pharmacologie des centres hospitaliers universitaires de Bordeaux, Caen, Clermont-Ferrand, Grenoble, Lille, Lyon, Marseille, Montpellier, Nancy, Nantes, Paris, Poitiers et Toulouse. Chaque CEIP-A a sous sa responsabilité une région dédiée.

Les CEIP-A sont sous la tutelle de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, anciennement Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, Afssaps).

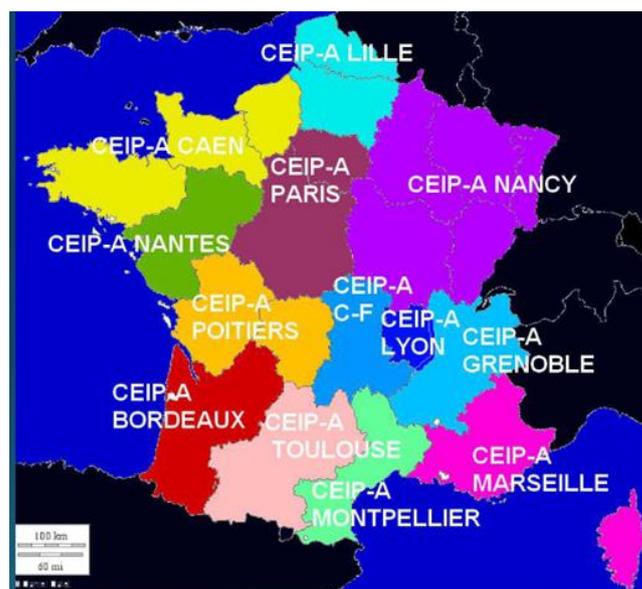


Figure n°23 : Réseau des CEIP-A (Image, Dr Reynald Leboisselier)

### **i. Missions des CEIP-A**

Ces différents centres ont pour mission d'identifier, de recueillir les cas ou signaux d'addictovigilance pour évaluer le potentiel d'abus et de pharmacodépendance des substances psychoactives, médicamenteuses ou non (hors tabac ou alcool)<sup>84</sup>. Ils évaluent leurs risques pour la santé publique.

Ces informations sont collectées depuis les déclarations ou NOTifications Spontanées (NotS) ou grâce à la réalisation d'enquêtes pharmaco-épidémiologiques au sein de différentes populations, la réalisation de recherches précliniques ou cliniques dédiées et la réalisation d'enquêtes d'addictovigilance.

Pour cela les centres travaillent avec différents partenaires constituant leur réseau. Il s'agit des professionnels de santé libéraux ou hospitaliers travaillant notamment dans le domaine de l'addictologie, les agences de santé (ANSM, Agences Régionales de Santé), les ordres, les services judiciaires, les partenaires de vigilances (toxicovigilance, pharmacovigilance), les toxicologues analyses et les structures de prise en charge des usagers comme les Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues (CAARUD) ou les Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA).

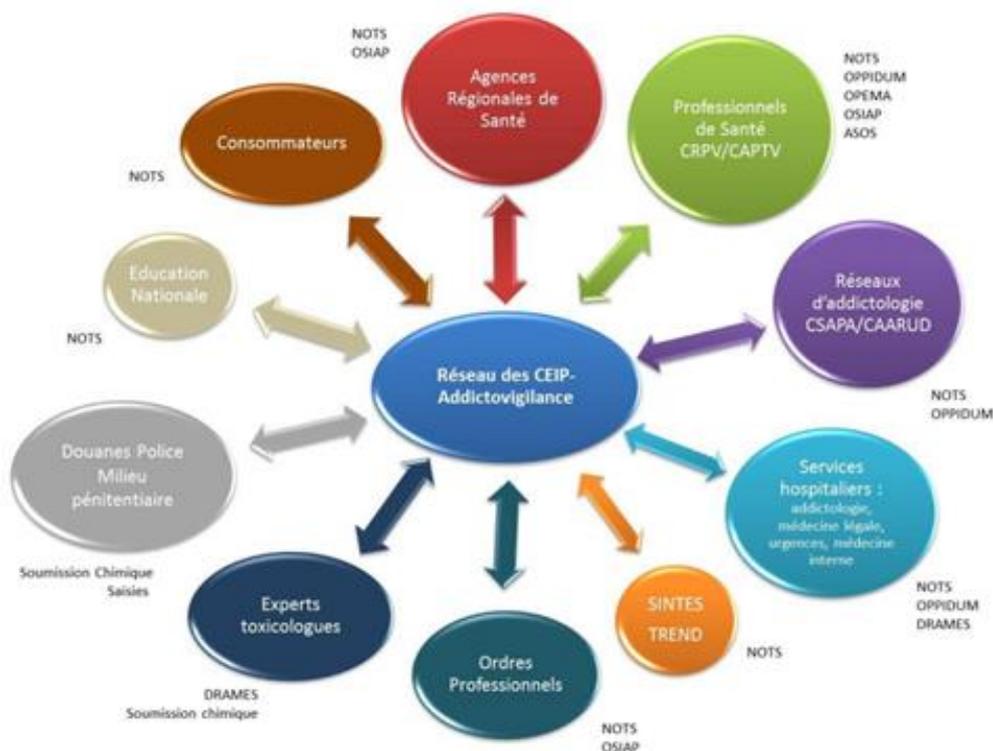


Figure n°24 : Les partenaires du réseau des CEIP-A<sup>85</sup>

Les CEIP-A ont également la mission d'informer les particuliers, les professionnels de santé, les autorités de santé concernant l'abus, la pharmacodépendance, leurs complications ou leur prise en charge.

## ***ii. Evaluation des CEIP-A***

L'évaluation du potentiel d'abus ou de pharmacodépendance des substances et de leurs risques est réalisée grâce à la synthèse des données collectées grâce à différents outils.

### ***1) NotS (NOTification Spontanée) et DIVAS (DIVers et Autres Signaux)***

Les professionnels de santé, les particuliers peuvent réaliser une déclaration d'addictovigilance, appelée NotS, auprès de leur CEIP-A régional, en cas d'abus d'une substance psychoactive (hors tabac, hors alcool), de pharmacodépendance, de mésusage ou de détournement à visée psychoactive de médicaments. Concernant les professionnels, selon le code de la santé publique, la déclaration est obligatoire, en cas de cas grave d'abus de pharmacodépendance ou d'usage détourné ([Article R5132-102](#)).

La gravité des cas est définie par l'hospitalisation, la mise en jeu du pronostic vital, l'invalidité/incapacité, le handicap ou le décès.

La notification peut être réalisée directement auprès du CEIP-A régional, *via* un formulaire mis à disposition en ligne sur le site de l'ANSM [annexe 3] ou sur le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère de la santé et de la prévention par les particuliers ou les professionnels de santé<sup>86</sup>.

Après réception, les données de la NotS sont analysées par les CEIP-A. afin de déterminer le potentiel d'abus des substances.

D'autres signaux sont collectés, les DIVAS (DIVers et Autres Signaux), lorsque l'information est significative, mais qu'il n'existe pas suffisamment de données pour constituer une notification ou que la personne, éventuellement concernée, n'est pas identifiable.

## **2) Enquêtes pharmaco-épidémiologiques des CEIP-A**

Divers outils ont été développés par le réseau d'addictovigilance, sous forme d'enquêtes pharmaco-épidémiologies pérennes, afin d'identifier et d'évaluer l'abus, la dépendance et le mésusage de substances psychoactives médicamenteuses ou non dans diverses populations. Pour la réalisation de ces enquêtes le réseau des CEIP-A sollicite les différents partenaires de son réseau avec qui il travaille (fig.24).

### **a) Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse (OPPIDUM)**

OPPIDUM est un dispositif de veille sanitaire sur les substances psychoactives et de pharmacosurveillance qui existe depuis environ 30 ans. Il repose sur une enquête annuelle réalisée en octobre par les Centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA), les Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de risques pour Usagers de Drogues (CAARUD), les unités de soins en milieu carcéral, les consultations jeunes consommateurs, les Équipes de Liaison et de Soins en Addictologie (ELSA), les services de consultations et/ou d'hospitalisation dans des structures impliquées dans la prise en charge des addictions (psychiatrie notamment) appartenant au réseau des CEIP-A.

Ce dispositif permet :

- D'obtenir des données actuelles et spécifiques sur les substances consommées ainsi que leur mode de consommation
- De connaître les usages des médicaments de substitution aux opiacés
- D'évaluer l'abus et la pharmacodépendance des substances psychoactives
- De mieux connaître les populations touchées et leur mode de consommations (CAARUD et milieu carcéral)
- De mettre en évidence les signaux et de mieux expliquer le phénomène complexe et multidimensionnel de l'abus<sup>87</sup>.

### **b) Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus Possible (OSIAP)**

Cette enquête nécessite la participation des pharmacies d'officine du réseau des CEIP-A qui, sur deux périodes de 4 semaines (mai et novembre), identifient et recueillent toutes les ordonnances suspectes auxquelles elles sont confrontées.

Les ordonnances suspectes sont des prescriptions qui ne correspondent pas à des critères réglementairement admis, c'est-à-dire :

- Des ordonnances fabriquées sur un ordinateur, volées chez un médecin, photocopiées...
- Des ordonnances qui ont subi une modification (ligne de prescription supplémentaire, modification de posologie...)
- Des prescriptions anormales mais ne correspondent pas aux deux situations précédentes.

Le recueil des données se fait *via* un bordereau comportant l'âge et le sexe du sujet présentant l'ordonnance (le nom et le prénom reste anonyme), l'identification du pharmacien, le nom et la posologie des médicaments figurants sur l'ordonnance ainsi que les critères de suspicions ; une copie de l'ordonnance est généralement transmise [annexe 11]. Les pharmacies du réseau peuvent également transmettre les ordonnances suspectes en dehors de ces deux périodes de la même façon<sup>88</sup>.

### **c) Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées (ASOS)**

Il s'agit d'une enquête annuelle menée sur une semaine auprès de 500 pharmacies d'officine tirées au sort concernant la prescription d'antalgiques stupéfiants (morphine, oxycodone, fentanyl...). Le but est d'avoir des informations sur la population traitée par ces antalgiques stupéfiants (âge, pathologie, sexe...) et les modalités de prescription, sur le respect des règles de prescriptions (ordonnance sécurisée, carré de sécurité rempli, posologie en toutes lettres, signature...) et suivre dans le temps l'évolution de ces données. Cette enquête est réalisée par le CEIP-A de Bordeaux<sup>89</sup>.

#### **d) Décès Relatifs à l'Abus de Médicaments Et de Substances (DRAMÉS)**

Cette enquête a lieu toute l'année et a pour objectif de recueillir tous les cas de décès relatifs à l'abus de substances psychoactives ou médicaments, d'identifier ces substances, d'évaluer leur responsabilité dans la survenue du décès et d'en connaître le nombre survenu en France. Tous les décès répondant à la définition de l'Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies (OEDT) sont pris en compte, c'est-à-dire tous les décès engendrés directement ou indirectement par la drogue :

- Psychose engendrée par la drogue,
- Pharmacodépendance,
- Toxicomanie sans dépendance,
- Empoisonnement accidentel causé par la prise d'opiacés, de cocaïne, de stimulants, de cannabis ou d'hallucinogènes.
- Décès associés aux traitements de substitution aux opiacés.

Ces données sont notifiées, dans un contexte de recherche de la cause de la mort, par des toxicologues analystes volontaires, des médecins légistes et des experts judiciaires qui transmettent les données à leur CEIP-A local ou à l'ANSM qui retransmet les données au CEIP-A de Grenoble<sup>90</sup>.

#### **e) Soumissions chimiques**

Cette enquête nationale a été mise en place en 2003 par l'ANSM afin d'identifier les substances utilisées, les contextes d'agressions et les modes opératoires des agresseurs dans les cas de soumissions et de vulnérabilité chimiques, afin de proposer des messages de prévention adaptés aux professionnels de santé ainsi qu'au grand public<sup>91</sup>. La soumission chimique est définie par toute administration à des fins criminelles (viols, actes de pédophilie) ou délictuelles (violences, vols) de substances psychoactives à l'insu de la victime ou sous la menace. La vulnérabilité chimique désigne un état de fragilité induit par la consommation volontaire de substances psychoactives (alcool, drogues, médicaments...) qui rend la personne vulnérable à un acte délictuel ou criminel.

Pour être inclus dans l'étude, il faut obligatoirement :

- Une victime identifiée ;
- Un contexte d'agression ou de tentative d'agression ;
- Les données de l'examen clinique ;
- Les résultats des analyses toxicologiques issus de prélèvements réalisés dans des délais acceptables permettant l'identification de la ou des substances psychoactives administrées.

Ces données sont issues des déclarations des médecins légistes, toxicologues analystes travaillant dans des laboratoires de référence et équipés d'un matériel adapté à la détection des diverses substances psychoactives licites ou illicites.

### ***f) Décès Toxiques par Antalgiques (DTA)***

Cette enquête, réalisée par des experts toxicologues analystes, a été mise en place en 2013 afin de recueillir les cas de décès liés à l'usage de médicaments antalgiques (paracétamol, tramadol, aspirine, morphine...). Ces spécialistes notifient, sur une année, les cas de décès auprès du CEIP-A responsable ainsi qu'au Pôle Stupéfiants et Psychotropes de l'ANSM. L'objectif de cette étude est d'identifier les médicaments impliqués, d'évaluer leur risque et de voir l'évolution du nombre de décès<sup>92</sup>.

### ***3) Enquêtes et travaux d'addictovigilance des CEIP-A***

Afin de déterminer le potentiel d'abus ou de pharmacodépendance de substances, les CEIP-A peuvent entreprendre des travaux de recherche précliniques ou cliniques, des enquêtes dédiées dans différentes populations pour répondre aux hypothèses soulevées par des cas.

Par ailleurs en cas de signal de pharmacodépendance, de détournement ou d'abus d'une substance, une enquête nationale d'addictovigilance est réalisée par un CEIP-A rapporteur, qui analyse les données scientifiques, les données des NotS et les enquêtes pharmaco-épidémiologiques des CEIP-A, les données de la littérature et des travaux réalisés par les CEIP-A afin de déterminer le potentiel d'abus de la substance et ses risques pour la santé publique.

Les résultats de ces travaux et enquêtes sont présentés au Comité Scientifique Permanent Psychotropes, Stupéfiants et Addictions de l'ANSM (CSPPSA) qui pourra rendre un avis auprès du directeur général de l'ANSM qui prendra les décisions nécessaires le cas échéant.

Par ailleurs les substances ayant un potentiel d'abus ou de pharmacodépendance avéré sont surveillées dans le cadre d'enquête nationale d'addictovigilance à un rythme adapté aux signaux.

### ***iii. Information***

Les CEIP-A ont également la mission d'informer les particuliers, les professionnels de santé, concernant l'abus, la pharmacodépendance, leurs complications ou leur prise en charge *via* la réponse aux questions, la diffusion de bulletins d'addictovigilance, la publications, l'enseignement...

Le réseau des CEIP-A informe les autorités de santé (ARS, ANSM) concernant les risques d'abus ou de pharmacodépendance des substances et présentent les résultats de leurs travaux d'évaluation à l'ANSM, permettant ainsi aux autorités de santé de prendre toute mesure adaptée pour préserver la santé publique.

En cas de danger grave et imminent pour la santé publique, détecté par un CEIP-A, une alerte est transmise au réseau des CEIP-A, à l'ANSM ou à l'ARS.

## **b. Les autres acteurs d'addictovigilance**

### ***i. L'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments (ANSM)***

L'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments (ANSM) surveille les produits de santé disponibles sur le marché, elle promeut notamment le bon usage des médicaments et en surveille le rapport bénéfices/risques. L'ANSM est responsable de 7 vigilances dont la pharmacovigilance et l'addictovigilance.

Sur le plan national, elle assure la mise en œuvre du dispositif d'évaluation de la pharmacodépendance en coordonnant l'action des CEIP-A. Elle surveille et évalue

l'abus et la pharmacodépendance des substances en collaboration avec les CEIP-A et un comité d'expert au sein du CSPPSA grâce aux données des enquêtes nationales d'addictovigilance. En cas de danger pour la santé publique, le directeur général de l'ANSM prend, après avis du CSPPSA, des décisions réglementaires nécessaires (inscription sur la liste des stupéfiants ou psychotropes, modifications des conditions de prescription et de délivrance, informations aux professionnels de santé, poursuite de la surveillance ...).

L'ANSM participe également à la politique de prévention et de réduction des risques *via* l'évaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments substitutifs des pharmacodépendances majeures aux opiacés. Elle travaille en collaboration avec la Direction Générale de la Santé (DGS) sur l'amélioration des cadres de prescriptions des médicaments psychoactifs. Cela permet d'adapter l'offre de soins aux toxicomanes de manière optimisée mais également de réduire les risques d'abus et d'usages détourné. Enfin, l'ANSM a mis en place 4 types de mesures réglementaires afin de préserver la santé publique dans le domaine de la lutte contre la pharmacodépendance ou l'abus *via* :

- Le classement des substances psychoactives comme stupéfiants ou psychotrope.
- La réglementation des conditions de prescriptions et de délivrance des spécialités dites stupéfiantes ou soumis à la réglementation des stupéfiants. La durée de prescription ainsi que le fractionnement des délivrances de ces médicaments peuvent être modifiés par le ministre de la Santé après avis du Directeur Général de l'ANSM.
- La réduction de la durée de prescription de médicaments contenant des substances psychotropes ou susceptibles d'être utilisées pour leurs effets psychoactifs mais relevant des listes I ou II comme les anxiolytiques et les hypnotiques. Pour des raisons de santé publique, les durées de prescription peuvent être réduite par arrêté ministériel pris sur proposition du Directeur Général de l'ANSM.
- La détermination des doses d'exonération des médicaments, des produits stupéfiants ou psychotropes susceptibles d'être utilisés pour leur effet psychoactif<sup>93</sup>.

Par ailleurs l'ANSM collabore avec les interlocuteurs en addictologie ou en santé comme l'OFDT, la DGS, la MILDECA autour de l'abus et la dépendance. Au plan international elle échange avec l'EMA, l'OMS, l'ONU.

## ***ii. La Direction Générale de la Santé (DGS)***

La Direction Générale de la Santé (DGS) est une sous-direction du ministère des Solidarités et de la Santé, elle a en charge 3 grandes missions :

- Améliorer l'état de santé général de la population et diminuer la morbidité et la mortalité.
- Protéger les personnes des menaces pesant sur leur santé, en assurant la gestion des risques sanitaires ainsi que celle des alertes et urgences sanitaires et la préparation aux menaces exceptionnelles.
- Contribuer à la qualité et à la sécurité du système de santé ainsi qu'un égal accès à ce système.

C'est elle qui élabore la politique en matière de santé publique concernant les pratiques addictives, avec ou sans substances (jeux d'argent, écrans, tabac, cannabis, alcool et autres drogues...). Elle organise les politiques de prévention et s'assure de leur déclinaison régionale, *via* l'action des ARS. Elle est également chargée, *via* le financement des structures médico-sociales en l'addictologie, de s'assurer de leur déploiement dans tout le territoire pour assurer un accès à tous les usagers, tout en veillant à ce que leurs actions réduisent les inégalités sociales et territoriales de santé. Elle s'appuie sur l'expertise de Santé Publique France pour conduire des campagnes de marketing social, développer des méthodologies d'intervention et conduire des évaluations.

Elle travaille en étroite collaboration avec la MILDECA dans la mise en place du plan national de mobilisation contre les conduites addictives 2023-2027<sup>94</sup>.

### **iii. Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues Et les Conduites Addictives (MILDECA)**

Cette mission a été créée en 1982. Elle coordonne l'action du gouvernement dans sa lutte contre les drogues et les conduites addictives via l'élaboration de plans gouvernementaux et en veillant à leur mise en pratique. Ses missions concernent les substances licites comme l'alcool ou le tabac, les drogues illicites (cocaïne, cannabis...) ou les addictions sans produits (écrans, jeux d'argents...). Elle joue un rôle :

- Dans la prévention des addictions ;
- Elle favorise l'accompagnement et l'accès aux soins ;
- Elle réduit les risques et les dommages ;
- Elle lutte contre le trafic et assure l'application de la loi ;
- Elle diffuse les connaissances scientifiques.

Elle gère le fond de concours « drogues » qui est alimenté par le produit des avoirs criminels. Elle prive ainsi les trafiquants de leur revenu et de leur patrimoine et elle utilise les fonds pour permettre l'achat de matériels nécessaires dans la lutte contre les trafics mais également pour faire de la prévention. Elle finance, par exemple, l'observatoire des drogues et des toxicomanies (OFDT) qui observe les habitudes de consommation de certains produits.

Enfin, la MILDECA s'appuie sur les préfetures et les collectivités pour relayer ses actions dans les territoires tout en finançant à l'international des actions de coopération et de lutte contre le trafic<sup>95</sup>.

### **iv. L'Observatoire français des drogues et des tendances addictives (OFDT)**

Ce groupement d'intérêt public, créé en 1993, a pour objectif d'apporter une vision d'ensemble sur les phénomènes d'usages de drogues licites et illicites ainsi que sur les conduites addictives (notamment les jeux d'argent et de hasard) auprès des professionnels de santé ainsi qu'au grand public. Il réalise une veille et des enquêtes en population afin de surveiller les produits, leurs usages, leurs évolutions ainsi que

leurs complications sanitaires. L'OFDT contribue à la collecte des données en France pour l'Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies (OEDT).

v. **L'Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies (OEDT)**

Fondée en 1993, l'Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies a pour mission de surveiller l'usage de produits psychoactifs et les conduites addictives afin de fournir des informations réelles et fiables aux États membres de l'Union Européenne. Ces données ont pour objectif de servir à l'élaboration d'outils qui serviront aux États membres dans leur politique de lutte contre la drogue<sup>96</sup>.

vi. **Organisation Mondiale de la Santé (OMS)**

Fondée en 1948, l'Organisation Mondiale de la Santé est l'acteur numéro un en santé publique à l'international. Elle coordonne et dirige la santé publique ainsi que les activités sanitaires dans le monde *via* la diffusion d'informations et de conseils objectifs et fiables basés sur des publications. Grâce à son comité d'experts sur la pharmacodépendance, l'OMS évalue l'abus, la dépendance et les impacts sanitaires de l'usage de substances psychoactives afin d'évaluer leur potentiel abus. Une fois ces substances examinées, l'OMS peut décider de recommander ou non l'inscription de ces substances au tableau des stupéfiants à des fins de contrôle international auprès de la Commission des Stupéfiants<sup>97</sup>.

## **2. Sur le terrain, enquête d'addictovigilance**

### **a. Alerte du réseau des CEIP-A**

Une alerte est lancée le 5 novembre 2019 par l'Association Française des Centres d'Addictovigilance à la suite d'une augmentation inquiétante de complications sanitaires graves, particulièrement des atteintes neurologiques sévères, liées à la croissance de l'usage récréatif du protoxyde d'azote en tant que « gaz hilarant ». En effet, dans la région des Hauts-de-France, 8 cas d'atteintes neurologiques graves ont été signalées par le CEIP-A de Lille depuis le début de l'année 2019. L'importance du phénomène est surtout visible dans les grandes villes où de nombreuses cartouches

pour siphon à chantilly sont retrouvées sur la voie publique. Au vu de l'ampleur du phénomène, l'alerte vise à sensibiliser en premier lieu tous les professionnels de santé (infirmiers et médecins scolaires, médecins généralistes, professionnels des urgences, services de neurologie...), les centres de prise en charge des usagers ainsi que le grand public<sup>98</sup>.

## **b. Résultats de l'enquête nationale d'addictovigilance**

En fin 2017, le cas d'un jeune homme atteint d'une myélite cervicale aiguë à la suite d'une consommation de protoxyde d'azote non médicinal, initialement récréative puis quotidienne, a été signalé au réseau des CEIP-A. Ce cas a été présenté comme cas marquant au comité technique des CEIP-A en janvier, et le Centre d'Appui aux Situations d'Urgence, aux Alertes sanitaires et à la gestion des Risques (CASAR) de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) l'a considéré signal prioritaire et a ouvert une enquête nationale d'addictovigilance. A ce jour cinq rapports d'addictovigilance consacrés au protoxyde d'azote non médicinal ont été réalisés.

Les données exploitées ci-dessous sont issues des données publiques disponibles.

### **i. Méthodologie**

Pour réaliser cette enquête, le CEIP-A rapporteur de l'enquête nationale d'addictovigilance sur le protoxyde d'azote non médicinal a utilisé l'ensemble des notifications spontanées (NotS) faites par les professionnels de santé ainsi que l'ensemble des divers autres signaux (DIVAS). Les données des enquêtes pharmaco-épidémiologiques des CEIP-A ont également été utilisées (OPPIDUM, DRAMES, Soumissions Chimiques). Les cas des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et des laboratoires pharmaceutiques ont été exploités, *via* la base nationale de pharmacovigilance et d'addictovigilance. Cette base nationale permet également d'avoir accès aux cas avec un effet indésirable à type d'abus ou de dépendance, de mésusage, de surdosage intentionnel ou une situation d'utilisation prolongée. Toutes les données bibliographiques de cas publiés sur Pub Med, Cochrane ainsi que sur Google Scholar ont également été utilisées. L'intégralité des données rapportant une suspicion de trafic, de falsification d'ordonnance, de contrefaçons ainsi que de ventes inhabituelles ont été recueillies et sélectionnés par les CEIP-A.

Concernant la gravité des cas, les critères de pharmacovigilance ont été retenus, comme l'hospitalisation/prolongation d'hospitalisation, la mise en jeu du pronostic vital, le décès, l'incapacité/invalidité, l'anomalie congénitale, toute autre situation médicale grave et notamment, toute situation d'utilisation quotidienne ou de doses élevées ( $\geq$  20 cartouches (ou équivalent en bouteille) par occasion ou par jour).

## ***ii. Résultats des différentes périodes d'enquêtes***

Les premiers signalements d'addictovigilance concernant le protoxyde d'azote non médicinal ont été signalés dans l'enquête nationale d'addictovigilance portant sur le sur le MEOPA, protoxyde d'azote à usage médicinal, lors des enquêtes de 2013 et 2016. Les présentations et statuts réglementaires de ces substances mésusées étant très différents, il a été décidé de consacrer une enquête nationale d'addictovigilance spécifique au mésusage de protoxyde d'azote non médicinal.

Un tout premier bilan d'addictovigilance consacré au mésusage de protoxyde d'azote non médicinal, a donc été réalisé sur la période d'août 2016 à décembre 2017. Onze notifications de dépendance et/ou de conséquences somatiques neurologiques, cardiaques et psychiatriques étaient rapportées. Ce bilan mettait surtout en évidence l'existence de troubles de l'usage dans un contexte récréatif et festif par de jeunes usagers et soulignait le paradoxe réglementaire du protoxyde d'azote, avec un accès libre au protoxyde d'azote non médicinal et une réglementation stricte, du fait des risques associés, du protoxyde d'azote à usage médicinal<sup>7</sup>.

Le bilan de l'enquête nationale d'addictovigilance réalisée sur la période de janvier 2018 à décembre 2019 mettait en évidence une augmentation du nombre de signalements, 60 ayant été rapportés : 47 NotS et 13 DIVAS (*fig.25*)<sup>99</sup>. Aucun cas de mésusage de protoxyde d'azote médicinal n'était rapporté par les laboratoires. Les DIVAS signalaient des situations d'usages divers (chez des mineurs, étudiants, en établissements de nuits...).

Les conditionnements utilisés étaient majoritairement des cartouches, celles-ci étant d'accès facile en magasins, en épiceries nocturnes ou sur internet. Cependant, les bonbonnes signalées sur Internet, commençaient à être également signalées dans les notifications. Les effets recherchés étaient majoritairement l'euphorie. Les quantités consommées variaient considérablement, allant de quelques cartouches par occasion

à quelques centaines par jour, ainsi que les fréquences de consommation. Un usage quotidien était rapporté dans 18 cas. Quand les consommations associées étaient précisées, dans la majorité des cas il s'agissait d'alcool occasionnel et de cannabis.

Les sujets étaient jeunes, de 14 à 34 ans, avec un âge moyen de 22,5 ans, et majoritairement masculins (61%). Les mineurs étaient rares, au nombre de 4.

Les premières complications étaient représentées par les troubles de l'usage avec un abus, une pharmacodépendance et/ou un usage quotidien et/ou la consommation de doses élevées dans 87 % des cas (n=41).

Les complications neurologiques touchaient 60 % des sujets (n=28). La majorité de ces complications étaient des atteintes neurologiques centrales ou périphériques. Les autres complications somatiques étaient psychiatriques dans 7 cas (angoisses/anxiété, troubles du comportement, agitation et/ou délire), cardiaques dans 7 cas (tachycardie, douleur thoracique notamment) et digestifs (vomissements, douleurs abdominales, brûlures gastriques, diarrhées...).

Les données provenant de la veille Internet mettent en évidence un intérêt croissant pour cette substance, il a été observé l'utilisation de protoxyde d'azote sous forme de bonbonnes, ainsi que l'émergence de services de livraison à domicile. Au total sur les 47 cas rapportés, 37 sont considérés comme graves. Le rapporteur proposait la poursuite de l'enquête en complétant les données par celles des Centres Antipoison-Toxicovigilance (CAP-TV) ; de réaliser une note d'information auprès des professionnels de santé et du grand public ; de restreindre l'accès par la mise en place de mesures réglementaires.

Au vu des complications et de la grande disponibilité du protoxyde d'azote, une proposition de loi visant à protéger les mineurs de ce mésusage était d'ailleurs envisagée en 2019.

L'enquête nationale des CEIP-A portant sur l'année 2020 rapportait une augmentation significative des signalements avec 120 NotS et 134 DIVAS (*fig.25*), soit un triplement du nombre de notifications et un quintuplement du nombre total de signalements par rapport à 2019<sup>7</sup>. Le nombre de cas graves était également en augmentation en valeur absolue, passant de 37 cas sur deux ans dans le rapport 2018-2019 à 82 cas sur l'année 2020. L'âge moyen des usagers était stable, cependant, la proportion de mineurs augmentait passant de 8,5% dans la période 2018-2019 à 13,4% en 2020. Les doses consommées restaient variables mais des consommations massives à partir de bonbonnes ou de tanks étaient maintenant signalées avec des

consommations pouvant atteindre 15 bonbonnes par occasion (équivalant à 1200 cartouches). Par ailleurs il existait une modification des effets recherchés déclarés avec des effets de "défonce" rapportés.

Les complications signalées dans les précédents rapports persistaient à des niveaux élevés. Les troubles de l'usage et/ou les consommations à doses élevées et/ou quotidiennes étaient en effet présents dans 72% des cas et les complications neurologiques dans 69 % des cas. Cependant, les manifestations psychiatriques étaient en hausse avec 35 % des cas en 2020 versus 15 % en 2018-2019. De nouveaux risques étaient repérés avec des accidents de la voie publique associés à la consommation de protoxyde d'azote, ainsi que des prises de risques, rapportées dans les DIVAS et sur internet.

Au vu de ces données, le rapporteur recommandait notamment de renforcer les actions de prévention et de sensibilisation auprès des jeunes, de renforcer la réglementation et les sanctions envers les vendeurs de protoxyde d'azote non médicinal et de développer des actions de prise en charge des personnes présentant des troubles liés à sa consommation.

Législativement désarmés, de nombreux maires ont tenté *via* des arrêtés municipaux de restreindre le mésusage sur leur commune.

En 2021, 472 signalements ont été rapportés au réseau des CEIP-A avec 358 NotS et 114 DIVAS, soit trois fois plus qu'en 2020<sup>100</sup>. Les DIVAS rapportaient des informations concernant l'augmentation de la taille des conditionnements utilisés notamment. Le protoxyde d'azote consommé était, en effet, majoritairement sous forme de bonbonnes de gaz non médical (72%), voire de tanks. Les troubles de l'usage étaient encore en augmentation (90% versus 72% en 2020) et les complications neurologiques touchaient un grand nombre d'utilisateurs avec 271 cas, et notamment les sujets féminins qui présentaient plus d'atteintes neurologiques qu'auparavant (41,9% en 2021 contre 28,9% en 2020), qui n'est pas en rapport avec l'augmentation du nombre de sujets féminins dans l'enquête. A côté de ces complications classiques, des thromboses étaient apparues, concernant 8 sujets. D'autres troubles étaient rapportés comme les engelures graves, des chutes et des accidents de la voie publique. Des cas d'automédication en vitamine B12 étaient observés, montrant une amélioration de la connaissance des risques liés à une consommation de protoxyde d'azote, mais étant à risques en cas de poursuite des consommations, la vitamine B12 étant alors inactivée. Dans 14% des cas, il existait un refus de prise en charge. Les cas graves

étaient représentés 74% des cas, le nombre en valeur absolue ayant été multiplié par 3,2 (265 versus 82 en 2020).

Au niveau réglementaire, la proposition de loi tendant à protéger les mineurs, votée en décembre 2019 au Sénat, était adoptée à l'Assemblée Nationale en mars 2021, votée au sénat et parue au Journal Officiel le 2 juin 2021 (loi n°2021-695). L'analyse de ces données ne permettait pas encore de mesurer l'impact de la nouvelle loi. Le rapporteur préconisait de réaliser une fiche d'aide à la prise en charge des patients qui serait diffusée sur le site de l'ANSM.

L'ANSM et le CSPPSA décidait de la poursuite de la surveillance du mésusage et reconduire l'enquête nationale d'addictovigilance en 2022.

Pour finir, les données de l'enquête nationale d'addictovigilance du protoxyde d'azote de 2022 montraient une stabilisation du nombre de cas déclarés par rapport à 2021 avec 351 Nots et 40 DIVAS<sup>101</sup>. Si certaines données comme le profil des usagers, la variabilité des consommations, la consommation majoritaire des conditionnements de grande taille (3/4 des cas), le type de complications (troubles de l'usage, complications neurologiques) étaient identiques aux précédents rapports, certaines différences étaient notables. Une diminution du nombre de mineurs (moins d'un sujet sur dix) était constatée. Les consommations hors du cadre festif étaient plus importantes (4 cas sur 10), avec des effets recherchés négatifs plus importants et de modes consommation qui devenaient quotidiens dans 62,3% des cas contre 52,4% en 2021. Par ailleurs il existait un refus de prise en charge ou une récurrence rapportée dans 1/10 cas. Le signal de thromboses était confirmé (thrombose périphérique/cérébrale, embolie pulmonaire, infarctus cérébral). Enfin une augmentation du nombre de cas graves (83,5% contre 78,1%) était mise en évidence.

L'ANSM et le CSPPSA décidait de poursuivre la surveillance annuelle d'addictovigilance, de l'information des professionnels et des usagers et notamment de l'existence de troubles addictifs. Le rapporteur avait, quant à lui, proposé d'évaluer la possibilité de remplacer le protoxyde d'azote en tant qu'additif alimentaire par un autre gaz dénué d'effets psychoactifs.

L'évolution des signalements rapportés aux CEIP-A depuis 2012 concernant le protoxyde d'azote peut être représentée par l'histogramme suivant :

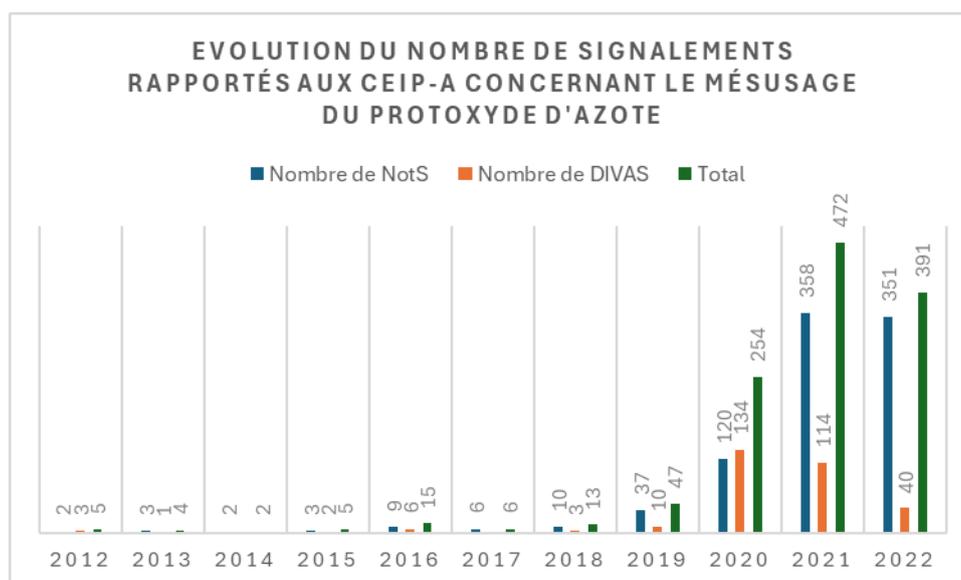


Figure n°25 : Histogramme de l'évolution du nombre de signalements rapportés aux CEIP-A concernant le mésusage du protoxyde d'azote non médicinal (E.Legrand)

### **iii. Conclusions de l'enquête**

Le nombre de cas rapportés au réseau des CEIP-A, lié au mésusage du protoxyde d'azote non médicinal, a été multiplié par 10 entre 2019 et 2021 (*fig.25*) avec de plus en plus de cas graves rapportés. Ces données ont permis d'établir le profil des consommateurs : de jeunes adultes âgés en moyenne de 22 ans. La proportion des sujets féminins a nettement augmenté depuis 2019 (42,5% en 2021 *versus* 31,6% en 2020) ; le profil d'utilisateur qui était plutôt masculin au début tend ainsi à être mixte. Depuis 2019, la consommation du protoxyde d'azote est restée très peu associée à d'autres substances (hors tabac, cannabis et alcool), cependant les formes consommées ont évolué rapidement avec au départ un usage majoritaire de cartouches (77% en 2020) qui ont ensuite été remplacées par les bonbonnes (72% en 2021). Les effets recherchés ont évolué au cours du temps. Au début la consommation avait lieu dans un cadre festif entre amis avec la recherche d'une euphorie, d'un « fou-rire » mais les nouveaux effets recherchés sont inquiétants avec la recherche d'un effet anxiolytique, une envie de « défoncer » ou « d'oublier » avec une consommation hors cadre festif tendant à devenir quotidienne et massive. Les différentes enquêtes réalisées montrent qu'une consommation de protoxyde d'azote entraîne des troubles de l'usage dans près de 90% des cas pouvant aller jusqu'à la pharmacodépendance,

avec des consommations quotidiennes (62,3% des cas en 2022) et/ou des doses élevées (24 bouteilles/jour et 48 par occasion dans les données de 2021). Ces troubles de l'usage nécessiteraient une prise en charge et la mise en place d'un suivi addictologique pour pouvoir aider les usagers à arrêter la consommation. En dehors de ces troubles de l'usage, les complications les plus rapportées depuis 2019 sont toujours les mêmes : les troubles neurologiques dans 80% des cas avec des atteintes centrales (scléroses combinées de la moelle) et périphériques (neuropathies), suivi par les troubles psychiatriques (anxiété, psychose, trouble de l'humeur et du comportement) et les troubles cardiovasculaires avec des complications graves liées à des thromboses. Ces troubles nécessitent des prises en charge multidisciplinaire (rééducation et des soins addictologiques). Face à ces risques, certains consommateurs s'automédiquent en vitamine B12 mais cette supplémentation reste inefficace sans l'arrêt total de la consommation de protoxyde d'azote.

Les données de 2022 montrent une stabilisation de la situation par rapport à 2021, la loi du 1<sup>er</sup> juin 2021 tendant à prévenir les usages du protoxyde d'azote notamment chez les mineurs pourrait avoir permis de stabiliser la situation pour le moment. Les données de l'enquête des CEIP-A de 2023, qui n'ont pas encore été publiées, pourront permettre d'analyser la situation et voir si cette stabilisation se poursuit dans le temps.

### **3. Actions des différents acteurs de l'addictovigilance**

#### **a. Actions des CEIP-A**

Le réseau des Centres d'Addictovigilance a alerté à deux reprises au cours des 3 dernières années sur l'aggravation de la problématique « protoxyde d'azote » *via* deux communiqués : l'un le 5 novembre 2019 et l'autre le 23 juin 2022. En plus de ces deux communiqués, un bulletin de l'association des centres d'addictovigilance sur le protoxyde d'azote a été publié en février 2019. Ce bulletin n°9, rédigé par le CEIP-A de Nantes et de Lille *via* les données récoltées par le réseau d'addictovigilance, faisait le point sur cet usage récréatif inquiétant des cartouches pour siphon à chantilly et sur les conséquences pour la santé des utilisateurs afin d'en informer les professionnels de santé et le grand public. Cinq rapports complets d'expertise sur le protoxyde d'azote ont été présentés à l'ANSM et au CSPPSA. Le bulletin n°19, rédigé par le CEIP-A de Nantes et publié en décembre 2022, résume la situation du mésusage du protoxyde

d'azote et fait le point sur la situation en France à partir de l'ensemble des données récoltées ces dernières années. Ce bulletin insiste sur la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire des patients et sur l'importance de l'arrêt de la consommation de protoxyde pour enrayer ses effets toxiques.

### **b. ANSM et ANSES**

A côté des données d'addictovigilance collectées par le réseau des CEIP-A, les 8 centres antipoison ont aussi collectés des données de toxicovigilance sous l'égide de l'ANSES, ont été également présentés aux autorités de santé et à l'ANSM. Les données, non présentées ici, sont concordantes et corroborent les données sanitaires inquiétantes.

Plusieurs points d'informations réalisés par l'ANSM et l'ANSES ont été publiés depuis 2019, publiés sur le site de l'ANSM afin d'alerter sur le mésusage et les intoxications au protoxyde d'azote<sup>102-104</sup>.

Le 16 novembre 2021, l'ANSM et l'ANSES publie un point d'information à destination des professionnels de santé sur le protoxyde d'azote et « des intoxications en hausse ». Y sont détaillé les risques encourus par les consommateurs, les données de vigilance produites par le réseau de toxicovigilance des centres antipoison et d'addictovigilance des CEIP-A, ainsi que les recommandations en cas d'intoxication. L'ANSM publie en janvier 2023, un document d'aide au diagnostic et à la prise en charge d'une intoxication au protoxyde d'azote à l'attention des professionnels de santé et rappelle les chiffres clés de 2021 [annexe 7].

### **c. DGS et MILDECA**

La Direction Générale de la Santé en collaboration avec la Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues et les Conduites Addictives ainsi que l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies publient un communiqué de presse sur le protoxyde d'azote le 19 novembre 2019 sur « L'augmentation des cas graves en lien avec l'usage détourné de protoxyde d'azote (« gaz hilarant ») : les autorités sanitaires alertent sur les dangers de cette pratique ». L'ANSES et l'ANSM en partenariat avec la MILDECA et la DGS publient le 9 juillet 2020 un communiqué de presse sur « De nouveaux chiffres sur l'usage détourné de protoxyde d'azote (« gaz hilarant ») pour éclairer les autorités sanitaires »<sup>78</sup>.

Afin de sensibiliser et d'informer, plusieurs supports de communications sont mis à disposition sur le site de la MILDECA. Des vignettes diffusables [Annexe 9] sur les réseaux sociaux et des affiches à imprimer sont disponibles. Ces messages sont également régulièrement publiés par la MILDECA sur Twitter, Facebook ou encore LinkedIn.

#### **d. ARS Hauts-de-France et URPS**

Dès mai 2019, l'ARS Hauts-de-France, qui est particulièrement concernée par cette pratique, a diffusé en collaboration avec le CEIP-A des Hauts-de-France, une information régionale sur l'usage détourné du protoxyde d'azote et ses conséquences auprès des professionnels de santé, des médecins libéraux et des établissements de santé, des professionnels des structures sociales, éducatives et médico-sociales ainsi que les associations du champ de l'addictologie (Centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA), Consultations Jeunes Consommateurs (CJC), Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues (CAARUD)).

Il est d'ailleurs demandé aux professionnels de santé de :

- Déclarer tout cas grave d'abus, de dépendance et d'usage détourné sur le site [signalement-sante.gouv.fr](http://signalement-sante.gouv.fr) ;
- Se rapprocher du Centre d'Addictovigilance (CEIP-A) de leur secteur pour toute information.

Cette sensibilisation a été renouvelée en décembre 2020.

Dès 2019, afin de lutter contre les conséquences sanitaires graves liées à l'usage détourné du protoxyde d'azote, l'ARS Hauts-de-France s'est mobilisée aux côtés des collectivités, des professionnels de santé et des services de l'Etat. Une enveloppe d'urgence de 200 000 euros à destination des collectivités et communes les plus touchées a été débloquée afin d'appuyer les plans d'information et d'actions de lutte contre la consommation détournée du protoxyde d'azote.

Des dispositifs d'aide anonymes et gratuits ont été mis à disposition des usagers, de leur entourage et du public en général :

- Les Consultations Jeunes Consommateurs (CJC) proposent un service d'accueil, d'écoute, de conseil et d'orientation assuré par des professionnels des addictions, totalement gratuit et confidentiel.
- Drogue-Info-Service propose un dispositif d'aide à distance. Ce dispositif rappelle les conseils de réduction des risques.

L'URPS Hauts-de-France veut donner un rôle de prévention aux pharmaciens d'officine dans la lutte contre le mésusage du protoxyde d'azote, ainsi un flyer à destination des patients est mis à disposition dans les officines depuis janvier 2020 [Annexe 8].

#### **IV. Conclusion**

L'usage récréatif du protoxyde d'azote pour ses effets euphorisant existe depuis le XIX<sup>ème</sup> où il était inhalé lors de spectacle de foire. Ce mésusage est donc apparu il y a bien longtemps et a toujours existé, à des niveaux ne mettant cependant pas en danger la santé publique. Depuis 2017, son usage détourné a émergé et pris de l'ampleur en population générale avec une évolution des consommations sortant du contexte festif et des usagers consommant des centaines de cartouches ou plusieurs bonbonnes de manière quotidienne, mettant en évidence des troubles de l'usage pouvant mener à la dépendance. La popularité du protoxyde d'azote s'explique par ses effets euphorisants rapides et fugaces ; par son accessibilité dans les magasins, en ligne ou en livraison à domicile sous différentes formes (bonbonnes ou cartouches) ; par son faible coût ; par la perception d'innocuité qu'en ont beaucoup de consommateurs, ce gaz étant notamment utilisé dans le domaine médical ; par son effet de mode qui est relayé sur les réseaux sociaux ou par des influenceurs.

Les effets recherchés lors de son utilisation récréative ont évolué et sont de moins en moins une envie de « fou rire » en soirée avec les amis mais plutôt la recherche de « défonce » avec un nombre de cas graves déclarés aux CEIP-A qui s'est vu multiplié par trois entre 2020 (82 cas) et 2021 (265 cas). Les conséquences cliniques de ce mésusage de protoxyde d'azote non médicinal sont des troubles de l'usage (abus, dépendance) dans près de 90% des cas avec des consommations quotidiennes qui nécessiteraient une prise en charge en addictologie; des atteintes neurologiques dans près de 80% des cas qui peuvent être centrales (scléroses combinées de la moelle)

ou périphériques (neuropathies) pouvant être à l'origine de séquelles, nécessitant une rééducation voir être la source d'un handicap persistant ; des complications cardiovasculaires particulièrement grave liées à des thromboses ainsi que des troubles psychiatriques (anxiété, psychose, troubles du comportement et de l'humeur). De nombreux accidents de la voie publique ont été associés à la consommation de protoxyde d'azote notamment au volant de véhicule.

Via ses nombreux outils sous forme d'enquêtes annuelles, le réseau d'addictovigilance a pu lancer rapidement des alertes concernant l'aggravation de la situation sur ce mésusage, qui bénéficie d'un suivi addictovigilance depuis 2016, et ainsi informer les autorités compétentes, les professionnels de santé et le grand public au travers des rapports d'addictovigilance, des bulletins d'informations et des communiqués.

L'ensemble de ces éléments ont permis une évolution de la législation française permettant de restreindre l'accès au protoxyde d'azote, dans le but de protéger spécifiquement les mineurs *via* la loi n°2021-695 leur interdisant la vente de protoxyde d'azote, quel que soit son conditionnement. Cette loi interdit également la vente dans les débits de boissons et de tabac et limite la quantité de protoxyde d'azote accessible à la vente aux adultes. De plus, chaque unité de conditionnement des produits contenant du protoxyde d'azote doit désormais comporter une mention mettant en garde contre les dangers de son usage détourné.

En effet, un nouvel arrêté est entré en vigueur le 1<sup>er</sup> janvier 2024 qui fixe la quantité maximale autorisée de produits contenant du protoxyde d'azote pouvant être vendue aux particuliers. Les particuliers sont définis comme des personnes physiques agissant à des fins non commerciales, et les dispositions de l'arrêté ne s'appliquent pas aux ventes finales aux professionnels du secteur alimentaire ou de la restauration. La vente de protoxyde d'azote aux particuliers est restreinte aux cartouches individuelles pesant au maximum 8,6 grammes et conditionnées dans des boîtes n'en contenant pas plus de 10. Ces limitations s'appliquent à toutes les ventes effectuées en France, que ce soit en magasin physique ou en ligne. Ces mesures renforcent considérablement la réglementation de la vente libre de protoxyde d'azote en France, ce qui contribue à lutter contre les abus et à dissiper l'idée fausse de l'innocuité de son inhalation détournée.

En parallèle de ces évolutions réglementaires, plusieurs éléments permettent de sensibiliser un peu mieux les professionnels de santé ainsi que les usagers des risques de cette consommation récréative comme :

- l'ANSM et l'ANSES qui ont fourni aux professionnels de santé un document d'aide au diagnostic et à la prise en charge d'une intoxication au protoxyde d'azote ;
- L'ARS Haut-de-France qui a diffusé une information régionale auprès des médecins libéraux, des établissements de santé ainsi qu'auprès des structures sociales, éducatives et médicosociales sur l'usage détourné du protoxyde d'azote ;
- L'URPS des Hauts-de-France qui a voulu donner un rôle de prévention au pharmacien d'officine *via* la distribution d'un flyer à destination des patients ;
- La MILDECA et la DGS ont mis à disposition de nombreux supports de communication afin qu'ils soient diffusés sur les réseaux sociaux ou affichés dans des lieux publics comme les écoles, lycées, universités...

Cependant, au vu de la situation actuelle, une nouvelle proposition de loi a été déposée le 5 octobre 2022 et vise à interdire la consommation de protoxyde d'azote à des fins psychoactives *via* la mise en place d'une peine d'emprisonnement et d'une amende. Elle vise également à sanctionner pénalement la détention, le transport ainsi que la vente du protoxyde d'azote non médicinal mais également la conduite sous l'emprise d'effets psychoactifs obtenus à partir de protoxyde d'azote. La Belgique a approuvé le 15 décembre 2023 un arrêté royal interdisant la vente, l'importation, la détention, le transport et l'achat de protoxyde d'azote à visé récréative que ce soit physiquement ou en ligne.

Une interdiction complète du protoxyde d'azote semble donc envisageable en France dans les années à venir, qui permettrait de réduire considérablement les risques d'atteintes à la santé des utilisateurs.

## Liste des annexes

### ANNEXE 1 : Listes des spécialités MEOPA

DENOMINATION	COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE	INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES
ACTYNOX 50%/50% v/v, gaz médicinal comprimé	Protoxyde d'azote (N2O) 50% v/v et Oxygène (O2) 50% v/v à une pression de 185 bar (15°C)	ACTYNOX est indiqué dans le <b>traitement de la douleur de courte durée et d'intensité légère à modérée</b> lorsque des effets analgésiques d'apparition rapide et de courte durée sont souhaités. ACTYNOX est indiqué chez l'adulte et l'enfant de plus de 1 mois.
ANTASOL 135, gaz pour inhalation, en bouteille	<p>Protoxyde d'azote (N2O) 50% mole/mole et Oxygène (O2) 50% mole/mole à une pression de 135 bar (15°C)</p> <p>Une bouteille de 5L remplie à 135 bar contient l'équivalent de 1,1 m3 de gaz sous une pression de 1 bar à 15°C.</p> <p>Une bouteille de 15 L remplie de 135 bar contient l'équivalent de 3,2 m3 de gaz sous une pression de 1 bar à 15°C.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>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</b> (ex : ponction lombaire, myélogramme, petite chirurgie superficielle, pansements de brûlés, réduction de fractures simples, réduction de certaines luxations périphériques, ponction veineuse, aides médicales d'urgence- traumatisme, brûlure, transport).</li> <li>• <b>Sédation en soins dentaires</b>, chez les nourrissons, les enfants, et les adolescents, les patients anxieux ou les patients handicapés.</li> <li>• <b>Analgésie en obstétrique, en milieu hospitalier exclusivement</b>, dans l'attente d'une analgésie péridurale, ou en cas de refus ou d'impossibilité de la réaliser.</li> </ul>
ANTASOL 180, gaz pour inhalation, en bouteille	<p>Protoxyde d'azote (N2O) 50% mole/mole et Oxygène (O2) 50% mole/mole à une pression de 180 bar (15°C)</p> <p>Une bouteille de 5L remplie à 180 bar contient l'équivalent de 1,5 m3 de gaz sous une pression de 1 bar à 15°C.</p> <p>Une bouteille de 15L remplie à 180 bar contient l'équivalent de 4,5 m3 de gaz sous une pression de 1 bar à 15°C</p>	

<p>ENTONOX 170, gaz pour inhalation, en bouteille</p>	<p>Protoxyde d'azote (N<sub>2</sub>O) 50% mole/mole et Oxygène (O<sub>2</sub>) 50% mole/mole à une pression de 170 bar (15°C)</p> <p>Sous une pression de 170 bar à 15°C. Une bouteille de 5L remplie à 170 bar contient l'équivalent de 1,47m<sup>3</sup> de gaz sous une pression de 1 bar à 15°C. Une bouteille de 15L remplie à 170 bar contient l'équivalent de 4,4m<sup>3</sup> de gaz sous une pression de 1 bar à 15°C.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>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</b> (ex : ponction lombaire, myélogramme, petite chirurgie superficielle, pansements de brûlés, réduction de fractures simples, réduction de certaines luxations périphériques, ponction veineuse, aides médicales d'urgence- traumatisme, brûlure, transport).</li> <li>• <b>Sédation en soins dentaires</b>, chez les nourrissons, les enfants, et les adolescents, les patients anxieux ou les patients handicapés.</li> <li>• <b>Analgésie en obstétrique, en milieu hospitalier exclusivement</b>, dans l'attente d'une analgésie péridurale, ou en cas de refus ou d'impossibilité de la réaliser.</li> </ul>
<p>KALINOX 50%/50%, gaz médicinal comprimé</p>	<p>Protoxyde d'azote (N<sub>2</sub>O) 50% mole/mole et Oxygène (O<sub>2</sub>) 50% mole/mole à une pression de 170 bar (15°C)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>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</b> (ex : ponction lombaire, myélogramme, petite chirurgie superficielle, pansements de brûlés, réduction de fractures simples, réduction de certaines luxations périphériques, ponction veineuse, aides médicales d'urgence- traumatisme, brûlure, transport).</li> <li>• <b>Sédation en soins dentaires</b>, chez les nourrissons, les enfants, et les adolescents, les patients anxieux ou les patients handicapés.</li> <li>• <b>Analgésie en obstétrique, en milieu hospitalier exclusivement</b>, dans l'attente d'une analgésie péridurale, ou en cas de refus ou d'impossibilité de la réaliser.</li> </ul>
<p>OXYNOX 135, gaz pour inhalation, en bouteille</p>	<p>Protoxyde d'azote (N<sub>2</sub>O) 50% mole/mole et Oxygène (O<sub>2</sub>) 50% mole/mole à une pression de 135 bar (15°C)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>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</b> (ex : ponction lombaire, myélogramme, petite chirurgie superficielle, pansements de brûlés, réduction de fractures simples, réduction de certaines luxations périphériques, ponction veineuse, aides médicales d'urgence- traumatisme, brûlure, transport).</li> <li>• <b>Sédation en soins dentaires</b>, chez les nourrissons, les enfants, et les adolescents, les patients anxieux ou les patients handicapés.</li> <li>• <b>Analgésie en obstétrique, en milieu hospitalier exclusivement</b>, dans l'attente d'une analgésie péridurale, ou en cas de refus ou d'impossibilité de la réaliser.</li> </ul>

<p>PROTOXYDE D'AZOTE MEDECINAL AIR LIQUIDE SANTE France, gaz pour inhalation, en bouteille</p>		
<p>PROTOXYDE D'AZOTE MEDECINAL AIR PRODUCTS MEDICAL</p>	<p>Protoxyde d'azote liquéfié sous une pression de 44 bar à 15°C. Chaque bouteille contient 90% de liquide et 10% de gaz, à 15°C.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adjuvant de l'anesthésie générale, en association avec tous les agents d'anesthésie administrés par voie intraveineuse ou par inhalation.</li> <li>• Adjuvant de l'analgésie au bloc opératoire ou en salle de travail.</li> </ul>
<p>PROTOXYDE D'AZOTE MEDICINAL LINDE HEALTHCARE</p>		
<p>PROTOXYDE D'AZOTE MEDICINAL SOL FRANCE</p>		

## **ANNEXE 2** : Plan de gestion de risque concernant la sortie de la réserve hospitalière de certaines spécialités à base de mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote (MEOPA)



REPUBLIQUE FRANÇAISE

Janvier 2010

### Plan de gestion de risque concernant la sortie de la réserve hospitalière de certaines spécialités à base de mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote (MEOPA)

#### Dénominations

ANTASOL® 135, gaz pour inhalation, en bouteille	(Laboratoires Sol France)
ENTONOX® 135 bar, gaz pour inhalation, en bouteille	(Aga Médical SA)
OXYNOX® 135, gaz pour inhalation, en bouteille	(Laboratoires Air Products Industrie)
KALINOX® 170 bar, gaz pour inhalation, en bouteille	(Air Liquide Santé France)

#### Substances actives

Mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote (MEOPA)

#### Statut d'enregistrement

Procédure nationale  
Rectificatif d'AMM en date du : 30 novembre 2009  
Médicament réservé à l'usage professionnel

#### Indications et modalités d'administration

- Analgésie lors de l'aide médicale d'urgence: traumatologie, brûlés, transport de patients douloureux.
- Analgésie des actes douloureux de courte durée chez l'adulte et l'enfant, notamment ponction lombaire, myélogramme, petite chirurgie superficielle, pansements de brûlés, réduction de fractures simples, réduction de certaines luxations périphériques et ponction veineuse.
- Sédation en soins dentaires, chez les enfants, les patients anxieux ou handicapés.

Il est à noter que ce mélange gazeux est également indiqué en obstétrique, en milieu hospitalier exclusivement, dans l'attente d'une analgésie péridurale, ou en cas de refus ou d'impossibilité de la réaliser.

L'administration nécessite une surveillance continue du patient. La présence d'une tierce personne est recommandée.

L'administration doit être faite dans des locaux adaptés, par un personnel médical ou paramédical spécifiquement formé et dont les connaissances sont périodiquement réévaluées.

Le mélange est administré au moyen d'un masque facial ou nasal, adapté à la morphologie du patient, à l'aide d'un matériel spécifique homologué pour cet usage.

La préférence est donnée à l'auto-administration : le débit du mélange est déterminé par la ventilation spontanée du patient.

#### Profil de sécurité d'emploi

##### Principaux effets indésirables :

Les effets indésirables suivants peuvent survenir au cours du traitement et disparaissent généralement dans les minutes qui suivent l'arrêt de l'inhalation du mélange : paresthésies, approfondissement de la sédation, modification des perceptions sensorielles, mouvements anormaux survenus le plus souvent dans un contexte d'hyperventilation, sensations vertigineuses, nausées, vomissements, agitation, angoisse, euphorie, rêves.

→ L'administration doit être arrêtée en cas de perte du contact verbal avec le patient.

→ En cas d'administration répétée, le traitement est limité à 15 jours. Il est également recommandé de compléter le patient en vitamine B12.

→ Surveillance particulière des patients prenant des médicaments déprimeurs du système nerveux central (morphiniques, benzodiazépines...)

→ Les patients ne doivent pas conduire ou utiliser des machines avant un retour à l'état de vigilance normal.

#### Risque d'abus et de dépendance :

Une administration prolongée et/ou répétée peut entraîner la survenue d'abus ou de dépendance.

#### Manipulation des bouteilles :

- Dans une pièce ventilée (des cas de diminution de la fertilité ont été rapportés chez le personnel médical ou paramédical lors d'expositions répétées et dans des locaux mal ventilés)
- Stockage et administration à température ambiante (en dessous de 0° C il peut apparaître une séparation des deux gaz exposant au risque d'hypoxie : cyanose)
- Maintenir les bouteilles solidement arrimées pour les protéger des risques de chocs et de chutes
- Mélange comburant : ne pas fumer, ne pas approcher une flamme, ne pas graisser

#### **Mise en place d'un plan de gestion de risque (PGR) accompagnant la sortie de réserve hospitalière**

Dans le cadre de l'examen de la sortie de la réserve hospitalière des spécialités à base de MEOPA (mélange équimolaire oxygène protoxyde d'azote), l'Afssaps a examiné les pré-requis réglementaires et techniques permettant une mise à disposition de ce mélange gazeux hors établissements de santé dans des conditions de sécurité et de qualité satisfaisantes.

En effet, de nombreux besoins médicaux hors établissements de santé ont été identifiés, mais certaines contraintes techniques doivent être respectées afin d'éviter tout accident lié à une mauvaise utilisation de ce mélange gazeux. Par ailleurs, tout mésusage ou abus doit être prévenu.

Dans ce contexte, un reclassement dans la catégorie des médicaments réservés à l'usage professionnel a été retenu ; ce mélange gazeux ne peut donc être distribué qu'aux professionnels de santé concernés et non directement aux patients.

La modification des conditions de prescription et de délivrance a entraîné la révision complète des RCP des spécialités concernées.

En outre, compte-tenu de l'ensemble des risques liés à l'utilisation des spécialités à base de MEOPA, l'Afssaps conditionne leur mise à disposition en dehors des établissements de santé à la mise en application d'un plan de gestion des risques (PGR) national commun.

Il repose sur un engagement des laboratoires à la mise en place des mesures de gestion et de minimisation des risques suivantes :

- la réalisation d'une surveillance de pharmacovigilance et de pharmacodépendance renforcée avec :
  - o l'incitation des professionnels de santé à notifier les effets indésirables, les cas d'abus, de pharmacodépendance, d'usage détourné et de mésusages liés à l'utilisation du MEOPA
  - o pendant les deux premières années, la transmission semestrielle à l'Afssaps des rapports périodiques actualisés de Pharmacovigilance accompagnés de la synthèse française des cas rapportés, du bilan des consommations et des conditions d'utilisation du produit ;
- la sécurisation et la traçabilité de la distribution et de la récupération, avec notamment la vérification à la commande de la qualité et de la formation du demandeur\* ;
- la sécurisation et traçabilité de l'utilisation : volumes des bouteilles limité à 5L et sécurisation des bouteilles ;
- la réalisation d'un plan de formation des professionnels : médecins, pharmaciens et personnel soignant ;
- la mise à disposition d'un document d'information destiné aux patients (en cas de stockage à domicile).

Par ailleurs, l'Afssaps a mis en place un suivi national de pharmacovigilance et de pharmacodépendance.

*\*A son initiative, l'Ordre national des chirurgiens-dentistes reconnaîtra l'aptitude des chirurgiens-dentistes à l'utilisation en cabinet de ville, au regard d'une liste de formations établie par un Comité scientifique.*

L'Afssaps rappelle que tout effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être lié à l'usage de ces gaz médicaux doit être déclaré par les professionnels de santé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de rattachement géographique.

De même, tout cas grave d'abus ou de pharmacodépendance doit être déclaré par les professionnels de santé au Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-Addictovigilance) dont ils dépendent.

(Coordonnées disponibles sur le site Internet de l'Afssaps [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr), ou dans le Dictionnaire Vidal).

---

Pour consulter les RCP : lien vers le [répertoire des spécialités pharmaceutiques](#)

Ont participé à la rédaction de la fiche :  
J Cavalier, MA Courne, A de Verdelhan, V Lavergne, JF Legras, V Vermillard, (Afssaps)

## ANNEXE 3 : feuillet de déclaration de pharmacovigilance



REPUBLIQUE FRANCAISE

### Déclaration obligatoire d'un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave d'une substance, plante, médicament ou tout autre produit ayant un effet psychoactif

(Articles R. 5132-97 à R. 5132-116 CSP)

PHARMACODEPENDANCE  
(ADDICTOVIGILANCE)

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Le droit d'accès du patient s'exerce auprès du centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance auquel a été notifié le cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave, par l'intermédiaire du praticien déclarant ou de tout médecin déclaré par lui. Le droit d'accès du praticien déclarant s'exerce auprès du centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance auquel a été notifié le cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave, conformément aux dispositions de la loi du 6 janvier 1978.

DECLARATION A ADRESSER AU : Centre d'Addictovigilance du Nord Pas-de-Calais  
Service de Pharmacologie – Faculté de Médecine Pôle Recherche  
1 place de Verdun 59045 LILLE CEDEX  
Tél. : 03 20 44 68 64 Fax : 03 20 44 56 87  
pharmacodependance@chru-lille.fr

Praticien déclarant :

Date :

Motif de la déclaration (substance(s) et problème(s) identifiés) :

.....  
.....

#### PATIENT

Nom (3 premières lettres) ..... Prénom (1ère lettre) ..... Département de résidence :

Age réel/estimé ..... ans Sexe  F  M Poids : Taille :  
(barrer la mention inutile)

Activité professionnelle Oui  (y compris lycéens, étudiants) Préciser : .....  
Non  Préciser : .....

Situation familiale : Seul  Entouré  Enfants à charge

- Conséquences négatives de la consommation sur la vie professionnelle, familiale ou sociale (tensions, avertissement, signalement, isolement, rupture, perte d'emploi...) :

- Désir d'arrêter ou de diminuer : oui  non

- Antécédents médicaux, sérologiques, psychiatriques, etc :

- Antécédents d'abus ou de dépendance : (préciser consommation d'alcool ; tabac ; opiacés ; cannabis ; stimulants ; etc...quantités consommées par jour et ancienneté)

- Tentatives antérieures d'arrêt (dates, modalités, signes de sevrage éventuels, évolution) :

#### Obligation de déclaration :

Article R. 5132-114 du code de la santé publique : "Le médecin, chirurgien dentiste ou la sage-femme ayant constaté un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave d'une substance, plante, médicament ou autre produit mentionné à l'article R. 5132-98, en fait la déclaration immédiate, au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance sur le territoire duquel ce cas a été constaté."

"De même, le pharmacien ayant eu connaissance d'un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave de médicament, plante ou autre produit qu'il a délivré, le déclare aussitôt au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance sur le territoire duquel ce cas a été constaté."

"Tout autre professionnel de santé ou toute personne dans le cadre de son exercice professionnel ayant eu connaissance d'un tel cas peut également en informer le centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance sur le territoire duquel ce cas a été constaté."

**Médicaments (1), substances ou autres produits à usage problématique :**

<p><b>Nom :</b>          Voie d'administration (2) :          Dose unitaire (3) :          Dose journalière (3) :          Date de début :          Date de fin :          Motif de prise (effets recherchés) :          Mode d'obtention (4) :          Tolérance (5) :          Temps passé pour l'obtention, la consommation (6) :          Commentaires :</p>	<p><b>Nom :</b>          Voie d'administration (2) :          Dose unitaire (3) :          Dose journalière (3) :          Date de début :          Date de fin :          Motif de prise (effets recherchés) :          Mode d'obtention (4) :          Tolérance (5) :          Temps passé pour l'obtention, la consommation (6) :          Commentaires :</p>
<p><b>Nom :</b>          Voie d'administration (2) :          Dose unitaire (3) :          Dose journalière (3) :          Date de début :          Date de fin :          Motif de prise (effets recherchés) :          Mode d'obtention (4) :          Tolérance (5) :          Temps passé pour l'obtention, la consommation (6) :          Commentaires :</p>	<p><b>Nom :</b>          Voie d'administration (2) :          Dose unitaire (3) :          Dose journalière (3) :          Date de début :          Date de fin :          Motif de prise (effets recherchés) :          Mode d'obtention (4) :          Tolérance (5) :          Temps passé pour l'obtention, la consommation (6) :          Commentaires :</p>

(1) y compris traitements de substitution

(2) préciser voie orale, IV, nasale, inhalation, autre

(3) préciser la quantité moyenne par prise, par jour ou par semaine si consommation occasionnelle. Noter si augmentation récente de la dose prise (6 derniers mois)

(4) prescription, ordonnance falsifiée ou volée, exagération des symptômes pour obtenir le médicament, rue (deal), vol, autre...

(5) diminution de l'effet si utilisation de la même dose, ou augmentation des doses pour obtenir le même effet qu'au début

(6) pour les médicaments, évaluer en comparant à celui nécessaire dans le cadre d'un usage recommandé : dire si le patient consulte plusieurs médecins et/ou s'il obtient le médicament dans plusieurs pharmacies

**Description des circonstances et conséquences négatives de la consommation sur la santé** (signes cliniques, durée, examens complémentaires, recherche de produits (sang, urine, autre), traitement effectué...) :

**Gravité / Evolution:**

- (prolongation d') hospitalisation : du .../.../... au .../.../...  
 incapacité ou invalidité permanente  
 mise en jeu du pronostic vital

- décès : le .../.../...  
 autre : .....

**Autres médicaments pris sans usage problématique (nom, posologie et ancienneté) :**

**A qui déclarer ?**

Liste des CEIP (coordonnées et départements de la zone d'activité) disponible :

- sur le site de l'ANSM : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)
- dans le dictionnaire VIDAL®



INFORMATIONS  
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

## Lettre aux professionnels de santé

Septembre 2016

### **Mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote (MEOPA) : ANTASOL®, ENTONOX®, KALINOX®, OXYNOX® – Rappel sur le bon usage et la sécurité d'emploi**

*Information destinée aux professionnels de santé de ville et des établissements de santé (pharmacies hospitalières pour information et diffusion aux services concernés) utilisant le MEOPA*

Madame, Monsieur,

En accord avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), les laboratoires titulaires des Autorisations de Mise sur le Marché de MEOPA (mélange équimolaire d'Oxygène et de Protoxyde d'Azote) tiennent à vous rappeler les règles de bon usage de ce mélange gazeux ainsi que les informations indispensables à connaître afin de garantir la sécurité de son emploi.

#### Résumé

- Le MEOPA est un médicament soumis à prescription médicale. En ville, il est réservé à l'usage professionnel. Son administration doit être mentionnée dans le dossier médical du patient.
- Avant toute utilisation, l'étiquette doit être lue avec attention pour s'assurer de la nature du gaz, des cas de confusion ayant été rapportés.
- La durée d'inhalation du MEOPA est liée à la durée de l'acte concerné et ne doit généralement pas dépasser 60 minutes en continu par jour.
- Les effets indésirables liés à l'utilisation de MEOPA doivent être notifiés au réseau de pharmacovigilance et les cas d'abus ou de pharmacodépendance au réseau d'addictovigilance.
- Les locaux dans lesquels MEOPA est fréquemment utilisé doivent impérativement disposer d'un système de récupération des gaz ou d'un système de ventilation satisfaisant pour maintenir la concentration de protoxyde d'azote dans l'air ambiant à un niveau minimum.

#### Informations complémentaires

##### Indications du MEOPA :

- 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 (ex : 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.

##### Règles de bon usage :

Les spécialités contenant du MEOPA sont des médicaments soumis à prescription médicale, dont l'administration doit être faite ou supervisée par un personnel de santé spécifiquement formé et dont les connaissances sont périodiquement réévaluées.

L'administration nécessite une surveillance continue du patient. La présence d'une tierce personne est recommandée. Toute administration doit être mentionnée dans le dossier médical du patient.

La durée de l'inhalation du mélange est liée à la durée de l'acte concerné et ne doit généralement pas dépasser 60 minutes en continu par jour. En cas de répétition, elle ne doit pas dépasser 15 jours.

---

Contact expéditeur : [informations@securite-patients.info](mailto:informations@securite-patients.info)

En cas d'administration répétée et/ou prolongée, des myélonéuropathies et des anémies mégalo-blastiques avec leucopénies ont été rapportées, en raison de l'inhibition de la méthionine synthétase intervenant dans la synthèse de la vitamine B12. Une administration répétée et/ou prolongée peut également entraîner la survenue d'abus ou de dépendance.

Des cas d'erreurs médicamenteuses ont été rapportés. Ces erreurs sont principalement des confusions entre des bouteilles de MEOPA et des bouteilles d'autres gaz à usage médical, notamment d'oxygène. Aussi, avant toute utilisation, il faut lire attentivement l'étiquette pour identifier et s'assurer de la nature du gaz.

Il est impératif que les locaux dans lesquels les spécialités composées de MEOPA sont fréquemment utilisées disposent d'un système de récupération des gaz ou d'un système de ventilation satisfaisant pour maintenir la concentration de protoxyde d'azote dans l'air ambiant à un niveau minimum et en dessous des limites d'exposition professionnelles recommandées.

Les gaz médicaux sont des produits de santé qui peuvent être dangereux lorsqu'ils sont mal utilisés : risque d'incendie, de brûlures. Un réglage inadéquat du débit ou l'utilisation d'un autre gaz peut entraîner une asphyxie.

En cas de stockage inapproprié à une température inférieure à 0°C, les deux gaz contenus dans les spécialités composées de MEOPA peuvent se dissocier, exposant le patient au risque de surdosage en protoxyde d'azote et d'hypoxie.

#### Déclaration des effets indésirables

L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament contenant du MEOPA au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont ils dépendent géographiquement, ainsi que les cas d'abus et de pharmacodépendance graves à un centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP).

Par ailleurs, les erreurs médicamenteuses n'ayant pas entraîné d'effet indésirable peuvent être déclarées directement à l'ANSM.

Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : [ansm.sante.fr](http://ansm.sante.fr) ou le dossier « gaz médical (rubrique Surveillance et signalement des incidents) ».

Enfin, tout vol ou détournement de MEOPA doit être signalé sans délai à l'ANSM, aux autorités de police et à l'Agence régionale de santé.

#### Information médicale

Pour toute information complémentaire, vous pouvez contacter (en fonction de la spécialité concernée) :

<p>ANTASOL®  <b>LABORATOIRES SOL France</b>            RUE DU COMPAS            ZI DES BETHUNES BP 9527            SAINT-OUEN-L'AUMONE            95060 CERGY-PONTOISE            Tél : 04 37 03 31 62            Courriel : <a href="mailto:emilie.sollier@solfrance.com">emilie.sollier@solfrance.com</a></p>	<p>ENTONOX®  <b>LINDE FRANCE</b>            523, cours du Troisième Millénaire            69800 SAINT-PRIEST            Tél : 01 34 77 83 60            Courriel : <a href="mailto:omar.beloucif@linde.com">omar.beloucif@linde.com</a></p>
<p>KALINOX®  <b>AIR LIQUIDE SANTE FRANCE</b>            28, RUE D'ARCUEIL            94 250 GENTILLY            Tél : 01 41 98 70 10            Courriel : <a href="mailto:clients.alsf@airliquide.com">clients.alsf@airliquide.com</a></p>	<p>OXYNOX®  <b>AIR PRODUCTS</b>            95 AVENUE DES ARRIVAUX            LIEUDIT AVENUE DES ARRIVAUX            38070 SAINT-QUENTIN-FALLAVIER            Tél : 03 20 62 05 19            Courriel : <a href="mailto:mulliea@airproducts.com">mulliea@airproducts.com</a></p>

## ANNEXE 5 : Témoignage de Sophie sur SOS addiction



ACTUALITÉ DES ADDICTIONS TÉMOIGNAGES

### Sophie et le protoxyde d'azote : "Jusqu'ici tout va bien... "

SOS ADDICTIONS Jul 01, 2015 446 views

#### Rechercher

Search... Q

#### Rubriques

Actualité CBD	(1)
Actualité de l'association	(91)
Actualité des addictions	(183)
Addictions et Justice	(1)
Blogs d'experts	(1)
Coups de coeur	(27)
Drogues et addictions comportementales	(7)
Drug store, not drug war	(1)

Photo de Loys Boivin

Inspirer du protoxyde d'azote, drogue en vogue.. Inspiration dictée par la jeunesse... Addiction pour Sophie, 20 ans, une jeune parisienne, étudiante en prépa artistique. Elle vit au cœur du Marais, chez ses parents et entourée de ses 2 sœurs. Un cocon familial, le confort du nid parental, la jeunesse dorée. Pour résumer : les clichés vendus par notre clip de prévention « Mon addiction ». Et pourtant il s'agit bien d'une histoire vraie. D'une Cendrillon qui s'isolait tous les après-midi perchée sur sa mezzanine pour un shoot hilarant. Et où se fournissait-elle ? Elle allait chercher ses bonbonnes en cachette au labo de ses parents. Elle a ri, elle a pleuré. Elle a ouvert les yeux. Voici son histoire... Ce témoignage est très franc, très cru, direct... Sophie parle sans retenue et sans honte de ce qu'elle a fait, un vécu qu'on peut encore conjuguer au présent car en fait, elle n'en est pas tout à fait sortie. Sophie a accepté de se regarder dans la glace. Avec ses mots elle décrit son quotidien. Le mea culpa est léger mais il est là quand même. Et tout ce qu'on espère c'est que ce témoignage puisse ouvrir les yeux à des jeunes qui borderline, sauraient alors comment ne pas perdre l'équilibre...

### SOS Addictions : Sophie, comment vous est venue l'envie de témoigner ?

C'est après avoir lu un article sur le protoxyde d'azote sur internet que j'ai pris contact avec SOS Addiction. Cet article traitait cette drogue comme une « nouvelle drogue à la mode » que les jeunes utilisaient de plus en plus en soirées pour se défoncer. Il parlait bien sur des effets néfastes, et autre, histoire de prévenir j'imagine. Au fond, je n'apprenais rien que je ne savais déjà sur le proto. Mais une chose m'a interpellée. Un docteur avait écrit dans l'article qu'aucune molécule dans cette drogue ne pouvait rendre une personne accro à cette dernière. Ah bon, d'accord. Dans ce cas-là pourquoi ? Pourquoi je dépendais tellement de cette drogue ? Peut-être que je dépendais seulement de mes hallucinations, et non pas de la drogue en elle-même. Mais pourquoi avais je l'impression d'être la seule à voir ce genre de choses, à « partir » aussi loin ?

e-cigarette	enfants	internet
jeune consommateur	jeunes	livre
loi	lutte anti-tabac	légalisation
médicament	peau	politique
presse	prévention	risque
réduction des risques	santé	
santé publique	sexe	soleil
sport	tabac	tabagisme
télévision	témoignage	vapotage



## Témoigner

J'ai vue en ce témoignage une chance de raconter mon histoire. Parce que tout cela me pèse énormément, le fait de ne pouvoir en parler à personne par peur de me choper l'étiquette de « droguée » ou « d'ado pommée » trop vite. Cette drogue n'est pas un simple « gaz hilarant », mais une drogue hallucinogène qui attaque vos neurones. Mais vu que le secret de la partie « hallucinogène » n'a pas vraiment été mis à jour, la toile n'en parle que très peu (voir pas du tout). Alors peut être que c'est à moi de le faire. Histoire que les personnes qui liront ce gros pavé comprennent que cette drogue provoque une réelle et très dangereuse addiction.

### Le Protoxyde d'Azote : Quezako ?

Le protoxyde d'azote, aussi appelé sous divers noms comme gaz hilarant, est un gaz contenant une forte quantité de NO2 (produit nocif pour la santé), et qui se retrouve sous forme de bonbonnes. Ces dernières sont utilisées dans des milieux comme la médecine (anesthésiant), ou encore dans des appareils à usage domestique.

Il existe (d'après moi) deux façons courantes d'en consommer.

La première est d'utiliser les petites cartouches remplies de gaz (que l'on se procure facilement dans le commerce) et que certains jeunes utilisent pour remplir leurs « ballons » afin d'ingérer la drogue, en inspirant le gaz contenu dans ce dernier.

La deuxième méthode consiste à aller dans une droguerie quelque conque et d'y trouver des bonbonnes (variant de 50 à 100 ml) à gaz dépoussiérant pour ordinateurs ou appareils électroniques. Il est d'ailleurs bien marqué sur la notice de la bonbonne que ce gaz n'est pas à respirer, et qu'il contient du NO2. Après c'est assez simple, si on n'est pas trop fan de la méthode « ballon », on peut ingérer la drogue en inspirant le gaz directement depuis la bonbonne.

Alors, j'ai découvert le « proto » quand j'étais en seconde. C'était la fameuse époque du « je-veux-tout-tester-avec-mes-potes ». Je devais avoir 16 ou 17 ans. Et ça fait donc maintenant 3 ans.

Pour la fréquence c'est un peu plus complexe. Il y'a 3 ans, on « découvrait » la drogue pour rire, et faire comme les autres. Puis entre nous, c'est le principe même du « gaz hilarant ». Mais j'ai vite compris qu'à part déformer la voix, et donc provoquer un énorme fou rire, ce gaz était aussi hallucinogène.

C'est sûrement à cause de cet aspect-là que j'en suis réellement devenue accro. Donc j'ai commencé à

en prendre seule, et plus régulièrement. Parfois, je pouvais me descendre deux bonbonnes en une nuit. Mais seulement une fois dans la semaine. Puis je recommençais la semaine d'après. Parfois, je faisais des pauses d'un mois, pour ne pas réellement me rendre dépendante.

Pour le prix, je dois admettre que mon cas est assez à part. Je n'ai jamais réellement eu le besoin d'en acheter. Mes parents tiennent un laboratoire d'audioprothèse sur Paris, et le gaz qu'ils utilisent pour nettoyer les embouts des appareils auditifs n'est rien d'autre que du protoxyde d'azote, sous forme de grosse bonbonne de 150 ml. « Le rêve », c'est ce que je me suis dit quand j'ai commencé ma consommation régulière. Je leur en ai toujours pris en cachette, et je me débrouillais pour ne pas en prendre trop d'un coup dans les réserves et éveiller les soupçons.

Quand les réserves du laboratoire étaient vides, j'allais à la Fnac, ou dans des grands centres commerciaux avec des drogueries pour m'acheter du dépoussiérant pour ordinateurs. Elles coutaient entre 9 et 10 euros la bonbonne.

### Parlons de vos sensations. Que vous procure un « shoot » au proto ? N'hésitez pas à tout dire de vos délires, de vos pensées... Combien dure l'effet d'un shoot ? Qu'est-ce qui vous incite à recommencer ? Un besoin physique ? Un mal être ?

Pour les sensations que me procure un « shoot » au proto, il faut déjà prendre en compte le fait que j'en ai pris régulièrement pendant 3 ans, donc que les sensations du tout début sont vraiment très différentes de celles que j'ai maintenant.

Une fois le proto « ingéré », et une fois que la drogue est montée au cerveau, les premiers symptômes se font sentir dès les premières secondes, et ces symptômes sont en quelques sorte les symptômes de base qui seront décrits sur tous les forums, ou sites internet : Impression d'être très fortement désorientée, comme de quitter un peu son corps, perception de l'environnement qui change légèrement (vision floutée), ou distorsion du son (impression d'entendre tout très bien, comme si l'on pouvait capter la discussion de nos voisins dans la maison d'à côté).

Même si je ne m'en souviens pas très bien, se sont certainement les premiers effets que j'ai ressentis lors de mes premières prises de proto. Et contrairement à tous mes amis qui s'étouffaient de rire avec ce « gaz hilarant » qui déformait leurs voix, je me souviens m'être dit qu'être défoncée ça avait l'air plutôt cool.

C'est d'ailleurs cette pensée dangereuse qui m'a fait continuer. J'ai donc commencé à en prendre seule, dans mon lit. Et c'est là que j'ai réalisé que cette drogue était fortement hallucinogène. Je ne comprenais pas du tout ce que je voyais sous proto, c'était un peu comme si vous vous réveilliez le matin, et que vous tentiez de vous souvenir de votre rêve. Il n'y a que des brides de souvenirs, qui une fois collés ensemble forment une histoire sacrément absurde. Et bien avec le proto c'était pareil, je rêvais éveillée.

J'avais l'impression que mes hallucinations n'avaient aucun sens. Mais pourtant, plus je prenais du proto, plus ses hallucinations devenaient réelles et nettes.

Je ne parlais jamais, et je ne bougeais que très peu. J'étais persuadée que si un mot sortait de ma bouche, ou que si je me déplaçais, je romprais le charme, et l'hallucination cesserait. A cette époque, j'en prenais avec mon meilleur ami dans mon lit, et nous nous filmions avec mon ordinateur portable. Ce qui est très étrange c'est que mon ami avait beau se descendre la même quantité que moi de protoxyde d'azote, il n'a jamais atteint le stade des « hallucinations ». Alors dans les vidéos, on me voit regarder fixement un point fixe dans le vague, la bouche entre ouverte, sans bouger ni cligner des yeux pendant 3 minutes, alors que lui me fait des signes avec sa main pour tenter de me sortir de ma « transe ».

Les hallucinations que j'avais n'étaient pas seulement visuelles, mais aussi physiques. Une fois, j'ai eu l'impression que la température dans ma chambre montait vite. Beaucoup trop vite. Puis d'un coup un énorme soleil est apparu devant moi, comme si je m'étais retrouvée au Sahara. Et la chaleur continuait de monter. Ça a commencé à me faire peur, et j'ai crié un énorme « STOP » d'un coup, sans prévenir. Puis le soleil et tout le décor autour s'est brisé en morceaux, et j'étais de nouveau dans ma chambre, avec une température normale. C'était hallucinant, et c'était génial à la fois. Je pouvais décider de quitter mes hallucinations, en criant « stop » ? J'avais l'impression d'être dans *Inception*. J'étais comme une apprentie sorcière qui venait de découvrir la magie et qui ne désirait qu'une seule chose : pratiquer. Ça devait faire un an que je prenais du proto. Je cherchais toujours à comprendre comment ses hallucinations pouvaient être aussi réelles, aussi claires. J'ai lue des tonnes d'articles sur la conscience,



hallucinations pouvaient être aussi réelles, aussi claires. J'ai lue des tonnes d'articles sur la conscience, la drogue, le rêve, mais je n'y comprenais rien. J'ai compris bien après que ce n'était qu'une simple excuse, et que si je prenais du proto, c'était simplement pour pouvoir m'échapper dans ce monde que j'avais créé petit à petit.

Mes hallucinations prenaient de plus en plus de sens, car je rencontrais des personnages récurrents. Si vous voulez des exemples, je suis devenue amie avec *Alice aux Pays des merveilles* (qui a toujours été mon héroïne depuis mon enfance). Elle était très timide, et fabriquait des tonnes d'automates dans sa chambre. Elle n'arrêtait pas de me dire que ce n'était pas elle la vraie Alice, mais je ne voulais pas la croire. Il y avait un passage pour aller au Pays des Merveilles depuis mon armoire, et un jour elle voulut y aller sans me prévenir. Elle est morte là-bas car en effet, ce n'était pas la vraie Alice. J'ai pu la faire revenir parmi nous à une condition : qu'elle oublie tout de moi, et de ce qu'on a vécu toutes les deux. Voilà, je vivais des aventures. Des aventures sacrément extraordinaires, qui me faisaient oublier la réalité de notre monde. Et je ne dis pas que ça finissait toujours bien.

Avant de prendre du proto je répétais toujours cette phrase « conscience, je t'invoque », c'était un moyen pour moi de garder un lien avec le monde réel, pour ne pas me mettre trop en danger. Car oui, je dors dans une mezzanine, et cela m'est déjà arrivé de dégringoler les marches en pleine hallucination.

J'ai aussi vue une tonne de choses très flippante. Il faut savoir que la drogue et mes pensées ne constituaient plus qu'un pendant mes shoots. Elle lisait en moi comme dans un livre ouvert. J'ai dû affronter mes pires peurs. Le tueur en série du film « *Halloween la Nuit des Masques* », et une armée de cloportes (je n'aime pas beaucoup les insectes).

Il ne fallait surtout pas que je leur montre que j'avais peur, sinon j'étais bonne pour me taper un psychopathe au couteau et une armée d'insecte toute une après-midi. (C'est d'ailleurs ce qu'il s'est passé ...)

Mais je ne voyais pas toutes ces choses flippantes pour rien, je savais que c'était un message de ma conscience pour me dire d'arrêter, d'arrêter cette drogue, car même si j'avais des supers pouvoirs, même si je pouvais voler à dos d'Aigle, ou encore faire 3 vœux au génie de la Lampe (dont l'un gaspillé pour que Halloween me fiche la paix), c'était dangereux.

Un shoot (soit une ou deux grandes inspirations sur la bonbonne) représente pour moi 2 à 3 minutes d'hallucinations. Cela explique pourquoi je me descendais des énormes bonbonnes entières l'après-



midi, ou pendant la nuit. Ainsi, mes trips variaient entre 3 et 4h.

Ce qui m'incitait à recommencer ? Tout ce que je voyais. C'est comme ouvrir un livre, le commencer, puis le jeter au feu une fois arriver au milieu. Je voulais toujours la suite, car je m'amusais énormément. C'était mon échappatoire. Quand rien ne va à l'école, ni dans la famille, quoi de mieux que de se retrouver sur un bateau pirate, avec comme capitaine une femme géniale adulée par tout son équipage ? Je vivais ses aventures. Ce que je voyais n'était plus de simples rêves que j'essayais de coller ensemble, mais de véritables aventures. Et ce monde fantastique m'était devenu indispensable.

## Votre mezzanine, le risque de vous blesser, d'autres risques peut être... Qu'est-ce qui vous a maintenue dans la réalité ? Quand avez-vous pris conscience de votre dérive ? Qu'est-ce qui vous a incitée à redresser la barre ?

Même si aux premiers abords, et d'après mes dires, cette drogue hallucinogène pourrait paraître drôlement excitante, il ne faut pas oublier que le proto est répertorié comme « drogue » pour certaines raisons.

Déjà, cette drogue attaque directement le cerveau. Ce qui rend évidemment notre esprit, et notre corps vraiment vulnérable. Je suis en effet tombée de ma mezzanine en pleine hallucination. Je ne me souviens plus vraiment de ce que j'ai vu à ce moment-là, je me souviens m'être dit « Aïe » un moment, mais à ce moment précis, je ne réalisais pas que je dégringolais les marches de ma mezzanine. Puis quand j'ai repris conscience, j'étais allongée par terre, et la douleur est apparue, aussi surprenante que réelle. Mon ami était dans mon lit à ce moment-là (aussi sous proto), et c'est lui qui m'a raconté que je me suis mise à quatre pattes sur le matelas et que j'ai eu la super idée de descendre de la mezzanine la tête la première. Mes hématomes dans le dos sont restés un mois entier.

Cette drogue est dangereuse. Je me souviens aussi d'une après-midi chez une amie, j'étais debout dans sa chambre, devant la fenêtre, et elle assise à son bureau. J'ai pris deux grandes inspirations de proto, puis l'hallucination a commencé. A mes pieds, Paris. Je volais au-dessus de la ville. Au-dessus de ma tête, une hélice. Je volais sûrement grâce à cette hélice. Puis j'ai vu la fenêtre, et je me souviens



proto, puis l'hallucination a commencé. A mes pieds, Paris. Je volais au-dessus de la ville. Au-dessus de ma tête, une hélice. Je volais sûrement grâce à cette hélice. Puis j'ai vu la fenêtre, et je me souviens avoir entendu une voix qui me disait d'avancer, et que je n'avais rien à craindre. C'est mon amie qui m'a vue avancer vers la fenêtre sans parler, qui m'a attrapé par le bras et assise sur son lit.

Je me souviendrai très certainement de cette après-midi, car au fond, oui, peut être que j'aurai sauté si Marine ne m'avait retenue, et mon hélice imaginaire n'aurait sûrement servi à rien.

Encore une fois, cette drogue est dangereuse, et je l'ai vite réalisé à mes dépens lors d'hallucinations de ce genre.

À cette époque, j'étais amoureuse d'un garçon de ma classe qui s'appelait Matthias. Je suis restée amoureuse de lui pendant mes trois ans de lycée, de la seconde à la Terminale, même si cependant mes sentiments n'ont jamais été réciproques. Je me servais aussi de cette excuse pour la drogue, pour arrêter de penser à lui tout le temps.

Ce que voyais sous proto était sacrément éphémère, après tout une hallucination ne dure que deux minutes. Comme je l'ai déjà dit, ma conscience me disait toujours d'arrêter, ou me le faisait comprendre à sa façon, comme par exemple en me mettant dans des situations périlleuses, ou en me faisant peur en me montrant des choses désagréables. Elle disait que ça ne servait à rien. Que le visage de Matthias n'apparaîtrait pas, que je ne me transformerai pas en oiseau, et que je n'aurai pas non plus de pouvoirs magiques. Pourtant, je voulais croire que dans ce monde que j'avais créé, tout était possible, alors je réessayais encore et encore. A force, j'ai réussie à apprivoiser la drogue, mon esprit n'était plus aussi vulnérable qu'au début, et je savais que j'étais assez consciente pour ne plus tomber de mon lit. Je voyais ce que je désirais voir, et c'était magique. Puis quelques minutes plus tard, je me rendais compte que Matthias était parti avec une autre fille, que je n'étais toujours pas un oiseau, et que je n'avais jamais eu de pouvoirs magiques. Oui, sacrément éphémères ... Je me suis trouvée vraiment lâche. Et je me suis dit que la lâcheté était le plus gros problème de tous ces gens qui tombent dans l'addiction, et qui parfois, se voilent la face. Je prenais du proto pour échapper à la réalité, mais la réalité me rattrapait toujours. Je m'amusais dans un monde parallèle mais la « descente » était encore plus douloureuse que les coups de couteau d'Halloween. Je me bousillais la santé car j'étais lâche. Lâche d'affronter mes problèmes.

Et même si je suis parfaitement honnête en disant que j'ai adoré tout ce que j'ai vue, tout ce que j'ai vécue, cette drogue n'a jamais réglé aucun de mes soucis, et m'en a créer bien des nouveaux.

## Et là vous avez senti que vous touchiez le fond, que ce qui comptait le plus pour vous vous échappait...

... En effet j'ai décidé d'arrêter, il y'a environ six mois quand je me suis mise en couple. Mon petit ami m'a clairement dit que si j'y retouchais, ça n'allait pas aller du tout. Il me l'a fait promettre. Il faut savoir que des promesses du style « Oui oui, j'arrête », en trois ans, il y en a eu beaucoup. Je me suis faite choper plus d'une fois par mes parents ou par ma grande sœur, complètement défoncée dans mon lit. Et ce genre de situations, je vous le jure, c'est celle que vous désirez le moins dans toute votre vie. Pourtant j'arrêtais un mois, et je recommençais, car ça me manquait trop. Mais depuis janvier c'est différent. Peut-être parce que je sais que même si mes parents me prennent sur le fait et m'engueulent très fortement, ils seront toujours là. Car ce sont mes parents, et qu'ils me connaissent assez bien pour savoir que je n'en suis pas à ma première connerie. Mais quand mon petit copain m'a sortie « C'est simple, si tu en reprends, et que je l'apprends, tu auras trahie ma confiance et ce sera fini », là j'ai flippé. C'est souvent quand on réalise qu'on a quelque chose à perdre qu'on commence à peser le pour et le contre, et c'est ce que j'ai fait. Je n'ai pas vraiment l'impression de me « battre ». Tous les jours, je suis tentée de recommencer. Tous les soirs, je m'assis en tailleur dans ma mezzanine, position que je prenais lors de mes trips, et je me force à me souvenir de tout, et de tout le monde. Je refuse de les oublier. Et ça me rends triste. Parce que je sais que je ne peux pas recommencer, parce que je sais qu'en reprenant une bombonne un soir, j'en reprendrai une la semaine prochaine et ainsi de suite. Sacré cercle vicieux ... Non, je ne me bats par pour moi, mais pour ceux qui m'ont répété pendant trois ans qu'il fallait que j'arrête. Je me bats car j'aime mon petit ami, et je me bats car j'ai peur. Simplement peur de devoir tout refaire, ou de tout perdre. Aujourd'hui si une amie me demandait « Donc Sophie, le proto c'est fini à vie ? », je l'a regarderai en souriant et lui sortirai le plus faux « bien sur » de toute ma vie. Car je n'en sais rien. Une partie en moi refusera toujours d'admettre que c'est fini, parce que cette partie ne veut pas que ça se finisse. Au fond, c'est comme la clope, ou comme toute autre drogue : « faut jamais commencer ». Vous voyez, peut être que ce que j'ai vécue va paraître comme super cool aux yeux de certaines personnes, mais ces personnes n'imagineront pas à quel point je pleure comme une gosse quand je repense à tout ça. Oui, je suis enchainée à des promesses ~~car je ne suis pas seule, là, maintenant est~~



repense à tout ça. Oui, je suis enchainée à des promesses alors que ma seule envie, là, maintenant, est de me descendre une bombonne. Voilà pourquoi je pleure, je me suis moi-même collée l'étiquette de droguée sur le front.

### Et maintenant ?

Et maintenant j'écoute Blood Bank de Bon Iver en boucle dans mon lit, en pensant certainement trouver de l'inspiration afin de répondre à cette question. Je dois avouer que j'ai du mal. C'est une question qui me fait plutôt peur, car si je devais regarder en arrière, et porter un jugement sur mes actes, je dirais que j'ai tout foiré de A à Z. Que je me suis laissée entraîner dans cette spirale infernale qu'est l'addiction. Et si je devais regarder en avant, autant vous dire que là je ne vois pas grand-chose. Comme je l'ai déjà dit, je n'ai pas arrêté le proto pour ma personne, ni parce que j'ai subitement pris la décision de « me prendre en main », mais seulement pour faire plaisir à ceux qui me sont chers. Alors maintenant, rien n'a vraiment changé. Ni mon ressentiment pour cette drogue, ni mes regrets, ni mes envies subites de me shooter avant de dormir. « Vivre au jour le jour » quand on vit dans l'angoisse de retomber dans cette fameuse spirale ce n'est pas facile.

Pour autant, ce n'est pas vraiment comme si j'avais envie que ça change ... Si personne ne se bat à ma place et si je ne me bats que pour les autres, je préfère me dire que les choses sont bien comme elles sont, là maintenant. Et que j'aimerais qu'elles le restent.

### Qu'espérez-vous d'une association comme SOS Addictions, étant donné votre expérience personnelle, vis-à-vis des jeunes et des addictions précoces ?

Ce que j'espère d'une association de la sorte ? De la prévention je suppose ... « Jeunes » et « addictions précoces » sont de termes presque indissociables. Beaucoup d'ados ou de personnes qui se droguent tout simplement diront qu'ils n'ont pas besoin d'aide, qu'ils se sentent bien dans leur routine et qu'ils connaissent parfaitement les dangers et les conséquences que cette routine leur impose. Mais selon moi, beaucoup de ces gens-là mentent, et crèveraient pour qu'on les écoute sans les juger. Je ne veux pas faire d'amalgame et je ne dis pas que cela concerne tout le monde, comme toutes les addictions. Mais c'est un fait parmi tant d'autre. Je fais partie de cette catégorie-là, celle de ceux qui se droguent pour fuir, et se cache derrière leur petit train-train quotidien en se répétant que « jusqu'ici tout va bien ». Il faudrait que vous (SOS addiction) brisiez ce train-train, car c'est ça qui poussent les jeunes accros à se renfermez. Il faudrait que vous provoquiez la chute, voilà ce que j'espère. Leur parler, pour que eux décident d'ouvrir les vannes, comme moi je l'ai fait avec le proto en vous décrivant ce que

bien ». Il faudrait que vous (SOS addiction) brisiez ce train-train, car c'est ça qui poussent les jeunes accros à se renfermer. Il faudrait que vous provoquiez la chute, voilà ce que j'espère. Leur parler, pour que eux décident d'ouvrir les vannes, comme moi je l'ai fait avec le proto en vous décrivant ce que j'avais vécu pendant ses 3 dernières années. La parole et le dialogue sont pour moi les deux plus grandes armes que vous ayez contre l'addiction. Ouais, elles sont même ultra puissantes.

**Témoigner vous a été utile ?**

Je voulais vous remercier pour le temps que vous avez pris avec mon témoignage, sincèrement, car malgré le Post Criptum de mon dernier message (ndlr : Sophie venait de nous avouer que durant l'interview, elle n'avait pas totalement arrêté les prises de protoxyde), sachez que cela m'a fait énormément réfléchir (dans le bon sens). Écrire m'a souvent aidé à me remettre en question, et avec le proto vous êtes la première personne à m'avoir posé les bonnes questions. Le genre de questions qui vous fait réellement réfléchir. Alors au fond, certes j'en ai repris, mais je voulais aussi vous dire que je n'allais pas rechuter comme l'année dernière ou encore avant, et que je sais maintenant comment et pourquoi je peux m'en passer plus de 4 mois d'affilée. Oui, même si j'en ai repris, je sais que cette semaine je n'irai pas au labo de mes parents en cachette chercher des bonbonnes. Ce témoignage m'aider à enlever cette étiquette sur mon front et pour tout cela, je vous remercie beaucoup.

#drogue #gaz hilarant #protoxyde d'azote  
#témoignage

Share this post





## Enquête sur la santé, les consommations d'alcool, de tabac et d'autres drogues et les modes de vie



Enquête  
ESCAPAD 2017

A

**Bonjour**, cette enquête est proposée à 40 000 appelés à la Journée défense citoyenneté (JDC), dans l'ensemble des centres du territoire français, et porte sur votre santé et vos modes de vies.

Sa réussite dépend de vous. Le questionnaire est **confidentiel et anonyme**, vous pouvez donc y répondre en toute confiance, mais vous devez le faire de manière sincère pour ne pas fausser les résultats. Il n'est pas fait pour contrôler vos connaissances ou vous juger. Il vise à mieux comprendre les habitudes des jeunes en général et à recueillir des informations indispensables pour améliorer la prévention en matière de santé et mieux répondre à vos attentes.

### Consignes de remplissage

Pour répondre aux questions, il vous suffit de faire une croix comme ceci : .

**Si vous vous êtes trompé(e)**, noircissez complètement la case erronée et cochez la bonne .

**Lorsque les cases sont rondes** , vous pouvez cocher plusieurs réponses.

Lorsque vous voyez ce signe : | \_\_\_\_\_ |, écrivez votre réponse.

Si vous avez des difficultés pour répondre à une question, vous pouvez également demander de l'aide à la personne qui vous a présenté ce questionnaire. Vous pouvez par ailleurs l'indiquer à la fin du questionnaire pour que nous puissions prendre en compte votre remarque.

**Merci.**

*En application de la loi n° 51-711 du 7 juin 1951, les réponses à ce questionnaire sont protégées par le secret statistique et destinées à l'OFDT.  
La loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, s'applique aux réponses faites à la présente enquête.  
Cette enquête a reçu l'avis d'opportunité n° 178/H030 du Conseil National de l'Information Statistique (CNIS), valable pour l'année 2017.*



## [Ces premières questions concernent votre situation personnelle]

01. Quelle est votre année de naissance ? |\_|\_|\_|\_|

02. Quel est votre mois de naissance ? |\_|\_| (01 pour janvier, 02 pour février, ..., 12 pour décembre)

03. Vous êtes...  Un homme  Une femme

04. Quelle est votre situation scolaire actuelle ?

Vous suivez des études

Vous avez arrêté vos études

04A. Si vous suivez des études, vous êtes...

- Lycéen(ne) ou collégien(ne)
- En apprentissage
- Étudiant(e) de l'enseignement supérieur (Université, IUT, BTS, prépa...)

04B. Si vous avez arrêté vos études, vous êtes actuellement...

- Sans activité
- En recherche d'emploi
- En insertion (contrat aidé, école de la 2<sup>ème</sup> chance, centre EPIDE...)
- Vous travaillez (hors apprentissage)

05. Avez-vous déjà redoublé ?

Non  Oui → Quelle(s) classe(s) avez-vous redoublée(s) ? |\_|\_|\_|\_|

06A. Diriez-vous que vous avez des difficultés pour lire en français ?

Non  Oui, parfois  Oui, souvent

06B. Diriez-vous que vous avez des difficultés pour écrire en français ?

Non  Oui, parfois  Oui, souvent

07. Dans quel département vivez-vous ? (par exemple : 75 pour Paris, 974 pour la Réunion) |\_|\_|\_|\_|

Les deux questions suivantes nous permettent d'étudier la santé des jeunes selon des grands ensembles de territoire de nature très différente, comme par exemple les grandes villes françaises ou les espaces ruraux.

07A. Précisez votre code postal, si vous le connaissez : |\_|\_|\_|\_|\_| (par exemple : 18000 si vous habitez Bourges)

07B. Précisez le nom de votre commune (ville ou village) de résidence : |\_|\_|\_|\_|\_| (celle correspondant à votre code postal ; par exemple : Bourges)

08. Où vivez-vous le plus souvent ? (une seule réponse possible)

- Chez vos parents ou chez l'un de vos parents
- En internat
- Dans un foyer ou une famille d'accueil
- Dans votre propre logement (avec des amis, seul(e) ou avec votre conjoint)
- Autres situations (sans logement, en caravane...) : → Précisez |\_|\_|\_|\_|\_|

08A. Parmi les personnes suivantes, lesquelles vivent dans le logement où vous vivez le plus souvent ? (plusieurs réponses possibles)

- Votre père
- Votre mère
- Des frères, des sœurs
- Des demi-frères, des demi-sœurs
- Un ou des grands-parents
- Votre beau-père
- Votre belle-mère
- Autres membres de votre famille
- Votre petit(e) ami(e), votre conjoint
- Autres (ami, colocataire...)

**08B. Parlez-vous couramment une autre langue que le français avec votre famille/vos parents ?**

1  Non      2  Oui → Laquelle ? \_\_\_\_\_

**08C. A propos de vos parents...**

1  Ils vivent ensemble      4  Ils sont décédés ou l'un d'eux est décédé  
 2  Ils sont séparés ou divorcés      5  Autre situation → Précisez : \_\_\_\_\_  
 3  Vous ne les avez jamais connus

**09. Quelle est la situation actuelle de vos parents ?** (si vous avez été élevé(e) principalement par des parents adoptifs, des beaux-parents ou autres, répondez pour ceux avec qui vous avez le plus vécu)

Une seule croix par colonne	Père ?	Mère ?
Travaille	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
Chômeur, recherche un emploi	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
Au foyer ou sans activité professionnelle	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
En invalidité ou en longue maladie	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
Retraité	5 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
Je ne sais pas	6 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>
Non concerné(e) (décédé(e), inconnu(e), perdu(e) de vue...)	7 <input type="checkbox"/>	7 <input type="checkbox"/>

**10. Quelle est la profession actuelle de vos parents** (la dernière s'ils ne travaillent pas ou s'ils sont décédés) ? (si vous avez été élevé(e) principalement par des parents adoptifs, des beaux-parents ou autres, répondez pour ceux avec qui vous avez le plus vécu)

(Une seule croix par colonne)	Père ?	Mère ?
<b>Agriculteur exploitant</b>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
<b>Artisan, commerçant, chef d'entreprise de moins de 10 salariés</b>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
<b>Chef d'entreprise de 10 salariés ou plus</b>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
<b>Cadre, professeur</b> (collège, lycée, fac), <b>chercheur, ingénieur, profession libérale</b> (médecin, avocat...)	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
<b>Profession intermédiaire, technicien</b> (instituteur, professeur des écoles, infirmier...)	5 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
<b>Employé</b> (secrétaire, standardiste, aide comptable, vendeur, serveur de bar ou restaurant, caissier...)	6 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>
<b>Ouvrier</b> (en usine ou chez un artisan : ouvrier agricole, plombier, électricien, boucher, coiffeur, routier...)	7 <input type="checkbox"/>	7 <input type="checkbox"/>
<b>Sans profession</b>	8 <input type="checkbox"/>	8 <input type="checkbox"/>
<b>Non concerné(e)</b> (décédé(e), inconnu(e), perdu(e) de vue...)	9 <input type="checkbox"/>	9 <input type="checkbox"/>

Précisez leur métier (exemple, infirmier, boulanger, médecin, plombier, instituteur...) :

Père : \_\_\_\_\_ | Mère : \_\_\_\_\_

**11A. Est-ce que votre famille possède une voiture ?**

1  Non      2  Oui, une voiture      3  Oui, deux voitures ou plus

**11B. Dans le logement où vous vivez le plus souvent, avez-vous une chambre pour vous tout(e) seul(e) ?**

(si vous vivez dans plusieurs endroits, dans le logement où vous vivez le plus souvent)

1  Non      2  Oui

**11C. Au cours des 12 DERNIERS MOIS, combien de fois êtes-vous parti(e) en voyage en famille pour les vacances ?**

1  Jamais      2  Une fois      3  Deux fois      4  Plus de deux fois

**11D. Combien d'ordinateurs ou tablettes votre famille possède-t-elle ?**

1  Aucun      2  Un      3  Deux      4  Plus de deux



## [Ces questions concernent votre santé]

**12. Par rapport aux personnes de votre âge, diriez-vous que votre état de santé est :**

- 1  Pas du tout satisfaisant    2  Peu satisfaisant    3  Plutôt satisfaisant    4  Très satisfaisant

**13A. Quelle est votre taille ?**     m     cm    **13B. Quel est votre poids ?**     kg

**14. Au cours des 12 DERNIERS MOIS...**

(Une seule croix par ligne)

	Non	Oui
Êtes-vous allé(e) chez le médecin ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Êtes-vous allé(e) chez le dentiste ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous eu un problème de santé ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous eu un problème dentaire ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	1	2

**15. Voici des phrases recueillies auprès d'adolescents, lisez chacune d'entre elles et cochez « vrai » si elle correspond à ce que vous vivez, ou « faux » si elle ne correspond pas.**

(Une seule croix par ligne)

	Vrai	Faux
« Je n'ai pas d'énergie pour l'école, pour le travail »	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
« J'ai du mal à réfléchir »	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
« Je sens que la tristesse, le cafard me débordent en ce moment »	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
« Il n'y a rien qui m'intéresse, plus rien qui m'amuse »	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
« Ce que je fais ne sert à rien »	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
« Au fond, quand c'est comme ça, j'ai envie de mourir »	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
« Je ne supporte pas grand-chose »	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
« Je me sens découragé(e) »	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
« Je dors très mal »	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
« À l'école, au boulot, j'y arrive pas »	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	1	2

**16A. Au cours de votre VIE, avez-vous fait une tentative de suicide qui vous a amené(e) à l'hôpital ?**

- 1  Non    2  Oui, une fois    3  Oui, plusieurs fois

**16B. Au cours des 12 DERNIERS MOIS, avez-vous pensé à vous suicider ?**

- 1  Non    2  Oui, une fois    3  Oui, plusieurs fois

**17. Avez-vous déjà pris au cours de votre VIE... ?**

	Non	Oui	En avez-vous pris au cours des 12 DERNIERS MOIS ?		
Un <b>tranquillisant</b> (anxiolytique) ? Atarax, Lysanxia, Tranxène, Stresam, Equanil, Valium, Xanax, Lexomil, Sérésta, Temesta ...	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/> →	1 <input type="checkbox"/> Non	2 <input type="checkbox"/> 1 fois	3 <input type="checkbox"/> Plusieurs fois
Un <b>antidépresseur</b> ? Zoloft, Deroxat, Seropram, Seroplex, Prozac, Stablon, Effexor, Anafranil, Laroxyl ...	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/> →	1 <input type="checkbox"/> Non	2 <input type="checkbox"/> 1 fois	3 <input type="checkbox"/> Plusieurs fois
Un <b>somnifère</b> (hypnotique) ? Donormyl, Imovane, Noctamide, Stilnox, Théralène, Phenergan ...	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/> →	1 <input type="checkbox"/> Non	2 <input type="checkbox"/> 1 fois	3 <input type="checkbox"/> Plusieurs fois
Un <b>psychostimulant</b> ? Ritaline, Ritaline LP, Concerta LP, Modiodal, Olmifon ...	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/> →	1 <input type="checkbox"/> Non	2 <input type="checkbox"/> 1 fois	3 <input type="checkbox"/> Plusieurs fois
Un <b>autre médicament</b> pour les <b>nerfs</b> , pour <b>dormir</b> (phytothérapie, homéopathie...) ? Euphytose, Tranquital, Spasmine, Sédatif PC, Millepertuis, Vagostabyl, Passiflore ...	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/> →	1 <input type="checkbox"/> Non	2 <input type="checkbox"/> 1 fois	3 <input type="checkbox"/> Plusieurs fois
Précisez : <input type="text"/>					



## [Ces questions concernent vos consommations de tabac, de boissons alcoolisées et d'autres drogues]

### 18. Au cours de votre VIE, avez-vous déjà...

(Une seule croix par ligne)

	Jamais	1 fois	Plusieurs fois	→	Quel âge aviez-vous la première fois ?
Fumé des cigarettes en paquet ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	→	____ ans
Fumé des cigarettes à rouler ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	→	____ ans
Fumé des cigares ou des cigarillos ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	→	____ ans
Fumé du tabac avec un narguilé (chicha, pipe à eau...)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	→	____ ans
Utilisé une cigarette électronique (« vapoter ») ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	→	____ ans

### 18A. Au cours des 30 DERNIERS JOURS, avez-vous fumé des cigarettes (en paquet ou à rouler) ?

Aucune	Moins d'une par semaine	Moins d'une par jour	Entre 1-5 par jour	Entre 6-10 par jour	Entre 11-20 par jour	Plus de 20 par jour
<input type="checkbox"/>						

→ 18B. Si vous fumez quotidiennement, à quel âge avez-vous commencé à fumer tous les jours ? \_\_\_\_ ans

### 18C. Au cours des 30 DERNIERS JOURS, avez-vous utilisé une cigarette électronique (« vapoter ») ?

Non	Oui, mais pas tous les jours	Oui, tous les jours
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

→ 18D. Avez-vous déjà fumé des cigarettes (en paquet ou à rouler) la première fois où vous avez utilisé une cigarette électronique ?  Non  Oui

### 19. Au cours de votre VIE, avez-vous déjà bu une boisson alcoolisée (bière, cidre, vin, apéritif, alcool fort (type whisky, gin, vodka...) ...)?

Non  Oui → 19A. Quel âge aviez-vous la première fois ? \_\_\_\_ ans

### 19B. Au cours des 12 DERNIERS MOIS, avez-vous bu une boisson alcoolisée ? (bière, cidre, vin, apéritif, alcool fort (type whisky, gin, vodka...) ...)

0 fois	Une fois par mois ou moins	2-3 fois par mois	Une fois par semaine	2-3 fois par semaine	4 fois par semaine ou plus	Tous les jours ou presque
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### 19C. Au cours des 30 DERNIERS JOURS, combien de fois avez-vous bu une boisson alcoolisée ? (bière, cidre, vin, apéritif, alcool fort (type whisky, gin, vodka...) ...)

0 fois	1-2 fois	3-5 fois	6-9 fois	10-19 fois	20-29 fois	30 fois ou plus
<input type="checkbox"/>						

**20. Au cours de votre VIE, avez-vous déjà été ivre** (saoul, « bourré ») **en buvant des boissons alcoolisées** (bière, cidre, vin, apéritif, alcool fort (type whisky, gin, vodka...), ...) ?

Non  Oui → **20A. Quel âge aviez-vous la première fois où vous avez été ivre ?** |\_\_|\_\_| ans

**21. Au cours des 30 DERNIERS JOURS, combien de fois avez-vous bu 5 verres ou plus de boissons alcoolisées en une seule occasion ?**

(un verre = un « demi » ou une bouteille de bière ou de cidre (25 cl), un verre de vin (12 cl), un verre d'alcool fort (4 cl), un cocktail...)

0 fois      1-2 fois      3-5 fois      6-9 fois      10-19 fois      20-29 fois      30 fois ou plus

1       2       3       4       5       6       7

**22. Au cours de votre VIE, avez-vous déjà fumé du cannabis** (haschich, bedo, joint, herbe, shit) ?

Non  Oui → **22A. Quel âge aviez-vous la première fois où vous avez fumé du cannabis ?**

|\_\_|\_\_| ans

**22B. Repensez à la DERNIERE FOIS que vous avez fumé du cannabis...**

**C'était...**

De la résine

De l'herbe

Autre :

1

2

3

→ Précisez : |\_\_\_\_\_|

**22C. Au cours des 12 DERNIERS MOIS, avez-vous fumé du cannabis** (haschich, bedo, joint, herbe, shit) ?

0 fois      1-2 fois      3-5 fois      6-9 fois      10 fois ou plus

1       2       3       4       5

**22D. Si vous avez fumé au moins une fois du cannabis au cours des 12 DERNIERS MOIS ...**

(Une seule croix par ligne)

	Jamais	Rarement	De temps en temps	Assez souvent	Très souvent
Avez-vous fumé du cannabis avant midi ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
Avez-vous fumé du cannabis lorsque vous étiez seul(e) ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
Avez-vous eu des problèmes de mémoire quand vous fumiez du cannabis ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
Des amis ou des membres de votre famille vous ont-ils dit que vous devriez réduire votre consommation de cannabis ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
Avez-vous essayé de réduire ou d'arrêter votre consommation de cannabis sans y arriver ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
Avez-vous eu des problèmes à cause de votre consommation de cannabis (dispute, bagarre, accident, mauvais résultats à l'école...)?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5



**CET ESPACE VOUS EST RÉSERVÉ POUR NOUS FAIRE PART DE VOTRE AVIS**

Avez-vous trouvé ce questionnaire intéressant ?

Si vous n'avez pas souhaité répondre à certaines questions, pouvez-vous nous expliquer pour quelle(s) raison(s) ci-dessous ?

---

---

---

Si vous avez des remarques à faire sur le questionnaire en général ou sur certaines questions en particulier, vous pouvez le faire ci-dessous.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Si vous êtes intéressé(e) pour participer à des projets de recherche et que vous seriez d'accord pour faire des entretiens vous pouvez laisser votre mail ci-dessous ou alors écrivez-nous à l'adresse suivante :

**[escapad@ofdt.fr](mailto:escapad@ofdt.fr)**

Votre e-mail : ↓

\_\_\_\_\_ | @ | \_\_\_\_\_



## **ANNEXE 7 : Aide au diagnostic et à la prise en charge d'une intoxication au protoxyde d'azote**



### **Usage détourné du protoxyde d'azote Aide au diagnostic et à la prise en charge d'une intoxication**

L'usage de protoxyde d'azote (sous forme de cartouches ou de bonbonnes destinées à un usage culinaire) est en forte augmentation depuis plusieurs années, en particulier chez les jeunes adultes. Les effets recherchés sont notamment : hilarité, euphorie, désinhibition, anxiolyse, « défonce ».

<b>PENSEZ A L'INHALATION DE « PROTO » OU « GAZ HILARANT », CHEZ UNE PERSONNE QUI PRÉSENTE DE FAÇON INEXPLIQUÉE :</b>	
 <b>DES SIGNES NEUROLOGIQUES</b>	<b>Spécifiques d'une atteinte centrale et/ou périphérique</b> (paresthésie, hypoesthésie, déficits sensitivo-moteurs, troubles de la marche, ataxie, etc.) <b>Aspécifiques</b> (céphalées, malaise, trouble cognitif, vertiges, etc.)
 <b>DES SIGNES CARDIOVASCULAIRES</b>	<b>Signes thrombotiques</b> (thromboses, embolie pulmonaire, AVC, syndrome coronaire aigu, etc.) <b>Signes cardiaques</b> (sensation d'oppression, de douleur thoracique, trouble du rythme cardiaque, etc.)
 <b>DES MANIFESTATIONS PSYCHIATRIQUES</b>	<b>Comportementales</b> (agitation, agressivité, etc.) <b>Psychotiques</b> (hallucinations visuelles/auditives, délire paranoïaque, etc.) <b>Anxieuses</b> (angoisse, anxiété, attaque de panique, etc.) <b>Thymiques</b> (tristesse, irritabilité, idées suicidaires, etc.) <b>Cognitives</b> (« confusion », amnésie, etc.) <b>Troubles de la vigilance</b> (insomnie, inversion du rythme nyctéméral, etc.)
 <b>DES TRAUMATISMES &amp; CHUTES</b>	Accidents de la voie publique Brûlures (froid)

### **PRISE EN CHARGE**



**Traitement adapté à la symptomatologie**

**Prise en charge pluridisciplinaire, le cas échéant**

**Prise en charge addictologique** : recherche des troubles liés à l'usage (abus, dépendance)

**Arrêt définitif de la consommation de protoxyde d'azote**

**Nécessité d'évaluer les autres causes possibles**

➡ Pour déclarer les cas d'abus, de dépendance, ou d'usage détourné : [signalement.social-sante.gouv.fr](https://signalement.social-sante.gouv.fr)  
Si vous avez des questions sur les risques liés au protoxyde d'azote, vous pouvez contacter le **centre d'addictovigilance (CEIP-A)** de votre région.

➡ En cas de besoin, demandez un avis toxicologique aux centres antipoison (24 h/24 h) : [centres-antipoison.net](https://centres-antipoison.net)

Suivez-nous sur   @ansm  [ansm.sante.fr](https://ansm.sante.fr)

Décembre 2022



**PROTOXYDE  
D'AZOTE :  
UN GAZ PAS SI  
HILARANT  
QUE CELA ...**

**Vous avez un enfant au collège ou au lycée ?  
Cette information vous concerne.**

Ne pas jeter ce document sur la voie publique

Janvier 2020



**URPS**  
Pharmaciens  
HAUTS-DE-FRANCE  
NORD • PAS DE CALAIS • PICARDIE

**A**  
CEIP  
Nord-Pas-de-Calais

**OMéDiT**  
Hauts-de-France

**UNIVERSITÉ**  
Jules Verne

**FACULTÉ DE MÉDECINE**

**FACULTÉ DE PHARMACIE**

**CEIP**

Le **protoxyde d'azote**, connu également sous le nom de **gaz hilarant**, est un gaz stocké dans des **cartouches pour siphon à chantilly** en vente libre en grande surface ou sur internet.

Son usage détourné pour ses propriétés hilarantes et euphorisantes est en forte augmentation chez les adolescents notamment dans la région des Hauts-de-France.

### MODE DE CONSOMMATION

Le plus souvent, le gaz est transféré dans un ballon de baudruche puis aspiré par la bouche. Le gaz très froid voire gelé, est transféré dans le ballon à l'aide d'un dispositif permettant de percer la cartouche.

### EFFETS RECHERCHÉS

L'inhalation du gaz peut entraîner :

- ⊕ Une désinhibition
- ⊕ Des altérations visuelles et auditives
- ⊕ Une euphorie comparable à l'ivresse, souvent accompagnée de rires incontrôlables.

Les effets durent 2 à 3 minutes.

### RISQUES SUR LA SANTÉ

#### RISQUES IMMÉDIATS

- ⊕ **Brûlures par le froid** du gaz libéré directement depuis la cartouche (lèvres, gorge, voire œdème pulmonaire pouvant entraîner le décès)
- ⊕ **Asphyxie** liée au manque d'oxygène
- ⊕ **Perte de connaissance** et risque de chute
- ⊕ **Troubles neurologiques** (désorientation, vertiges, ...)
- ⊕ **Troubles psychiques** (attaques de panique, ...)
- ⊕ **Chutes, traumatismes, accidents de/aux personnes** ou accidents de la voie publique...

#### RISQUES EN CAS D'UTILISATION RÉGULIÈRE OU DE SURDOSAGE

- ⊕ **Psychiques** (troubles de l'humeur, hallucinations, idées suicidaires...)
- ⊕ **Neurologiques** (troubles de la mémoire; atteinte de la moelle épinière et des nerfs pouvant entraîner un handicap parfois irréversible)
- ⊕ **Cardiovasculaires** (troubles du rythme, hypotension...)
- ⊕ **Dépendance** et ses conséquences (repli sur soi, dépression, descolarisation...)

Des cas graves ont été observés avec des consommations de quelques cartouches à plusieurs dizaines par jour, parfois sur de courtes durées.

**Discutez-en et informez vos enfants des risques de cette pratique.**

Vous avez des questions ? Votre médecin ou votre pharmacien peuvent y répondre.

Vous pouvez également contacter :

⊕ Centre Régional de Pharmacovigilance et Centre d'Addictovigilance  
CHU de Lille - 03 20 96 18 18

⊕ Centre Régional de Pharmacovigilance d'Amiens - CHU Amiens Picardie - 03 22 08 70 96



Plus d'infos sur le site de l'URPS Pharmaciens HDF  
<https://www.urps-pharmaciens-hdf.fr/actualites-pharmacovigilance>



## ANNEXE 9 :



#protoxyde d'azote

### Le proto ça fait quoi ?

Les jeunes qui consomment du gaz hilarant recherchent :

- › Un effet rapide
- › Une euphorie et/ou un fou rire incontrôlable
- › Un état de « flottement »
- › Des distorsions sensorielles



#protoxyde d'azote

### Le proto c'est quoi ?

- › Le protoxyde d'azote (N<sub>2</sub>O) est un gaz utilisé en cuisine (siphon à chantilly par exemple).
- › Il est vendu sous la forme de cartouches ou de bonbonnes.
- › Appelé aussi **gaz hilarant** ou « **proto** » son usage est détourné principalement par les collégiens, les lycéens et les étudiants et consiste à inhaler le gaz des cartouches avec un ballon.
- › Le protoxyde d'azote (N<sub>2</sub>O) est également utilisé pour les anesthésies, dans ce cas son usage est très encadré.



### Protoxyde d'azote et loi

- › La vente est interdite aux mineurs
- › Inciter un mineur à en consommer est puni de 15 000€ d'amende
- › La vente ou l'offre dans les débits de boissons et les débits de tabac est passible d'une amende de 3 750 €
- › La vente ou la distribution des « crakers » et les ballons destinés à faciliter l'extraction de protoxyde d'azote est passible d'une amende de 3 750€





#protoxyde d'azote

## Le proto c'est dangereux ?

L'usage détourné de protoxyde d'azote augmente malgré des risques avérés :

- > Asphyxie par manque d'oxygène
- > Brûlure par le froid du gaz
- > Vertiges, désorientation
- > Perte de connaissance, chutes

En cas de consommations répétées et à intervalles rapprochés et/ou à fortes doses, **de sévères troubles neurologiques, hématologiques, psychiatriques ou cardiaques** peuvent survenir



#protoxyde d'azote

## Le proto, c'est pas écolo

Au-delà des risques pour la santé, ça n'est pas éco-friendly de jeter par terre les cartouches et les ballons !

- > Le caoutchouc ou le latex des ballons se dégradent très lentement dans la nature
- > Jeter les cartouches et les ballons dans une poubelle permet d'éviter à d'autres un travail pénible

Le mieux pour la planète et sa santé, c'est de ne pas en consommer !



#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**

7j/7 de 0h à 24h. Appel anonyme et gratuit 0 800 23 13 13



## ANNEXE 10 :

L'inhalation de protoxyde d'azote se fait majoritairement à l'aide du matériel suivant : une cartouche de siphon à chantilly, un cracker et un ballon de baudruche.



De nombreuses vidéos explicatives sont disponibles sur internet notamment sur YouTube. Le procédé est le suivant :



- Insérer la cartouche dans le cracker

- Fermer le capuchon et ne plus le dévisser car la cartouche est percée : risque de brûlure par le froid en cas d'ouverture (ne jamais inhaler directement)
- Glisser le ballon de baudruche sur les bords du cracker au niveau de l'ouverture







- Bien positionner les doigts avant de dévisser le cracker et de libérer le gaz dans le ballon pour éviter toute brûlure



- Une fois que le gaz est libéré dans le ballon, il faut attendre environ 20 secondes le temps que le gaz se réchauffe à l'intérieur



- Respirer dans le ballon en inhalant et en expirant plusieurs fois en cycle fermé. Les effets du gaz apparaissent dans les premières secondes qui suivent l'inhalation : euphorie, bourdonnements, flottement...

## SURVEILLANCE DES ORDONNANCES FALSIFIEES - RECUEIL DU 1ER AU 30 NOVEMBRE 2023

NOM DE L'OFFICINE :		CODE POSTALE ET VILLE :		FAX :		
TELEPHONE :		E-mail :				
Date de présentation de l'ordonnance	Demandeur	Nom du (des) médicament(s) suspecté(s) et dosage.	Ordonnance : type(s) **	Date de la prescription	Critères(s) d'identification ***	Commentaires
l'ordonnance	Connu* Age sexe					

\* Déjà venu dans votre pharmacie ? oui / non

- \*\* Ordonnance**
- 1 : ordonnance simple
  - 2 : ordonnance sécurisée
  - 3 : ordonnance hospitalière
  - 4 : ordonnance bizonne
- \*\*\* Critères d'identification** (précisions au verso)
- 1 : modification posologie ou durée
  - 2 : rajout d'un médicament
  - 3 : posologie inadéquate
  - 4 : faute d'orthographe
  - 5 : écriture différente
  - 6 : Prescription non conforme à la législation (préciser)
  - 7 : Incohérence de l'ordonnance (préciser)
  - 8 : vol d'ordonnance
  - 9 : ordonnance scannée ou photocopiée ou créée
  - 10 : chevauchement non autorisé
  - 11 : éléments du contexte (préciser)
  - 12 : autres critères (cf au verso pour explication)

Joindre si possible une copie anonyme des ordonnances. N'oubliez pas de renvoyer ce tableau même si vous n'avez pas eu d'ordonnance suspecte par fax au **03 20 44 56 87** ou par e-mail : [pharmacodependance@chu-lille.fr](mailto:pharmacodependance@chu-lille.fr) ou par courrier : CEIP-Addictovigilance des Hauts-de France, CHU de Lille, Faculté de Médecine Pôle Recherche, Service de Pharmacologie, 4<sup>e</sup> ouest, 1 place de Verdun, 59037 LILLE CEDEX. Pour tout renseignement, contactez l'équipe du CEIP de Lille au 03 20 44 68 64.

## RENSEIGNEMENTS PRATIQUES

- Merci de compléter le tableau en indiquant une ordonnance par ligne.
- Distinguer la date de présentation de l'ordonnance à l'officine, de la date de prescription figurant sur l'ordonnance.

### A titre indicatif, à propos des critères d'identification

### Le bordereau doit comprendre au minimum les données :

- Modification (1), rajout (2), posologie (3), écriture (5) : préciser dans votre commentaire si porte sur la date, la durée du traitement, le nombre de boîtes, la mention « *à renouveler* », si le médicament a été rajouté, etc.
  - ✓ Identification de l'officine, afin de pouvoir vous contacter si nécessaire.
  - ✓ Le sexe du patient
- Rédaction non conforme à la législation (6) : préciser pourquoi en commentaire (exemple : « *identification du demandeur ou du prescripteur non précisée* », etc.)
  - ✓ L'âge du patient (réel ou estimé)
  - ✓ Le nom du ou des **médicaments suspectés et leur dosage**
- Incohérence de l'ordonnance (7) : merci de préciser pourquoi dans les commentaires.
  - ✓ Le ou les critères d'identification.
- Falsification (9) : préciser dans le commentaire s'il s'agit d'une ordonnance scannée ou photocopiée ou créée en totalité.
- Éléments du contexte (11) : pas de carte vitale, veut payer, connu pour ces faits, part si appel médecin, attitude du demandeur, etc.
- Autres critères (12) - Préciser dans les commentaires :
  - Acte gratuit
  - Ordonnance de complaisance
  - Médicament onéreux
  - Ordonnance pour l'étranger
  - Ordonnance issue d'une plateforme ou application de téléconsultation (Doctolib, Qare, etc.). Merci d'indiquer le nom de la plateforme et toute autre information utile concernant la présentation de cette ordonnance.

NOUVEAU

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. P Campo, Jargot, D., La Rocca, B., Marc, F., Miraval, S., Passeron, J., Pillière, F., & Robert, S. (2018). *Protoxyde d'azote (FT 267). Généralités—Fiche toxicologique—INRS*. [https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX\\_267](https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_267)
2. FAO & OMS. (2021). Noms de catégorie et système international de numérotation des additifs. In *Codex Alimentarius* (p. 248). [https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FStandards%252FCXS%2B192-1995%252FCXS\\_192f.pdf](https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FStandards%252FCXS%2B192-1995%252FCXS_192f.pdf)
3. Règlement (CE) N°1333/2008 du parlement européen et du conseil du 16 décembre 2008 sur les additifs alimentaires (2008). <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:354:0016:0033:fr:PDF>
4. Directive 2009/32/CE du parlement européen et du conseil européen du 23 avril 2009 (2009). directive 2009/32/CE du Parlement européen et du Conseil du 23 avril 2009
5. Assemblée nationale. (s. d.). *Rapport n°3987—15e législature*. Assemblée nationale. Consulté 31 octobre 2023, à l'adresse [https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/rapports/cion-soc/l15b3987\\_rapport-fond](https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/rapports/cion-soc/l15b3987_rapport-fond)
6. Deheul, S., Tard, C., Douillard, C., Joncquel Chevalier Curt, M., Azzouz, R., Gautier, S., Vamecq, J., Grzych, G., Guerlais, M., & Victorri-Vigneau, C. (2021). Usage récréatif du protoxyde d'azote : Méfaits et mise en garde. *La Presse Médicale Formation*, 2(6), 567-573. <https://doi.org/10.1016/j.lpmfor.2021.09.003>
7. CEIP-A de Nantes & CEIP-A de Bordeaux. (2021). *Bilan d'addictovigilance Protoxyde d'Azote-Données 2020*. <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/11/16/20211116-rapport-anonymise-protoxyde-dazote-sans-annexe-donnees-2020.pdf>
8. Boutron, C., Mathieu-Nolf, M., Pety, N., & Deveaux, M. (2000). Utilisations détournées du protoxyde d'azote. *Annales de Toxicologie Analytique*, 12(3), 208-213. <https://doi.org/10.1051/ata/2000013>
9. Campan, L. (1997). 1798, bicentenaire : Humphry Davy et le protoxyde d'azote. *Urgences Médicales*, 16(6), 243-246. [https://doi.org/10.1016/S0923-2524\(97\)82684-7](https://doi.org/10.1016/S0923-2524(97)82684-7)
10. Ambrosini, M. P., Miller, M. N., Penaud, M. J., & Gallina, M. S. (s. d.). *William T.G. Morton et Horace Wells : Deux chirurgiens-dentistes, deux figures marquantes de l'anesthésiologie*.
11. *Protoxyde d'azote lors de l'utilisation du MEOPA en milieu de soins : Toxicité, situations d'exposition, données métrologiques, pistes de prévention et rôle du médecin du travail - Article de revue - INRS*. (s. d.). Consulté 18 septembre 2023, à l'adresse <https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=TP%2026>
12. *Meopa. Dangers du protoxyde d'azote—Risques—INRS*. (s. d.). Consulté 16 octobre 2023, à l'adresse <https://www.inrs.fr/risques/meopa/dangers-protoxyde-azote.html>
13. *Résumé des caractéristiques du produit—PROTOXYDE D'AZOTE MEDICINAL MESSER FRANCE, gaz pour inhalation en bouteille—Base de données publique des médicaments*. (s. d.). Consulté 16 octobre 2023, à l'adresse <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65275357&typedoc=R>
14. Balice-Bourgeois, C. (2003, mars 1). Utilisation du MEOPA pour les actes douloureux en pédiatrie. *pédiatrie suisse*. <https://www.paediatricschweiz.ch/fr/utilisation-du-meopa-pour-les-actes-douloureux-en-pediatrie/>
15. Sanders, R. D., Weimann, J., & Maze, M. (2008). Biologic effects of nitrous oxide : A mechanistic and toxicologic review. *Anesthesiology*, 109(4), 707-722. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181870a17>
16. Blin, J., Guerlais, M., Masson, D., Catteau, A., Deheul, S., & Victorri-Vigneau, C. (2021). La toxicologie du protoxyde d'azote. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2021(535), 48-53. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(21\)00252-5](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(21)00252-5)
17. Millet, B. (2020). *Prescrire les psychotropes*. Elsevier Health Sciences.
18. *Résumé des caractéristiques du produit—PROTOXYDE D'AZOTE MEDICINAL LINDE HEALTHCARE, gaz pour inhalation, en bouteille—Base de données publique des médicaments*. (s. d.). Consulté 18

- septembre 2023, à l'adresse <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64959847&typedoc=R>
19. OMEDIT ILE DE FRANCE. (2021). *MEOPA*. <https://www.omedid-idf.fr/wp-content/uploads/fiche-reflexe-MEOPA-VF.pdf>
  20. ANSM. (2023). *Protoxyde d'Azote Medicinal Air Products Medical, gaz pour inhalation, en bouteille-Résumé des Caractéristiques du Produit*. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=61607132&typedoc=R&ref=R0406433.htm>
  21. CNESST. (2001). *Protoxyde d'azote-Répertoire toxicologique*. [https://reptox.cnesst.gouv.qc.ca/Pages/fiche-complete.aspx?no\\_produit=331488&no\\_seq=1&t=protoxyde+d%27azote#topref\\_1018\\_4](https://reptox.cnesst.gouv.qc.ca/Pages/fiche-complete.aspx?no_produit=331488&no_seq=1&t=protoxyde+d%27azote#topref_1018_4)
  22. *Résumé des caractéristiques du produit—ANTASOL 135, gaz pour inhalation, en bouteille—Base de données publique des médicaments*. (s. d.). Consulté 31 octobre 2023, à l'adresse <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65756287&typedoc=R>
  23. *Résumé des caractéristiques du produit—KALINOX 50 %/50 %, gaz médicinal comprimé—Base de données publique des médicaments*. (s. d.). Consulté 31 octobre 2023, à l'adresse <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67577233&typedoc=R#RcpContreindications>
  24. *Résumé des caractéristiques du produit—PROTOXYDE D'AZOTE MEDICINAL AIR LIQUIDE SANTE FRANCE, gaz pour inhalation, en bouteille—Base de données publique des médicaments*. (s. d.). Consulté 25 mars 2024, à l'adresse <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66745781&typedoc=R#RcpPropPharmacocinetiques>
  25. Guéant, J.-L., Coelho, D., & Nicolas, J.-P. (2014). La vitamine B12 et les maladies génétiques associées. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 198(6), 1141-1156. [https://doi.org/10.1016/S0001-4079\(19\)31264-6](https://doi.org/10.1016/S0001-4079(19)31264-6)
  26. Loup-Leuciuc, A., Loup, P.-J., Lombardi, T., & Samson, J. (2011). Carence en vitamine B12 (1<sup>re</sup> partie) : Mise au point. *Médecine Buccale Chirurgie Buccale*, 17(3), 211-224. <https://doi.org/10.1051/mbcb/2011127>
  27. Serraj, K., Mecili, M., & Andrés, E. (2010). Signes et symptômes de la carence en vitamine B12 : Revue critique de la littérature. *Médecine thérapeutique*, 16(1), 13-20. <https://doi.org/10.1684/met.2010.0238>
  28. Weimann, J. (2003). Toxicity of nitrous oxide. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 17(1), 47-61. <https://doi.org/10.1053/bean.2002.0264>
  29. Chaugny, C., Simon, J., Collin-Masson, H., De Beauchêne, M., Cabral, D., Fagniez, O., & Veyssier-Belot, C. (2014). Carence en vitamine B12 par toxicité du protoxyde d'azote : Une cause méconnue de sclérose combinée de la moelle. *La Revue de Médecine Interne*, 35(5), 328-332. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2013.04.018>
  30. *Résumé des caractéristiques du produit—PLACYNOX 50% / 50%, gaz médicinal comprimé—Base de données publique des médicaments*. (s. d.). Consulté 31 octobre 2023, à l'adresse <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60581211&typedoc=R>
  31. *Résumé des caractéristiques du produit—OXYNOX 135, gaz pour inhalation, en bouteille—Base de données publique des médicaments*. (s. d.). Consulté 31 octobre 2023, à l'adresse <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65070135&typedoc=R>
  32. *Résumé des caractéristiques du produit—ANTASOL 180, gaz pour inhalation, en bouteille—Base de données publique des médicaments*. (s. d.). Consulté 31 octobre 2023, à l'adresse <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64803677&typedoc=R>
  33. *Résumé des caractéristiques du produit—ACTYNOX 50 %/50 % v/v, gaz médicinal comprimé—Base de données publique des médicaments*. (s. d.). Consulté 31 octobre 2023, à l'adresse <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60043038&typedoc=R>
  34. *WHOCC - Structure and principles*. (s. d.). Consulté 26 octobre 2023, à l'adresse [https://www.whocc.no/atc/structure\\_and\\_principles/](https://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/)

35. Gérome, C., Cadet-Taïrou, A., Gandilhon, G., Milhet, M., Martinez, M., & Néfau, T. (2018). *Substances psychoactives, usagers et marchés : Les tendances récentes (2017-2018)—Tendances 129—Décembre 2018—OFDT*. <https://www.ofdt.fr/publications/collections/tendances/substances-psychoactives-usagers-et-marches-les-tendances-recentes-2017-2018-tendances-129-decembre-2018/>
36. Greillet, C., & Solal, C. (2020). Protoxyde d'azote : Un gaz hilarant aux séquelles neurologiques loin d'être drôles. *Vigil'Anses*, 11, 17-20.
37. *Le dico des drogues—Protoxyde d'azote*. (s. d.). Drogues Info Service. Consulté 18 septembre 2023, à l'adresse <https://www.drogues-info-service.fr/Tout-savoir-sur-les-drogues/Le-dico-des-drogues/Protoxyde-d-azote>
38. Vidéo : *Le "proto", ce gaz hilarant qui ne devrait pas faire rire*. (2020, octobre 1). Konbini - Musique, cinéma, sport, food, news : le meilleur de la pop culture. <https://www.konbini.com/news/video-le-proto-ce-gaz-hilarant-qui-ne-devrait-pas-faire-rire/>
39. *Le protoxyde d'azote, « une consommation sociale » chez les jeunes*. (s. d.). ladepeche.fr. Consulté 18 septembre 2023, à l'adresse <https://www.ladepeche.fr/2022/09/16/le-protoxyde-d-azote-une-consommation-sociale-chez-les-jeunes-10548650.php>
40. Gérome, C., & Talva, A. (2022). *Les usages psychoactifs du protoxyde d'azote—Tendances 151—Août 2022—OFDT*. <https://www.ofdt.fr/publications/collections/tendances/tendances-151/>
41. OFDT. (s. d.). *Les drogues à 17 ans—Analyse de l'enquête ESCAPAD 2022—Tendances 155*. Consulté 18 septembre 2023, à l'adresse <https://www.ofdt.fr/publications/collections/tendances/les-drogues-17-ans-analyse-de-lenquete-escapad-2022-tendances-155-mars-2022/>
42. Perino, J., Tournier, M., Mathieu, C., Letinier, L., Peyré, A., Perret, G., Pereira, E., Fourrier-Réglat, A., Pollet, C., Fatseas, M., Tzourio, C., & Daveluy, A. (2022). Psychoactive substance use among students : A cross-sectional analysis. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 36(5), 908-914. <https://doi.org/10.1111/fcp.12771>
43. Spilka, S., Le Nézet, O., Janssen, E., Brissot, A., Philippon, A., Shah, J., & Chyderiotis, S. (2018). *Les drogues à 17 ans : Analyse de l'enquête ESCAPAD 2017*. OFDT. <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eftxssy2.pdf>
44. ANSM. (2023). *Synthèse des données 2021 d'addictovigilance*. <file:///C:/Users/User/Downloads/2023-synthese-donnees-av-proto-2021.pdf>
45. CEIP-A de Nantes. (2022). *Protoxyde d'azote non médical : Comment en est-on arrivé là? (19; Bulletin de l'Association des Centres d'Addictovigilance)*. [https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/2023/01/Bulletin-Protoxyde-d-azote-2022\\_.pdf](https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/2023/01/Bulletin-Protoxyde-d-azote-2022_.pdf)
46. ANSM. (2023). *Synthèse des données 2021 de toxicovigilance*. <file:///C:/Users/User/Downloads/2023-synthese-donnees-tv-proto-2021.pdf>
47. Sociotopie, A. de S. H. et S. A. (2022). *Rapport d'enquête : Étude sociologique sur les usages et les usagers de protoxyde d'azote dans les Hauts-de-France*. ARS Hauts-de-France. <https://www.hauts-de-france.ars.sante.fr/media/97317/download>
48. *10 cartouches de gaz N2O pour siphon à Chantilly*. (s. d.). Maison Ludique. Consulté 4 avril 2024, à l'adresse <https://www.maisonludique.com/10-cartouches-de-gaz-n2o-pour-siphon-a-chantilly-liss-415.html>
49. *Cartouches Crème en Gros : Commandez ici - Cream Deluxe*. (2020, juin 17). <https://cream-deluxe.com/fr/cartouche-n2o-grossiste/>
50. *VOGUE - Cartouches siphon à Chantilly—CHR-Avenue.com*. (s. d.). Consulté 4 avril 2024, à l'adresse <https://www.chr-avenue.com/23836-vogue-cartouches-siphon-a-chantilly.html>
51. Defurne, A., Duquennoy-Martinot, V., Jeanne, M., & Pasquesoone, L. (2021). Engelures Liées À L'Usage Festif De Protoxyde D'Azote. Cas Clinique Et Revue De La Littérature. *Annals of Burns and Fire Disasters*, 34(4), 319-322.
52. *Usage récréatif du protoxyde d'azote en Europe : Situation, risques, réponses | www.emcdda.europa.eu*. (s. d.). Consulté 7 avril 2024, à l'adresse [https://www.emcdda.europa.eu/publications/topic-overviews/recreational-nitrous-oxide-use-europe-situation-risks-responses\\_fr](https://www.emcdda.europa.eu/publications/topic-overviews/recreational-nitrous-oxide-use-europe-situation-risks-responses_fr)

53. McDermott, R., Tsang, K., Hamilton, N., & Belton, M. (2015). Recreational nitrous oxide inhalation as a rare cause of spontaneous pneumomediastinum. *BMJ Case Reports*, 2015, bcr2015209750. <https://doi.org/10.1136/bcr-2015-209750>
54. *Recreational use of nitrous oxide—A growing concern for Europe* | [www.emcdda.europa.eu](http://www.emcdda.europa.eu). (s. d.). Consulté 12 avril 2024, à l'adresse [https://www.emcdda.europa.eu/publications/rapid-communication/recreational-use-nitrous-oxide-growing-concern-europe\\_en](https://www.emcdda.europa.eu/publications/rapid-communication/recreational-use-nitrous-oxide-growing-concern-europe_en)
55. Layzer, R. B. (1978). Myeloneuropathy after prolonged exposure to nitrous oxide. *Lancet (London, England)*, 2(8102), 1227-1230. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(78\)92101-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(78)92101-3)
56. Garakani, A., Jaffe, R. J., Savla, D., Welch, A. K., Protin, C. A., Bryson, E. O., & McDowell, D. M. (2016). Neurologic, psychiatric, and other medical manifestations of nitrous oxide abuse : A systematic review of the case literature. *The American Journal on Addictions*, 25(5), 358-369. <https://doi.org/10.1111/ajad.12372>
57. Oussalah, A., Julien, M., Levy, J., Hajjar, O., Franczak, C., Stephan, C., Laugel, E., Wandzel, M., Filhine-Tresarrieu, P., Green, R., & Guéant, J.-L. (2019). Global Burden Related to Nitrous Oxide Exposure in Medical and Recreational Settings : A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 8(4), Article 4. <https://doi.org/10.3390/jcm8040551>
58. Vitte, T., Castrioto, A., Schmitt, E., Moro, E., & Potel, S. R. (2023). Subacute cognitive impairment in B12 vitamin-deficiency neuromyelopathy secondary to nitrous oxide abuse. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 44(9), 3341-3343. <https://doi.org/10.1007/s10072-023-06813-w>
59. Shen, Q., Lu, H., Wang, H., & Xu, Y. (2021). Acute cognitive disorder as the initial manifestation of nitrous oxide abusing : A case report. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 42(2), 755-756. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-04183-w>
60. Gochard, A., Mondon, K., De Toffol, B., & Autret, A. (2009). Carence en vitamine B12, ataxie cérébelleuse et troubles cognitifs. *Revue Neurologique*, 165(12), 1095-1098. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2008.12.004>
61. Wang, L., Yin, L., Wang, Q., Wang, R., Liu, Z., Dong, M., Duan, X., Zheng, Y., Hong, W., Liu, F., & Tie, C. (2022). SPECT findings on neuropsychiatric symptoms caused by nitrous oxide abuse. *Frontiers in Psychiatry*, 13. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.980516>
62. Richardson, K. J., & Shelton, K. L. (2015). N-Methyl-d-Aspartate Receptor Channel Blocker–Like Discriminative Stimulus Effects of Nitrous Oxide Gas. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 352(1), 156-165. <https://doi.org/10.1124/jpet.114.218057>
63. Paulus, M. C., Wijnhoven, A. M., Maessen, G. C., Blankensteijn, S. R., & van der Heyden, M. A. G. (2021). Does vitamin B12 deficiency explain psychiatric symptoms in recreational nitrous oxide users? A narrative review. *Clinical Toxicology*, 59(11), 947-955. <https://doi.org/10.1080/15563650.2021.1938107>
64. Mrabet, S., Ellouze, F., Ellini, S., & Mrad, M. F. (2015). Manifestations neuropsychiatriques inaugurant une maladie de Biermer. *L'Encéphale*, 41(6), 550-555. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2015.07.004>
65. Den Uil, S. H., Vermeulen, E. G. J., Metz, R., Rijbroek, A., & De Vries, M. (2018). Aortic arch thrombus caused by nitrous oxide abuse. *Journal of Vascular Surgery Cases, Innovations and Techniques*, 4(2), 80-82. <https://doi.org/10.1016/j.jvscit.2018.01.001>
66. Sharma, P., Senthilkumar, R., Brahmachari, V., Sundaramoorthy, E., Mahajan, A., Sharma, A., & Sengupta, S. (2006). Mining literature for a comprehensive pathway analysis : A case study for retrieval of homocysteine related genes for genetic and epigenetic studies. *Lipids in Health and Disease*, 5(1), 1. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-5-1>
67. Federici, L., Henoun Loukili, N., Zimmer, J., Affenberger, S., Maloisel, F., & Andrés, E. (2007). Manifestations hématologiques de la carence en vitamine B12 : Données personnelles et revue de la littérature. *La Revue de Médecine Interne*, 28(4), 225-231. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2006.10.319>
68. Bodin, L., Axelsson, G., & Ahlborg, G. (1999). The association of shift work and nitrous oxide exposure in pregnancy with birth weight and gestational age. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 10(4), 429-436. <https://doi.org/10.1097/00001648-199907000-00012>

69. Shirangi, A., Fritschi, L., & Holman, C. D. J. (2009). Associations of unscavenged anesthetic gases and long working hours with preterm delivery in female veterinarians. *Obstetrics and Gynecology*, *113*(5), 1008-1017. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31819fe996>
70. Rowland, A. S., Baird, D. D., Shore, D. L., Weinberg, C. R., Savitz, D. A., & Wilcox, A. J. (1995). Nitrous oxide and spontaneous abortion in female dental assistants. *American Journal of Epidemiology*, *141*(6), 531-538. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a117468>
71. Shirangi, A., Fritschi, L., & Holman, C. D. J. (2008). Maternal occupational exposures and risk of spontaneous abortion in veterinary practice. *Occupational and Environmental Medicine*, *65*(11), 719-725. <https://doi.org/10.1136/oem.2007.035246>
72. Rowland, A. S., Baird, D. D., Weinberg, C. R., Shore, D. L., Shy, C. M., & Wilcox, A. J. (1992). Reduced fertility among women employed as dental assistants exposed to high levels of nitrous oxide. *The New England Journal of Medicine*, *327*(14), 993-997. <https://doi.org/10.1056/NEJM199210013271405>
73. Vieira, E., Cleaton-Jones, P., & Moyes, D. (1983). Effects of low intermittent concentrations of nitrous oxide on the developing rat fetus. *British Journal of Anaesthesia*, *55*(1), 67-69. <https://doi.org/10.1093/bja/55.1.67>
74. Denis, M.-A., Cadot, R., & Bergeret, A. (2016). Exposition du personnel soignant au protoxyde d'azote. *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement*, *77*(4), 640-649. <https://doi.org/10.1016/j.admp.2015.12.007>
75. World Health Organization. Regional Office for the Eastern Mediterranean. (2019). *Addiction*. <https://iris.who.int/handle/10665/352202>
76. *Publication de la CIM-11 2022*. (s. d.). Consulté 11 avril 2024, à l'adresse <https://www.who.int/fr/news/item/11-02-2022-icd-11-2022-release>
77. Pull, C., & Weltgesundheitsorganisation (Éds.). (1993). *Classification internationale des maladies ; dixième révision, chapitre V (F) : Troubles mentaux et troubles du comportement; descriptions cliniques et directives pour le diagnostic*. Masson.
78. Ministère de la Santé et de la Prévention. (2023, septembre 27). *Augmentation des cas graves en lien avec l'usage détourné de protoxyde d'azote (« gaz hilarant ») : Les autorités sanitaires alertent sur les dangers de cette pratique*. Ministère de la Santé et de la Prévention. <https://sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-communiques-de-presse/article/augmentation-des-cas-graves-en-lien-avec-l-usage-detourne-de-protoxyde-d-azote>
79. *Protoxyde d'azote : L'ARS mobilise 200 000 euros pour lutter contre l'usage détourné de ce gaz—Actualité—Actions de l'Etat—Les services de l'État dans l'Oise*. (s. d.). Consulté 27 septembre 2023, à l'adresse <https://www.oise.gouv.fr/Actions-de-l-Etat/Actualite/Protoxyde-d-azote-l-ARS-mobilise-200-000-euros-pour-lutter-contre-l-usage-detourne-de-ce-gaz>
80. Six, V. (2021). *Rapport fait au nom de la commission des affaires sociales sur la proposition de loi, adoptée par le sénat, tendant à protéger les mineurs des usages dangereux du protoxyde d'azote* (3987). [https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/rapports/cion-soc/l15b3987\\_rapport-fond](https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/rapports/cion-soc/l15b3987_rapport-fond)
81. nationale, A. (s. d.). *Proposition de loi n°1590—15e législature*. Assemblée nationale. Consulté 3 octobre 2023, à l'adresse [https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/textes/l15b1590\\_proposition-loi](https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/textes/l15b1590_proposition-loi)
82. *Usages dangereux du protoxyde d'azote (exposé des motifs)*. (2023, avril 7). Sénat. <https://www.senat.fr/leg/exposes-des-motifs/pp18-438-expose.html>
83. Arrêté du 19 juillet 2023 fixant la quantité maximale autorisée pour la vente aux particuliers de produits mentionnés à l'article L. 3611-1 du code de la santé publique contenant du protoxyde d'azote.
84. *Article R5132-112—Code de la santé publique—Légifrance*. (s. d.). Consulté 10 avril 2024, à l'adresse [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000034687207](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000034687207)
85. Jouanjus, E., Gibaja, V., Kahn, J.-P., Haramburu, F., & Daveluy, A. (2015). Comment identifier un signal en addictovigilance ? *Thérapie*, *70*(2), Article 2. <https://doi.org/10.2515/therapie/2015009>
86. *Accueil—Portail de signalement des événements sanitaires indésirables*. (s. d.). Consulté 10 avril 2024, à l'adresse <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>
87. *OPPIDUM*. (s. d.). Addictovigilance. Consulté 2 octobre 2023, à l'adresse <https://addictovigilance.fr/programmes-dobservation/oppidum/>

88. OSIAP. (s. d.). Addictovigilance. Consulté 2 octobre 2023, à l'adresse <https://addictovigilance.fr/programmes-dobservation/osiap/>
89. ASOS. (s. d.). Addictovigilance. Consulté 2 octobre 2023, à l'adresse <https://addictovigilance.fr/programmes-dobservation/asos/>
90. DRAMES. (s. d.). Addictovigilance. Consulté 2 octobre 2023, à l'adresse <https://addictovigilance.fr/programmes-dobservation/drames/>
91. *Soumission Chimique*. (s. d.). Addictovigilance. Consulté 2 octobre 2023, à l'adresse <https://addictovigilance.fr/projets-scientifiques/soumission-chimique/>
92. DTA. (s. d.). Addictovigilance. Consulté 2 octobre 2023, à l'adresse <https://addictovigilance.fr/programmes-dobservation/dta/>
93. *Pharmacodépendance (Addictovigilance)—ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*. (s. d.). Consulté 2 octobre 2023, à l'adresse [https://archive.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Pharmacodependance-Addictovigilance/\(offset\)/0](https://archive.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Pharmacodependance-Addictovigilance/(offset)/0)
94. *Le Gouvernement publie la stratégie interministérielle de mobilisation contre les conduites addictives 2023-2027 | MILDECA*. (s. d.). Consulté 2 mai 2024, à l'adresse <https://www.drogues.gouv.fr/le-gouvernement-publie-la-strategie-interministerielle-de-mobilisation-contre-les-conduites>
95. *La mission | MILDECA*. (s. d.). Consulté 2 octobre 2023, à l'adresse <https://www.drogues.gouv.fr/la-mission>
96. *Observatoire européen des drogues et des toxicomanies | Union européenne*. (s. d.). Consulté 2 octobre 2023, à l'adresse [https://european-union.europa.eu/institutions-law-budget/institutions-and-bodies/search-all-eu-institutions-and-bodies/european-monitoring-centre-drugs-and-drug-addiction-emcdda\\_fr](https://european-union.europa.eu/institutions-law-budget/institutions-and-bodies/search-all-eu-institutions-and-bodies/european-monitoring-centre-drugs-and-drug-addiction-emcdda_fr)
97. Comité OMS d'experts de la Pharmacodépendance. Réunion (35e : 2012 : Hammamet & Organisation mondiale de la Santé. (2012). *Comité OMS d'experts de la Pharmacodépendance : Trente-cinquième rapport*. Organisation mondiale de la Santé. <https://iris.who.int/handle/10665/78615>
98. Association Française des Centres d'Addictovigilance. (2019). *Augmentation des complications sanitaires graves lors de l'usage non médical du protoxyde d'azote en France* [Communiqué].
99. Réseau Français d'Addictovigilance. (2020). *Bilan d'addictovigilance protoxyde d'azote données 2018-2019* [Rapport d'expertise]. <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/01/15/20200708-rapport-addictovigilance-protoxyde-azote-2018-2019.pdf>
100. Comité Scientifique Permanent. (2022). *Psychotropes, Stupéfiants et Addictions* (13). <file:///C:/Users/User/Downloads/20221004-cr-csp-psa.pdf>
101. Comité Scientifique Permanent. (2023). *Psychotropes, Stupéfiants et Addictions : Formation restreinte EXPERTISE*. <file:///C:/Users/User/Downloads/20230926-cr-csp-psaex.pdf>
102. *Actualité - Intoxication au protoxyde d'azote : L'ANSM publie un document d'aide au diagnostic et à la prise en charge pour les professionnels de santé*. (s. d.). ANSM. Consulté 4 mai 2024, à l'adresse <https://ansm.sante.fr/actualites/intoxication-au-protoxyde-dazote-lansm-publie-un-document-daide-au-diagnostic-et-a-la-prise-en-charge-pour-les-professionnels-de-sante>
103. *Actualité - Protoxyde d'azote : Des intoxications en hausse*. (s. d.). ANSM. Consulté 4 mai 2024, à l'adresse <https://ansm.sante.fr/actualites/protoxyde-dazote-des-intoxications-en-hausse>
104. *Actualité—De nouveaux chiffres sur l'usage détourné de protoxyde d'azote (« gaz hilarant ») pour éclairer les autorités sanitaires—Communiqué*. (s. d.). ANSM. Consulté 4 mai 2024, à l'adresse <https://ansm.sante.fr/actualites/de-nouveaux-chiffres-sur-lusage-detourne-de-protoxyde-dazote-gaz-hilarant-pour-eclairer-les-autorites-sanitaires-communique>



**DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE - THÈSE D'EXERCICE**

Nom et Prénom de l'étudiant : Legrand Eglantine ..... INE :2414905836y .....

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 14 mai 2024 ..... à 18h15 ..... Amphithéâtre ou salle : amphi Pauling .....

**Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat**

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :

**Avis du directeur de thèse**

Nom : DEHEUL Sylvie .....

Prénom : Sylvie .....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Je certifie que la thèse provisoire de M<sup>me</sup> LEGRAND Eglantine ne nécessite plus de modifications majeures avant la soutenance de thèse

Date : 8/11/24

Signature :

**Avis du président du jury**

Nom : GARAT .....

Prénom : Anne .....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date :

Signature :

**Décision du Doyen**

Favorable

Défavorable

Le .....

Le Doyen

D. ALLORGE

**Le Premier Assesseur,**  
  
**Anne GARAT**



NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme

Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2023/2024

**Nom** : Legrand  
**Prénom** : Eglantine

**Titre de la thèse** : Le protoxyde d'azote, un gaz pas si hilarant ! Le point de vue de l'addictovigilance.

**Mots-clés** : Protoxyde d'azote, gaz hilarant, addictovigilance, pharmacodépendance, complications, mésusage, CEIP-A, risques, usage récréatif, impacts sanitaires

---

**Résumé** : L'usage récréatif du protoxyde d'azote existe depuis le XIX<sup>ème</sup> où il était inhalé lors de spectacle de foire. Ce mésusage est donc apparu il y a bien longtemps et a toujours existé, à des niveaux ne mettant cependant pas en danger la santé publique. Depuis 2017, l'augmentation importante de ce mésusage ainsi que la survenue de complications sanitaires graves ont été rapportées à l'ensemble des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP-A). Via ses nombreux outils sous forme d'enquêtes annuelles, le réseau d'addictovigilance a pu lancer rapidement des alertes concernant l'aggravation de la situation sur ce mésusage, qui bénéficie d'un suivi addictovigilance depuis 2016. Il a ainsi pu informer les autorités compétentes, les professionnels de santé et le grand public au travers des rapports d'addictovigilance, des bulletins d'informations et des communiqués. L'ensemble de ces éléments ont permis une évolution de la législation française permettant de restreindre l'accès au protoxyde d'azote via la loi n°2021-695. Cette thèse aborde les causes sous-jacentes de ce mésusage du protoxyde d'azote en France ainsi que les conséquences de cette pratique sur la santé en adoptant le point de vue de l'addictovigilance, via une analyse des données scientifiques disponibles, des études épidémiologiques et des témoignages de professionnels de santé et des usagers concernés. Elle vise ainsi à contribuer à la connaissance des comportements addictifs liés au protoxyde d'azote, en soulignant les risques pour la santé individuelle et collective dans le but de favoriser des mesures de prévention et de prise en charges adaptées.

---

**Membres du jury** :

**Président** : Madame **Garat Anne**, Maître de conférences en Toxicologie et en Santé Publique, Faculté de Pharmacie, Praticien Hospitalier, Centre antipoison de Lille, CHU Lille

**Directrice de thèse** : Mme **Deheul Sylvie**, Praticien Hospitalier, Centre d'addictovigilance des Hauts-de-France et Centre antipoison de Lille, CHU Lille

**Membre(s) extérieur(s)** : Mme **Pelletier Sophie**, Pharmacienne officinale, Titulaire de la Pharmacie Royale à Calais