

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

**Soutenue publiquement le 27 Septembre 2024  
Par Mme LEDUC Clémence**

---

**Rôle du pharmacien d'officine dans la prévention et le suivi des  
intoxications chroniques au protoxyde d'azote**

---

**Membres du jury :**



**Président :** BROUSSEAU Thierry, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, chef de pôle Biologie Pathologie Génétique du CHU de Lille

**Directeur, conseiller de thèse :** GRZYCH Guillaume, Maître des Conférences – Praticien Hospitalier au CHU de Lille

**Assesseur(s) :**

TEMPREMANT Grégory, Pharmacien et président de l'URPS Pharmacien Hauts de France

TARD Céline, Neurologue au CHU de Lille

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 1/9

REDACTION	VERIFICATION	APPROBATION
<b>Audrey Hennebelle</b> Assistante de direction	<b>Cyrille Porta</b> Responsable des Services	<b>Delphine Allorge</b> Doyen

### 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



 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 2/9

### 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

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 3/9

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

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 4/9



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	Section 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

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 5/9

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

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 6/9

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	

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 7/9

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



 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 8/9

#### 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	Alexandr	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	

  Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 9/9

### 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

### CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour
2.1		21/06/2022	Mise à jour
2.2		01/02/2024	Mise à jour

***UFR3S-Pharmacie***

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



# Remerciements

**A Monsieur le Professeur BROUSSEAU Thierry**, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, chef de pôle Biologie Pathologie Génétique du CHU de Lille qui me fait l'honneur de présider ce jury de thèse. Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez manifesté envers mon travail.

**A Monsieur le Docteur GRZYCH Guillaume**, Maître des Conférences – Praticien Hospitalier au CHU de Lille, qui a accepté la direction de cette thèse. Je tiens à vous remercier de m'avoir encadré tout au long de cette écriture et de m'avoir appris à être plus autonome tout au long de mes recherches. Merci pour votre patience et votre disponibilité permanente.

**A Monsieur le Docteur TEMPREMANT Gregory**, Pharmacien et Président de l'URPS Pharmacien, qui me fait l'honneur de participer à ce jury de thèse. Merci pour le temps que vous avez pris afin de m'aider à réaliser ce travail

**A Madame le Docteur TARD Céline**, Neurologue au CHU de Lille, qui a accepté de siéger dans ce jury. Je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à mon travail.

**A toutes les personnes qui m'ont accompagné dans ce travail**, à l'ensemble de la filière de soins « Protoxyde d'azote », à Madame DANVERS Laura, secrétaire de cette filière, merci pour votre disponibilité et vos retours permanents, à Antoine TALVA et Maya LECLERCQ du groupe Sociotopie, à l'ARS des Hauts de France et à l'URPS Pharmacien des Hauts de France. A Méline THUMEREL et SCOMAZZON Guillaume pour le partage de leur travail de thèse en médecine générale.

**A mes parents**, merci pour votre amour, merci à vous qui m'avez permis de réaliser les études que je souhaitais, merci pour m'avoir transmis de si belles valeurs, merci pour toutes ces années de soutien émotionnel malgré des moments de doute et d'avoir répondu présent à chaque fois que j'en ai eu besoin. Et merci de m'avoir supportée.

**A ma tante**, merci pour ton soutien et tes moments de détente.

**A Elwin**, à toi qui partage ma vie depuis deux ans et demi. Merci pour ton soutien que tu as su m'apporter tout au long de ces années parfois difficiles et pleines de doutes. Merci de me supporter au quotidien. Merci pour la tendresse et le

bonheur que tu m'apporte. A tous les bons moments déjà passé ensemble et ceux à venir.

**A ma belle-famille**, merci pour votre soutien et tous ces moments de détente lors des moments difficiles.

**A ma super copine et binôme, Cassandre**, merci d'avoir été là depuis la première année à l'université, merci de m'avoir soutenue et aiguillée dans les moments de doutes, merci pour tous ces fous rires, ces chansonnettes, ces soirées déjantées, ces voyages dans le monde, tes précieux conseils. Merci pour ton aide apporté dans ce travail fastidieux. On dit toujours que l'on peut compter ses amis sur les doigts d'une main et tu es toujours, merci de m'avoir supporté et de me supporter encore !

**A Lucie, Honorine, Morgane, Maxime et Baptistin**, les copains de longue date. Merci à vous qui, avec cette question récurrente « quand est ce que tu la passe cette thèse ? », parfois bien angoissante en période de doute, m'ont permis de ne jamais dévier de mon objectif et de ne rien lâcher. A nos soirées et sorties qui m'ont permis de décompresser et à celles à venir.

**A Gwenaëlle, Mathilde, Aurélien et Dylan**, les copains de lycée. Les aléas de la vie et de nos études ont fait que nous avons pris des chemins différents mais cela pour mieux nous retrouver. Merci. A notre belle amitié et à l'avenir.

**A mes collègues**, qui m'ont apporté un soutien dans ce travail d'écriture.

**A tous ceux que j'oublie**, car il est difficile de remercier tout le monde.

## Table des matières

Résumé.....	- 18 -
Partie I : le protoxyde d'azote : .....	- 19 -
I.    Historique et découverte .....	- 19 -
II.   Propriétés physico-chimiques .....	- 20 -
III.  Pharmacocinétique et pharmacodynamique .....	- 21 -
IV.  Usages non médicaux .....	- 22 -
1.  Usage agro-alimentaire .....	- 22 -
2.  Usage industriel .....	- 23 -
3.  Environnement .....	- 23 -
V.   Usage médical .....	- 23 -
1.  Anesthésie .....	- 23 -
2.  Analgésie / sédation .....	- 24 -
VI.  Mécanisme d'action .....	- 24 -
VII.  Détournement d'usage à visée récréative .....	- 28 -
1.  Données épidémiologiques .....	- 28 -
2.  Accessibilité et mode de consommation.....	- 44 -
3.  Mécanisme d'action toxique et marqueurs biologiques du protoxyde d'azote....	- 50 -
4.  Effets et risques de consommation.....	- 57 -
5.  Prise en charge .....	- 67 -
VIII.  Réglementation.....	- 69 -
Partie II : Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge de l'intoxication chronique au protoxyde d'azote .....	- 73 -
I.    Objectifs.....	- 73 -
II.   Matériels et méthodes.....	- 73 -
1.  L'étude .....	- 73 -
2.  Le questionnaire.....	- 73 -
III.  Résultats.....	- 76 -
1.  Données démographiques .....	- 76 -
2.  Questions liées au protoxyde d'azote .....	- 79 -
3.  Données liées à la pratique officinale .....	- 95 -
4.  Avis des participants .....	- 99 -
5.  Questions et remarques des participants .....	- 100 -
V.   Actions mises en place .....	- 104 -
1.  Au niveau régional .....	- 104 -
2.  Au niveau national.....	- 115 -
3.  Au niveau international.....	- 119 -
VI.  Place du pharmacien d'officine dans la prise en charge et le suivi des intoxications au protoxyde d'azote .....	- 120 -

Conclusion .....	- 122 -
Bibliographie .....	- 123 -
Liste des figures .....	- 128 -
Annexe.....	- 131 -
I.    Annexe 1 : Loi du 1 <sup>er</sup> juin 2021 n°2021-695 tendant à prévenir les usages dangereux du protoxyde d'azote.....	- 131 -
II.   Annexe 2 : Proposition de loi n°1132 (25/04/23) .....	- 133 -
III.  Annexe 3 : Décret du 22 Juillet 2023 .....	- 138 -
IV.  Annexe 4 : Proposition de loi n°2127 (30/01/24) .....	- 139 -
V.   Annexe 5 : Extrait des questions du questionnaire (version mobile).....	- 146 -
VI.  Annexe 6 : Brochure de l'ARS de la campagne de prévention 2023 .....	- 148 -

# Résumé

Le protoxyde d'azote, également appelé « proto » ou « gaz hilarant » est utilisé dans le domaine médical, lors d'interventions chirurgicales, dans le domaine industriel tel que dans l'agro-alimentaire puis dans le milieu automobile. Aujourd'hui, il est détourné pour un usage récréatif pour ses propriétés euphorisantes, de désinhibition et de bien-être. Facilement accessible et légal, il est de plus en plus consommé dans le monde entier. Des conséquences de plus en plus graves et fréquentes sont observées. Aujourd'hui, une prise en charge pluridisciplinaire des patients existe avec l'aide de neurologues, addictologues, biologistes...

L'objectif de ce travail est de faire un état des lieux des connaissances des professionnels de santé en officine et réaliser un document qui permettrait d'informer ces professionnels de santé et mieux accompagner le patient dans la prévention ou la prise en charge de cette intoxication.

Quel est la place et le rôle du pharmacien d'officine dans la prévention et le suivi des intoxications chroniques au protoxyde d'azote ?

Pour cela, une étude épidémiologique a été réalisée par le biais d'un questionnaire diffusé nationalement auprès des pharmaciens d'officines. Nous avons interrogé les professionnels de santé en officine sur les modes de consommation du protoxyde d'azote, ses conséquences, ainsi que la prise en charge de l'intoxication au protoxyde d'azote. Nous avons également demandé s'ils ont observé une augmentation des prescriptions ou de l'automédication en vitamine B12.

Cette étude a montré que le phénomène du protoxyde d'azote est connu des professions de santé en officine mais qu'il existe un manque de connaissance quant à ses conséquences et sa prise en charge. Elle a également mis en évidence une augmentation des prescriptions de vitamine B12 ainsi que de son automédication. Ainsi, les remarques des répondants ont montré une circulation de fausses ordonnances. Les pharmaciens souhaitent plus d'informations voire des formations lors du cursus universitaire ou post universitaire.

En effet, le pharmacien d'officine a un rôle majeur dans le repérage et la prévention auprès des jeunes, étant le premier acteur du parcours de soin des patients.



# Partie I : le protoxyde d'azote :

## I. Historique et découverte

Le protoxyde d'azote, aussi appelé oxyde nitreux, a été découvert en 1772 par le chimiste anglais Joseph Priestley (1733-1804) en chauffant le nitrate d'ammonium qui se décompose en eau et protoxyde d'azote. Celui-ci a été expérimenté par le chimiste britannique Humphry Davy (1778-1829) qui a décrit ses propriétés euphorisantes et hilarantes en 1799 (1) d'où le nom de « gaz hilarant ». Après en avoir administré aux visiteurs du Pneumatic Institute à Bristol, il évoque les effets analgésiques et son application dans la suppression de la douleur lors des interventions chirurgicales. Mais avant d'avoir un usage médical, pendant une quarantaine d'années, le protoxyde d'azote est principalement utilisé à but récréatif, notamment dans les foires et cirques.

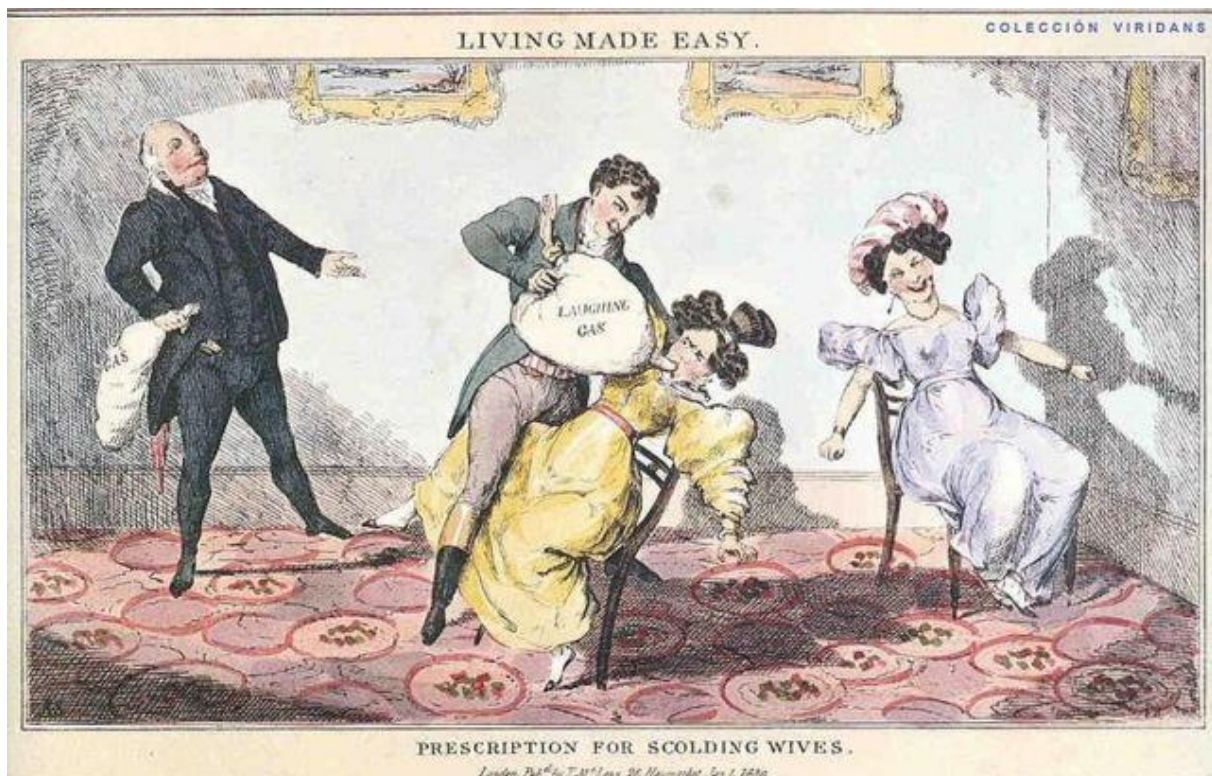


Figure 1 : Dessin humoristique britannique de l'utilisation du protoxyde d'azote dans les foires et les soirées (source : BBC news)

Depuis 1840, le protoxyde d'azote a une utilisation en médecine et en dentisterie. Horace Wells (1815-1848), dentiste américain, assiste à une session qui démontre les effets du protoxyde d'azote. Il constate que la personne s'est blessée à la jambe, mais celle-ci ne remarque pas sa blessure et ne ressent pas la douleur avant la disparition des effets du gaz inhalé. Il a donc étudié les potentiels effets anesthésiques et antalgiques du protoxyde d'azote. Ainsi, il s'est fait extraire une dent en inhalant du protoxyde d'azote en tant qu'anesthésie dentaire. Ce fut la première utilisation de ce gaz dans le domaine médical. Malheureusement, cette idée a été délaissée du fait que la trop forte quantité de gaz utilisé peut provoquer, à terme, un risque fréquent d'hypoxie sévère et donc de décès.(2)

En 1980, le protoxyde d'azote a été utilisé pour la première fois en neuropsychiatrie, pour le traitement des maladies psychiatriques, à des concentrations plus faibles afin d'éviter l'anesthésie. (3)

## **II. Propriétés physico-chimiques**

Le protoxyde d'azote aussi appelé monoxyde de diazote ou oxyde nitreux, de formule chimique  $N_2O$ , est constitué de deux atomes d'azote et d'un atome d'oxygène. C'est un gaz incolore, d'odeur et de saveur légèrement sucrée. Le protoxyde d'azote est soluble dans l'eau, le chloroforme, l'éthanol, l'acide sulfurique ainsi que les graisses. Dans les conditions normales de températures et de pression, il est sous forme dissoute ou gazeuse et stable. A des températures élevées, il se décompose en oxygène et en azote, se dissociant du nitrate d'ammonium à des températures entre 170 et 260°C. Cette décomposition s'accélère s'il y a présence de catalyseurs (platine, halogénés). Elle peut se produire à des températures encore plus basses et induire une augmentation de pression. Le protoxyde d'azote n'est pas fortement polaire du fait de la différence d'électronégativité entre l'oxygène et l'azote. A température ambiante, il est sous la forme la moins réactive. (4)

Le protoxyde d'azote est un gaz inflammable, c'est un oxydant puissant qui, s'il est en contact avec des matériaux combustibles comme le papier, le bois, les graisses ou les huiles ; gaz combustibles comme le monoxyde de carbone, l'hydrogène, l'ammoniac, le sulfate de carbone, phosphine ; de l'éther diéthylique, de l'hydrazine, de l'hydrure de lithium, de l'aluminium en poudre, du Bore ..., peut entraîner des réactions violentes comme des incendies ou des explosions.

Il n'y a aucune réaction avec des métaux usuels comme l'acier, le cuivre et ses alliages ou l'inox. Il n'y a également aucune réaction avec certains plastiques comme le polychlorotrifluoroéthylène, le polytétrafluoroéthylène, le polychlorure de vinyle, nylon, mais peut engendrer des attaques de certains élastomères. (4)

### **III. Pharmacocinétique et pharmacodynamique**

Le protoxyde d'azote est absorbé par inhalation principalement. Il a une absorption rapide de 2 minutes, d'environ 1L/min pour une concentration de 80%. Du fait, qu'il soit plus soluble que l'oxygène, sa diffusion est très rapide au travers de la membrane alvéolaire, dans les espaces contenant de l'air. Cette rapide diffusion provoque donc une dilution des gaz alvéolaires, ce qui entraîne une réduction de l'apport d'oxygène dans les tissus, également appelée l'hypoxie. Ainsi, sa distribution, sous forme dissoute, dans tous les tissus est rapide et principalement dans les tissus très vascularisés tels que le cerveau, les reins, le cœur, ou les glandes endocrines. L'équilibre sanguin est atteint 15 minutes après l'exposition au protoxyde d'azote à une concentration de 70%. Le protoxyde d'azote passe la barrière hémato-encéphalique mais également la foeto-placentaire. On retrouvera donc une concentration sanguine chez le fœtus de 60% avec un ratio de concentration mère/enfant de 0,6. Le protoxyde d'azote n'est pas métabolisé et est très peu réactif. Son élimination se fait sous forme inchangée, rapidement, par les poumons. De très petites quantités sont éliminées par les urines ou à travers la peau. Cela est dû à sa faible solubilité et diffusibilité dans l'eau ou l'huile. Son élimination est extrêmement rapide, selon une étude réalisée après la fin de l'exposition la concentration de protoxyde d'azote serait de 2 à 4% après 30 minutes (5). Lors de l'accouchement avec administration de protoxyde d'azote, celui-ci est rapidement éliminé par les poumons dès la première respiration. (4)

En association avec d'autres agents volatils, ce gaz tient un phénomène d'effet de deuxième gaz, c'est-à-dire des modifications de composition d'un mélange gazeux au sein de l'alvéole pulmonaire. Ainsi il diffuse donc plus vite de l'alvéole au sang quand il est mélangé à d'autres gaz contenant un agent halogéné de type halothane par exemple. La concentration de l'halogéné est donc augmentée ce qui accélère la vitesse d'induction, même à bas débit de gaz frais. Mais quand l'administration de celui-ci est arrêtée, les concentrations dans les alvéoles

augmentent rapidement, se traduisant par une diffusion rapide du compartiment sanguin au compartiment alvéolaire. C'est pourquoi cela peut engendrer une hypoxémie de diffusion, elle-même pouvant être à l'origine d'une morbidité anesthésique. (6)

## IV. Usages non médicaux

Le protoxyde d'azote est utilisé dans différents domaines : dans le milieu médical, agro-alimentaire, industriel et est naturellement présent dans l'environnement.

### 1. Usage agro-alimentaire

Le protoxyde d'azote est employé comme agent moussant et mélangeur ininflammable. Il joue un rôle bactériostatique dans la fabrication industrielle de Chantilly. Il est également employé comme propulseur d'aérosol alimentaire (cartouche de gaz dans les siphons) pour faire de la chantilly maison (figure 1). Il est qualifié d'additif alimentaire, appelé E942 au sein de l'Union Européenne. (1)

Le protoxyde d'azote se dissout dans les liquides versés dans un siphon, permettant le refroidissement et le foisonnement de la crème lors de sa vaporisation.



Figure 2 : Image d'un siphon à Chantilly et de capsules de protoxyde d'azote (source : Google image)

## **2. Usage industriel**

Il est utilisé en laboratoire comme agent comburant pour la flamme en spectrométrie d'absorption atomique. Il est aussi utilisé dans la fabrication de semi-conducteurs dans l'industrie électronique. En aérospatial, il est employé comme comburant pour moteur. Enfin, il est également utilisé par les plongeurs dans le cadre de la préparation de plongées profondes parce qu'il imiterait le changement de comportement et la désorientation qui apparaîtrait quand le plongeur remonte à la surface trop rapidement. (4,7)

## **3. Environnement**

Le protoxyde d'azote se trouve naturellement dans notre environnement avec une concentration dans l'atmosphère de 0,327 ppm. Il s'agit d'un gaz à effet de serre puissant et possède un potentiel de réchauffement 310 fois plus élevé que le dioxyde de carbone. Il joue un rôle important dans la destruction de la couche d'ozone. Depuis quelques années, les émissions de protoxyde d'azote sont en forte croissance et sont principalement liées à l'utilisation d'engrais azotés responsables de phénomènes de nitrification/dénitrification dans les sols cultivés, de déjections animales et de certains processus industriels comme la fabrication de glyoxal, d'acide glyoxylique, d'acide nitrique et acide adipique. (4)

## **V. Usage médical**

Depuis le XIX<sup>e</sup> siècle, le protoxyde voit son utilisation dans le domaine médical. Il est utilisé en anesthésie, en analgésie et sédation.

### **1. Anesthésie**

Le protoxyde d'azote nécessite un mélangeur pour assurer au moins 21% d'oxygène inhalé. Il ne peut pas être utilisé seul car la profondeur d'anesthésie nécessaire ne peut être atteinte que dans des conditions hyperbares. Dans des conditions normobares, la concentration alvéolaire minimale de protoxyde d'azote nécessaire pour empêcher les réponses motrices chez 50 % des patients soumis à

des stimuli douloureux est de 104 %. Ce qui explique le fait qu'il soit utilisé avec un autre gaz anesthésique afin d'obtenir l'effet dit « de second gaz ». (8)

## **2. Analgésie / sédation**

En dehors du bloc opératoire, le protoxyde d'azote est indiqué pour « l'analgésie de courte durée des actes douloureux ou en cas de douleurs légères à modérées chez l'adulte et l'enfant de plus d'un mois, pour l'analgésie et sédation en soins dentaires chez l'enfant de plus d'un mois ou les patients anxieux et en obstétrique, en milieu hospitalier essentiellement, dans l'attente d'une analgésie péridurale ou en cas de refus ou d'impossibilité de la réaliser ». (8)

Il s'agit d'un mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote (MEOPA) réservé à un usage professionnel. Cependant, il est sorti de la réserve hospitalière depuis 2009 sous couvert d'un plan de gestion des risques. A cette concentration (50%), le protoxyde d'azote n'a pas d'effet anesthésiant, mais permet une analgésie vigilante en s'isolant de l'environnement. L'administration de ce mélange se fait dans une pièce ventilée, avec un personnel formé, grâce à un équipement adapté mais surtout à proximité d'un équipement de réanimation et en limitant l'exposition à risques pour les professionnels de santé. Il est ainsi recommandé d'en faire l'utilisation la plus courte possible. Quel que soit le mode de débit d'administration, en débit contrôlé ou à la demande, l'auto-administration reste le système principal afin de limiter le risque de sédation profonde. Ainsi pour limiter l'exposition à risques pour les professionnels de santé, les gaz exhalés sont recueillis par des tuyaux à la sortie du masque.(8)

## **VI. Mécanisme d'action**

Le mécanisme d'action du protoxyde d'azote n'est pas très bien élucidé chez l'Homme. Le protoxyde d'azote est reconnu pour ses propriétés anesthésiques, analgésiques, anxiolytiques et antidépresseurs.

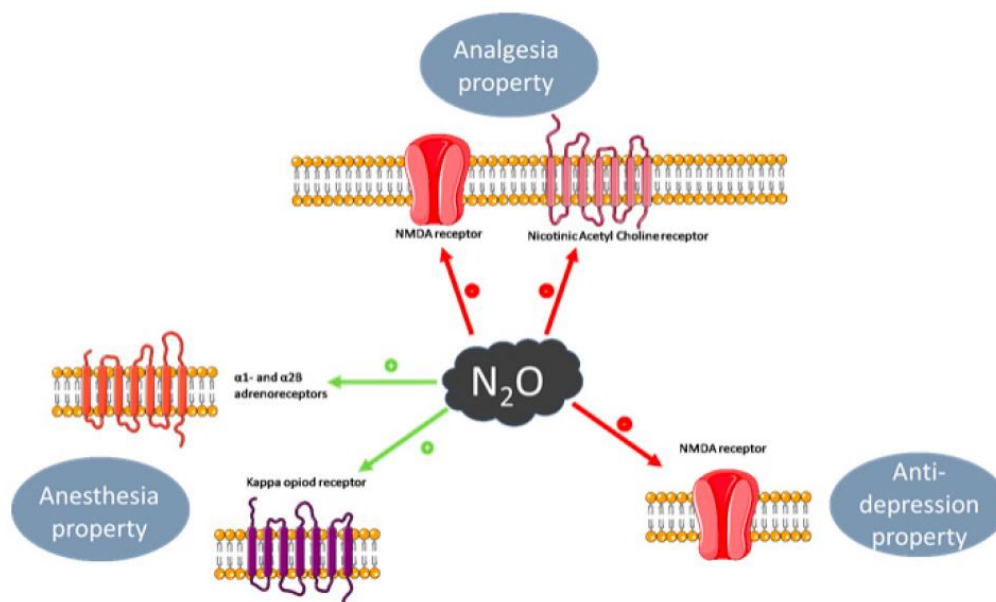
## **A. Dépendance au protoxyde d'azote**

Le protoxyde d'azote présente un effet psychoactif à court terme pouvant entraîner une utilisation fréquente et intensive, renforcée par son effet de renforcement, qui augmente la probabilité de réadministration. Dans le noyau accumbens (NAcc), le protoxyde d'azote perturbe l'homéostasie du glutamate en antagonisant les récepteurs NMDA, impliqués dans la motivation et la récompense. La variabilité génétique au niveau des récepteurs peut influencer la susceptibilité à la dépendance au N<sub>2</sub>O. Bien que l'administration d'antagonistes du NMDA puisse réduire le comportement de recherche de drogue, le potentiel du N<sub>2</sub>O à moduler d'autres systèmes de neurotransmetteurs, notamment la stimulation du système dopaminergique, peut soutenir son effet de renforcement et l'addiction. Bien que le potentiel addictif du N<sub>2</sub>O soit encore débattu, des études suggèrent qu'il répond à de nombreux critères des troubles liés à l'usage de substances, justifiant ainsi de le considérer comme potentiellement addictif en l'absence de preuves cliniques suffisantes (9).

## **B. Propriétés anesthésiantes**

Actuellement, nous considérons que l'inhibition non compétitive des récepteurs NMDA, en particulier des sous-types AMPA (acide  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique) et kainate, est la principale cible moléculaire responsable de l'effet anesthésique du protoxyde d'azote (figure 3) (9). Ces récepteurs comprennent des canaux ioniques dépendants du ligand qui sont activés par le glutamate, un neurotransmetteur essentiel dans la médiation de la transmission synaptique excitatrice dans le système nerveux central (SNC), ainsi que dans la transmission des messages de douleur et de l'hyperalgésie via le système glutamatergique.

Le protoxyde d'azote offre donc une anti-nociception en bloquant la détection des stimuli douloureux ou nocifs par les neurones sensoriels, ainsi qu'une analgésie. D'autres effets anesthésiques incluent une diminution de la mémoire, de la perception, de l'éveil, du tonus musculaire et des fonctions autonomes, en partie attribués à l'inhibition des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine. D'autres cibles moléculaires possibles par lesquelles le N<sub>2</sub>O peut diminuer l'excitabilité et ralentir la transmission des impulsions électriques incluent les canaux potassiques (inhibition) dans le cerveau et la moelle épinière.



**Figure 2.** Main neurological effects of Nitrous Oxide, neurotransmitter modulation and receptor targets. Red arrow for inhibition and green arrow for activation.

*Figure 3 : Principaux effets neurologiques du protoxyde d'azote  
(Source : Nitrous Oxide Abuse: Clinical Outcomes, Pharmacology,  
Pharmacokinetics, Toxicity and Impact on Metabolism, Gernez et al (9))*

### C. Propriétés analgésiques

L'effet analgésique et anti-nociceptif du protoxyde d'azote ( $N_2O$ ) implique le système opioïdérique, notamment par l'antagonisme du récepteur opioïde kappa, et la régulation subséquente des systèmes GABAergique et noradrénergique (figure 3). Dans la zone grise périaqueducule (PAG) du mésencéphale, qui joue un rôle dans la modulation descendante de la douleur, le blocage de ces récepteurs opioïdes supprime l'analgésie médiée par le  $N_2O$ , partiellement inversée par la naloxone, un antagoniste des récepteurs opioïdes (9).

Le  $N_2O$  stimule également la libération du facteur de libération de la corticotrophine par l'hypothalamus, entraînant l'activation des neurones opioïdériques du PAG et la libération d'opioïdes endogènes tels que les dynorphines, qui activent également les récepteurs opioïdes kappa. Le blocage simultané des neurones GABAergiques inhibiteurs dans la région pons du tronc cérébral stimule les neurones noradrénergiques pontiques dans les voies descendantes vers la moelle épinière (corne dorsale), où les récepteurs adrénergiques  $\alpha_1$  sur les neurones GABAergiques inhibiteurs et les récepteurs adrénergiques  $\alpha_2B$  sur les neurones ascendants de second ordre sont activés, entraînant la libération de noradrénaline.(9)



Cet effet diminue la décharge des neurones de second ordre, ce qui conduit à une anti-nociception en réduisant les impulsions douloureuses ascendantes dans les régions supraspinales.

#### **D. Propriétés anxiolytiques**

L'effet anxiolytique du protoxyde d'azote ( $N_2O$ ) implique principalement l'activation du récepteur de l'acide gamma-aminobutyrique de type A (GABAA) via son site de liaison aux benzodiazépines (figure 3). Cependant, il n'est pas clairement établi s'il existe un effet direct à cet égard. Néanmoins, cet effet est généralement considéré comme minime par rapport à l'effet exercé sur les récepteurs NMDA (9).

#### **E. Propriétés antidépresseurs**

Le potentiel effet antidépresseur du protoxyde d'azote ( $N_2O$ ) est un domaine de recherche assez récent et en cours de recherche. Cet effet est médié par l'inhibition non compétitive des récepteurs NMDA et est considéré comme analogue à celui de la kétamine, mais de courte durée (figure 3). Cependant, cette propriété limite peut-être son utilisation clinique en tant qu'antidépresseur.

D'autres cibles et effets moléculaires présumés du  $N_2O$  incluent la régulation du facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF), qui joue un rôle crucial dans la plasticité synaptique, la synaptogenèse et la neurogenèse, contribuant ainsi à son effet antidépresseur. Cela s'oppose à l'atrophie neuronale et à la perte synaptique observées dans les cas de stress et de dépression (9).

## **VII. Détournement d'usage à visée récréative**

Depuis quelques années, après un usage médical et industriel, le protoxyde d'azote a été détourné vers un usage récréatif. Nous observons des données épidémiologiques de plus en plus en croissance, des signes cliniques de plus en plus graves ainsi qu'une répartition qui s'étend à l'ensemble du territoire.

### **1. Données épidémiologiques**

#### **A. En France**

En France, depuis 1999, des dispositifs ont été mis en place afin de pratiquer une veille qui tend à suivre les tendances et les phénomènes émergents dans le domaine des drogues afin de limiter le délai entre leur apparition et l'intervalle de toxicomanie. Il existe actuellement le dispositif TREND (Tendances Récentes Et Nouvelles Drogues) ; incluant le dispositif SINTES (Système d'identification national des toxiques et des substances) ; faisant parti de l'OFDT (Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies). Ce dispositif a mis en évidence une apparition de l'usage récréatif du protoxyde d'azote. (10)

Cet usage a d'abord été retrouvé dans les free-parties, les technivals et les soirées privées. Les Technivals sont des festivités organisées en extérieur pour une durée de plusieurs jours (allant jusqu'à une semaine), regroupant jusqu'à plusieurs milliers de personnes. Les Free-parties peuvent désigner, sur le même principe que les technivals, des soirées extérieures allant jusque trois cents personnes. Celles-ci sont annoncées par des flyers où l'on retrouve un numéro de téléphone qui donne les lieux et les horaires. Le lieu étant secret jusqu'à l'arrivée des personnes par une voiture spéciale. Durant ces festivités, sont retrouvées diverses drogues et substances psychoactives telles que de l'alcool, du cannabis, du LSD, des champignons hallucinogènes (psilocybes), de la cocaïne, de la kétamine, du GHB, de l'ecstasy ainsi que du protoxyde d'azote.... (11)

En 2015, le dispositif TREND met en évidence un accroissement de sa disponibilité dans les festivals alternatifs. Il est consommé à partir de bonbonnes industrielles qui ensuite sont mis dans des ballons. Ceux-ci sont revendus à l'unité

pour un ou deux euros. Cet usage est étendu dans des festivités généralistes dans la région Ile de France, puis en soirée étudiante spécifiquement les soirées « médecine » à Lille, Bordeaux, Lyon et Paris. (10)

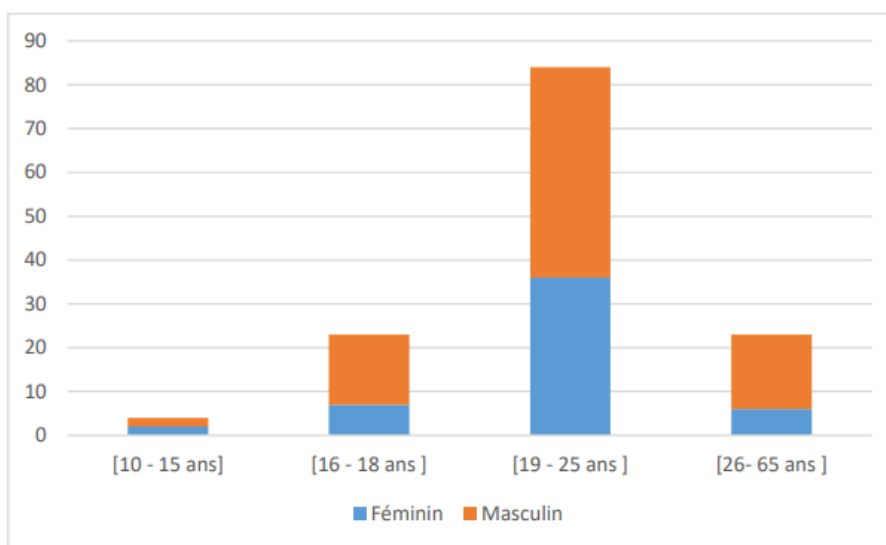
En 2017, est observé un accroissement de la visibilité du protoxyde d'azote, particulièrement dans la métropole lilloise. On retrouve, dans les rues, des cartouches vides, notamment sur les trottoirs montrant des consommations massives de ce gaz. Le dispositif TREND de Lille a mis en évidence différents profils d'utilisateurs avec surtout des jeunes impliqués dans le trafic de stupéfiants, des personnes précaires, des collégiens et lycéens mais aussi des personnes prostituées. Le dispositif TREND sur le site de Lille et Bordeaux mentionnent le manque d'informations auprès des consommateurs. (12)

Le Baromètre Santé 2014 note une prévalence de 0,3% pour les produits pris par inhalation chez les 25-28 ans. En 2018, l'étude COSYS a permis d'observer les réponses complètes aux questionnaires qu'elle a envoyés. Selon cette étude, il a été observé un âge médian de 21 ans. Pour l'année 2017, nous pouvons observer une prévalence d'usage du protoxyde d'azote en augmentation, chez les étudiants, de 5,8% pour les hommes et de 2,8% chez les femmes. En 2018, a été rapporté une prévalence de 6,2% chez les hommes et 3% chez les femmes. Il a donc été retrouvé une forte augmentation des consommations chez les étudiants entre 2017-2018 en comparaison à Baromètre Santé 2014. Mais cette augmentation est statistiquement non significative. L'enquête ne montre donc pas une très grande croissance des consommations sur les années 2017-2018 mais permet de montrer un taux jamais atteint antérieurement. L'étude I-Share, étude réalisée sur la santé des étudiants par le centre d'addictovigilance de Bordeaux, inclue 10 066 étudiants, a montré que le cannabis était la première drogue la plus consommée chez les étudiants (53,4%) suivi du protoxyde d'azote et du poppers (24,1%) en 2017. (13)

En 2020, l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) a publié un rapport d'étude de toxicologie sur le protoxyde d'azote. Cette étude a été réalisée entre janvier 2017 et décembre 2019, incluant 66 cas d'exposition au protoxyde d'azote dans un contexte de toxicomanie, d'usage récréatif et addictif. Ce qui montre bien l'augmentation des consommations du protoxyde d'azote. (14)

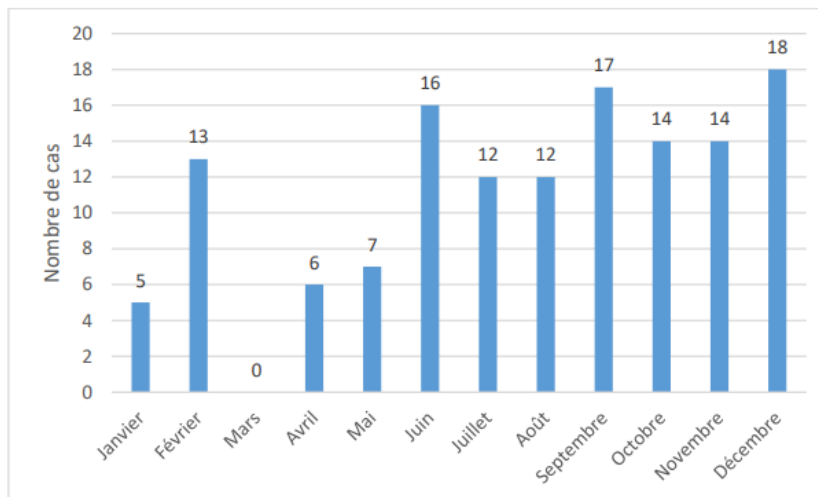
En 2021, l'ANSES a publié un nouveau rapport d'étude sur les consommations du protoxyde d'azote. Cette étude a été réalisée entre le 1<sup>e</sup> Janvier et

le 31 Décembre 2020. Durant cette année, 134 cas d'exposition au protoxyde d'azote ont été rapporté aux centres antipoison, dans le cadre de toxicomanie, à usage récréatif contre 66 en 2019. Parmi ceux-ci, 126 étaient symptomatiques. Ce rapport montre une prédominance masculine avec 83 hommes pour 51 femmes avec un sexratio de 1,6. On observe également une prédominance de jeunes consommateurs avec un âge médian de 20 ans (figure 4). 44% d'entre eux ont entre 20 et 25 ans et 19,4% d'entre eux étaient mineurs. (15)



*Figure 4 : Répartition par classe d'âge et par sexe du nombre de cas déclaré d'exposition au protoxyde d'azote sur l'année 2020 (source : ANSES)*

Ainsi le nombre de cas rapportés accroit de manière statistiquement significative. Ainsi, au début du 1<sup>e</sup> confinement en mars 2020, durant la pandémie de la COVID-19, aucun cas n'a été décelé (figure 5). L'analyse met en évidence un nombre maximal de cas dès le 1<sup>e</sup> déconfinement jusqu'au 2<sup>e</sup> confinement.



*Figure 5 : Répartition mensuelle des cas déclarés d'exposition au protoxyde d'azote en 2020  
(Source : ANSES)*

Les régions les plus touchées, avec soit un quart des cas, sont l'Île de France (notamment le département de la Seine Saint Denis et Val de Marne) et les Hauts de France (notamment le Nord et l'Oise) (figure 6). Alors que ces régions ne concernent que 18% et 9% de la population totale française. En troisième position, derrière ces deux régions, nous retrouvons la région Grand Est (notamment la Meurthe et Moselle et le Bas-Rhin). (15)

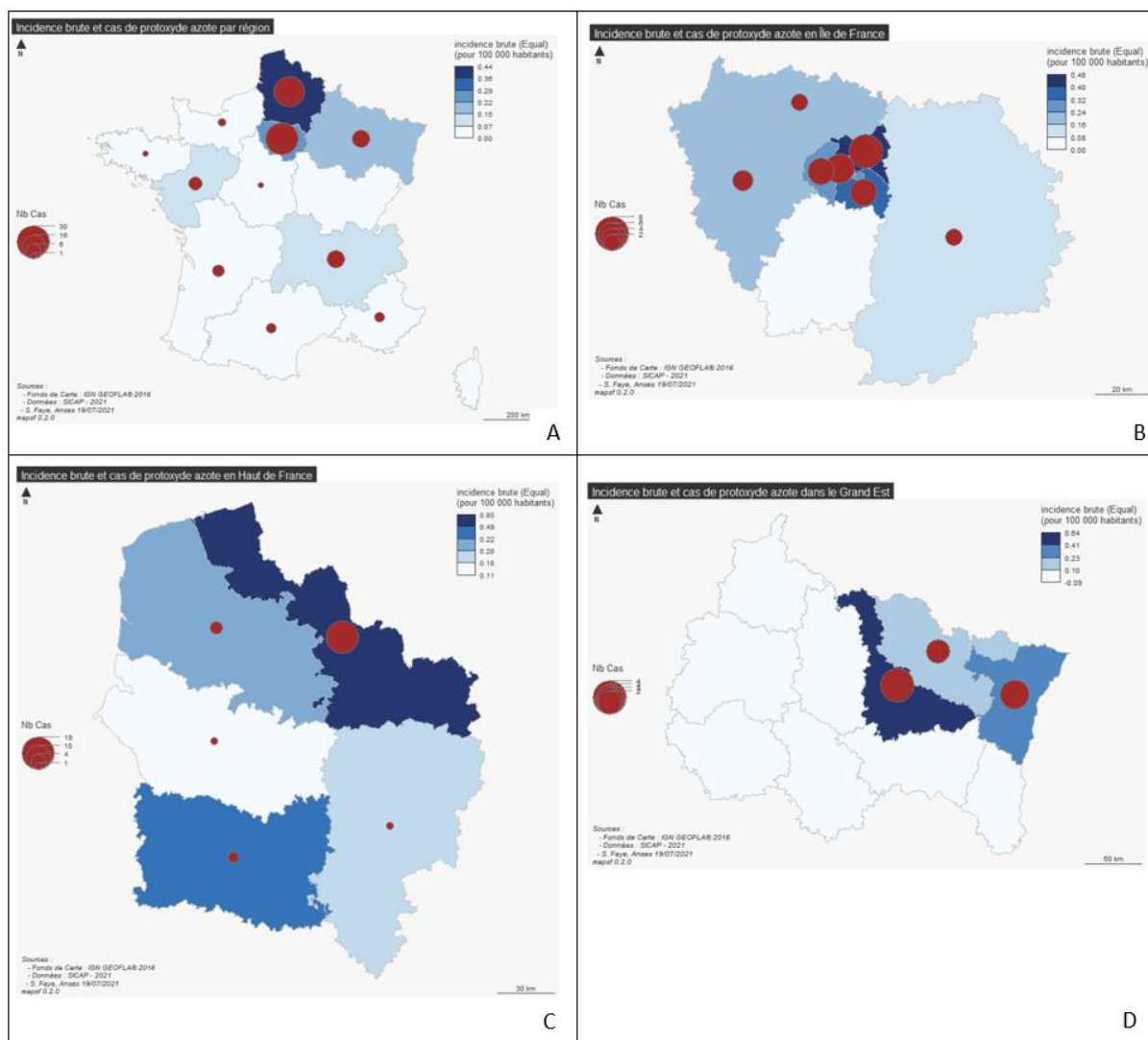


Figure 6 : Incidence des cas déclarés d'exposition au protoxyde d'azote en 2020 (source : ANSES)

A : Incidence régionale des cas déclarés d'exposition au protoxyde d'azote

B : Incidence des cas déclarés d'exposition au protoxyde d'azote pour la région Ile de France

C : Incidence des cas déclarés d'exposition au protoxyde d'azote pour la région des Hauts de France

D : Incidence des cas déclarés d'exposition au protoxyde d'azote pour la région Grand Est

En ce qui concerne les circonstances d'exposition, le protoxyde d'azote est consommé par cartouche pour usage alimentaire, inhalation par ballon, pour 70% des cas soit plus de la moitié des cas. On retrouve 20% des consommations via des bonbonnes qui équivaut à environ 100 cartouches. Ce mode de consommation augmente au cours du 2<sup>e</sup> trimestre 2020. Il existe une grande variabilité quant à la durée de consommation et son antériorité : 40% des cas avaient une consommation régulière de plusieurs mois à plus d'un an. La quantité totale de consommation est très variable : de quelques cartouches à plusieurs centaines par jour. Il a aussi été démontré que pour certaines consommations, cela pouvait aller jusqu'à plusieurs

bonbonnes par jour. Pour certains cas, il a été retrouvé une polyconsommation avec des substances psychoactives dont 10,4% associé à l'alcool ; 10,4% également associé à du cannabis, des amphétamines ou du poppers... et 3% associé à des médicaments (figure 7). (15)

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

*Figure 7 : Co-exposition au protoxyde d'azote en 2020 (source ANSES)*

Pour certains cas, le rapport ANSES montre une association de protoxyde d'azote et de plusieurs substances psychoactives. Enfin, les consommations sont majoritairement retrouvées dans un cadre privé, au domicile pour 71,6% des cas et dans d'autres lieux comme les bars, les soirées, sur la voie publique, à l'université ou au lycée.

En ce qui concerne les symptômes retrouvés, nous observons 94% soit 126 cas symptomatiques après la consommation. Les plus fréquents sont les atteintes neurologiques et neuromusculaires. Pour 76,2% représentant 96 cas en réalité, est observé au moins une manifestation neurologique et neuromusculaire (figure 8). Parmi eux, 76% ont au moins un signe moteur et/ou sensitif comme des hypoesthésies, des paresthésies, un déficit moteur, des tremblements au niveau des extrémités ou des douleurs musculaires. Plus de 45% de cas sont atteints d'au moins un symptôme tel que des céphalées, des vertiges ou des troubles de l'équilibre. Enfin, 6,4% des cas ont rapporté des troubles de la conscience, ceux-ci étant plus rares. Parmi les autres manifestations fréquemment retrouvées, nous observons des signes digestifs (nausées, vomissements) pour 25,4% des cas, des signes psychiques (agitation, anxiété), pour 21,4% des signes généraux (asthénie, malaise) ainsi que des symptômes respiratoires (dyspnée) pour 7,9% des cas et des signes cardiovasculaires (bradycardie, hypotension) pour 7,1% des cas (figure 8).

L'ANSES a aussi rapporté des cas de forte gravité. Toujours parmi ces 126 cas, on retrouve 16 cas de gravité forte mais sans aucun décès. Ces cas touchent majoritairement les 15-29 ans avec une moyenne d'âge de 19 ans. La majorité des usagers ont une consommation chronique remontant de quelques semaines à quelques années. La quantité consommée varie entre 50 à plus de 600 cartouches

par jour voire plusieurs bonbonnes par jour. La totalité des cas ont observé une complication neurologique ou neuromusculaire. La majorité des atteintes étaient médullaires avec comme manifestations les plus fréquents une ataxie, des paresthésies, des troubles de la coordination, des troubles de la sensibilité, des troubles de la marche ou vésico-sphinctérienne. Grâce à l'IRM, 4 cas de sclérose combinées de la moelle ont été mis en évidence ainsi que 3 cas de myélite et de neuropathie périphériques. 5 cas ont été pris en charge dans un service de rééducation à cause de la gravité des troubles moteurs et de la marche qui nécessitaient l'utilisation de béquilles. D'autres complications ont été rapportées telles que des détresses respiratoires avec tachycardie et bronchospasme, persistance de la toux et d'un freinage respiratoire ; des convulsions généralisées chez un homme jeune ayant eu une consommation concomitante d'alcool et de cannabis ; des brûlures de 3<sup>e</sup> degré du voile du palais et de la luvette, des crises tonico-cloniques généralisées avec morsure de la langue et traumatisme crânien, perte de connaissance et bradycardie régressive ainsi qu'une perte de connaissance et des troubles de la conscience.(15)

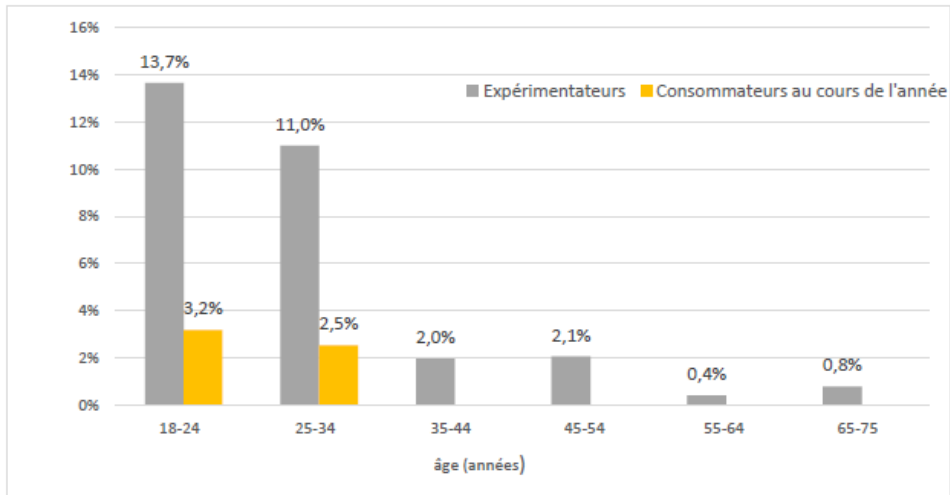


		2019	2020
<b>Général</b>	Nombre de cas	85	134
	Nombre de cas pour usage récréatif	66	134
<b>Age et sexe</b>	Nombre de cas de sexe masculin	39	83
	Nombre de cas de sexe féminin	27	51
	Sexe-ratio	1,4	1,6
	Intervalle d'âge	14-49 ans	13-42 ans
	Age médian	21 ans	20 ans
<b>Géographie</b>	Régions les plus concernées	Haut de France : ¼ des cas	Haut de France : ¼ des cas
		Ile de France : ¼ des cas	Ile de France : ¼ des cas
		Occitanie : 13,6%	Grand Est
<b>Circonstances d'exposition</b>	Cartouches	57,6%	49,3%
	Bonbonnes	3%	17,9%
	MEOPA	1,6%	0,7%
<b>Poly-consommation</b>	Alcool	22,7%	10,4%
	Drogues (cannabis, cocaïne, MDMA)	9,1%	10,4%
	Médicaments associés	<i>Non défini</i>	3%
	Hélium associé	1,5%	<i>Non défini</i>
<b>Symptômes</b>	Signes Neurologiques/ Neuromusculaires	71,2%	76,2%
	Dont signes moteurs	73,8%	76%
	Dont céphalées/vertiges	50%	45%
	Dont troubles de la conscience	7,1%	6,3%
	Signes digestifs	20,3%	25,4%
	Signes psychiques	11,9%	21,4%
	Signes généraux	22,0%	21,4%
	Signes respiratoires	11,5%	7,9%
Signes cardio-vasculaires	15,3%	7,1%	

Figure 8 : Tableau comparatif des rapports d'étude toxicologique sur le protoxyde d'azote de l'ANSES 2020-2021

En Mars 2023 a été publié les résultats de l'enquête Escapad (Enquête sur la Santé et les Consommations lors de l'Appel de Préparation À la Défense) (16). Celle-ci a été réalisée en France Métropolitaine en mars 2022 par l'OFDT (Observatoire français des drogues et des tendances addictives) en collaboration avec la Direction du service national et de la jeunesse. Cette 9ème enquête a interrogé 23 701 adolescents âgés en moyenne de 17,4 ans sur leur état de santé, leurs consommations de produits psychoactifs et leurs conduites addictives. Pour la première fois le protoxyde d'azote a été questionné, il a été expérimenté par 2,3 % des jeunes en 2022 et majoritairement des garçons (2,8% contre 1,8%).

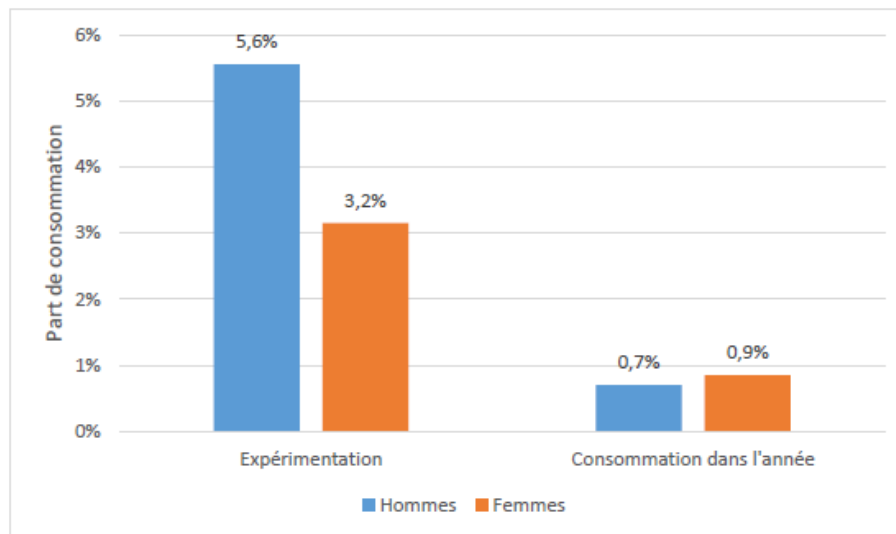
En Novembre 2023, Santé Publique France a publié les résultats de son enquête menée en 2022 sur les niveaux de consommation de protoxyde d'azote (17). Cette enquête a suivi la méthodologie des Baromètres de Santé Publique France. Cette méthode utilise les numéros de téléphones. Ces numéros de téléphone fixe et mobile sont choisis de manière aléatoire. Un sondage aléatoire à deux degrés sur ligne fixe (ce qui implique la sélection aléatoire d'une personne éligible dans chaque ménage contacté) et à un degré sur ligne mobile (impliquant l'interrogation de la personne qui répond) a été utilisé pour choisir les participants. Les résultats de l'enquête, réalisée par l'institut Ipsos, ont été collectés entre le 2 mars et le 9 juillet 2022 auprès de 3 229 individus âgés de 18 à 75 ans, vivant en France métropolitaine et parlant français. Pour un questionnaire d'une durée moyenne de 11 minutes, le taux de participation est de 52 %. En 2022, 75,2% soit les trois quarts de la population adulte ont entendu parler du protoxyde d'azote, également connu sous les termes de "gaz hilarant" ou "proto". Parmi eux, 4,3 % déclarent en avoir consommé au moins une fois au cours de leur vie, tandis que moins de 1 % en ont consommé au cours de l'année écoulée. Parmi les 18-24 ans, 13,7 % déclarent en avoir consommé au moins une fois au cours de leur vie (figure 9), tandis que 2,0 % déclarent parmi les 35-44 ans et 0,8 % parmi les 65-75 ans. Cette disparité entre les différents groupes d'âge est encore plus prononcée en ce qui concerne la consommation récente, avec tous les consommateurs dans l'année écoulée appartenant au groupe des moins de 35 ans. L'âge moyen des consommateurs de protoxyde d'azote est de 25 ans.



Source : Santé publique France

Figure 9 : Part d'expérimentation et de consommateurs dans l'année de protoxyde d'azote selon l'âge parmi les Français âgés de 18-75 ans (N=3 229)

5,6% des hommes ont déjà expérimenté le protoxyde d'azote contre 3,2% pour les femmes (figure 10). Cependant, cette différence diminue pour la consommation annuelle, où le pourcentage est de 0,7 % chez les hommes contre 0,9 % chez les femmes.



Source : Santé publique France

Figure 10 : Expérimentation et consommation dans l'année de protoxyde d'azote selon le sexe parmi les Français âgés de 18-75 ans (N=3 229)

La première consommation de protoxyde d'azote survient généralement entre 18 et 24 ans, avec 61 % des expérimentateurs concernés. Lors de leur première consommation, près de 2 expérimentateurs sur 10 soit 19,4 % étaient mineurs (16).

## **B. Dans le monde**

Une augmentation des consommations de protoxyde d'azote a été rapporté dans le monde entier.

### **a. En Europe**

En 2014, le conseil consultatif sur les abus de drogues (ACMD), au Royaume Uni, a rapporté que la méthode la plus fréquente de consommation par inhalation est de 94% via des ballons et 5% par les siphons à crème fouettée. Il a également indiqué que les sources les plus retrouvées sont à 60% par les amis, 51% par internet, 48% dans des festivals, 14% par des revendeurs, 12% dans de grands magasins et 6% dans des supermarchés. Les lieux d'utilisation les plus fréquents sont à 83% lors de fête au domicile, 74% lors de festivals, 50% au domicile dans un cadre privé, 43% dans des clubs et 2% au travail. Il a aussi montré que 78% des consommateurs utilisent le protoxyde d'azote à moins de 10 reprises et 3% au moins une fois par semaine. Lors de l'enquête du Global Drug Survey (GDS) de 2013-2014, il a été montré qu'en Angleterre et Pays de Galles, la prévalence est de 2% pour un âge se situant entre 16-59 ans et de 8% pour les 16-24 ans. C'est la 2<sup>eme</sup> drogue la plus consommée après le cannabis. Parmi les 330 hommes de clubs londoniens gay, 28% ont une consommation chronique récente et 12% une consommation lors de l'année précédente. Selon l'enquête de criminalité en 2017/2018, la Crime Survey for England and Wales donne une prévalence de 2,3% pour les 16-59 ans qui est similaire aux prévalences antérieures. Elle remarque un niveau de consommation augmentée chez les 16-24 ans avec environ 8,8% qui semble similaire aux précédentes enquêtes. Nous remarquons également une prédominance masculine. (18)

Au Pays-Bas, entre 2008 et 2013 la prévalence est multipliée par 10 soit 33%, notamment à Amsterdam, 71% des usagers avaient déjà utilisé le protoxyde d'azote de manière récréative soit 75% d'Homme et 68% de femmes ce qui montre une prédominance masculine. 33% l'ont consommé au cours du dernier mois. La consommation chez les jeunes de moins de 20 ans a augmenté avec une prévalence de 75% à 78% de jeunes adultes ayant la vingtaine. 40% des clubbers l'ont déjà

utilisé dont 26% l'année précédente et 7% au cours du dernier mois. Une enquête est réalisée en 2018, le Dutch National Drug Monitor considère le protoxyde d'azote comme la 3<sup>e</sup> drogue la plus consommée par la population des Pays Bas, 2% de la population l'ont déjà consommé, 11% ont un âge compris entre 20 et 24 ans. 43% ont une consommation rare soit une seule fois contre 48% plusieurs fois. (19)

En Belgique, les premiers signalements ont commencé au début des années 2000. La consommation de protoxyde d'azote est en augmentation, le plus souvent des cartouches sont retrouvées dans les espaces publics de certaines communes bruxelloises et wallonnes. HBSC (Health Behaviour in School-aged Children est une enquête mondiale la plus importante. Celle-ci s'intéresse à la santé globale des élèves. L'enquête HBSC de 2018 a montré que 3% des élèves wallons et bruxellois scolarisés dans l'enseignement supérieur avaient déjà consommé au moins une fois dans leur vie (figure 11). Le niveau est bas vis-à-vis de l'alcool et du cannabis mais s'approche des niveaux de prévalence des autres drogues illégales telles que la cocaïne, l'ecstasy, LSD...). Pour la majorité des adolescents ayant consommé une ou deux fois, l'étude considère cette consommation comme occasionnelle et opportuniste mais de plus en plus de jeunes consomment régulièrement.

	FWB	Wallonie	Bruxelles
Jamais	96,80%	96,62%	97,21%
1 à 2 jours	2,00%	2,06%	1,55%
3 à 9 jours	0,90%	0,97%	0,45%
10 à 29 jours	0,30%	0,17%	0,78%
30 jours ou +	0,10%	0,18%	0,02%

Source : Comportements, santé et bien-être des élèves – Enquête HBSC 2018 en Fédération Wallonie-Bruxelles – Sipes (Ecole de Santé Publique – ULB).

Figure 11 : Statistique de consommation de protoxyde d'azote par des étudiants en Belgique

La GDS (Global Drug Survey) est une enquête internationale à grande échelle, annuelle et indépendante sur la drogue. Celle-ci se fait en ligne. Elle est transversale et anonyme, menée chaque année depuis 2012. Elle est disponible en plusieurs langues. Le volet français de l'étude, est mené en coordination avec l'Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale). Cette enquête exclut les personnes n'ayant pas consommé de drogues au cours des 12 derniers

mois. La GDS reconnaît le protoxyde d'azote comme la 7<sup>e</sup> drogue la plus populaire au monde en 2014. (20)

Une augmentation significative est rapportée avec l'âge jeune des répondants et concerne davantage les garçons (figure 12).

	Tranche d'âge			Genre	
	15-16 ans	17-18 ans	93,50%	Garçons	Filles
Jamais	97,80%	96,20%	93,50%	95,70%	97,80%
1 à 2 jours	1,70%	2,30%	2,90%	2,70%	1,20%
3 à 9 jours	0,40%	0,90%	2,20%	1,10%	0,60%
10 à 29 jours	0,10%	0,50%	0,70%	0,30%	0,30%
30 jours ou +	0,00%	0,10%	0,70%	0,20%	0,10%

*Source : Comportements, santé et bien-être des élèves – Enquête HBSC 2018 en Fédération Wallonie-Bruxelles – Sipes (Ecole de Santé Publique – ULB).*

*Figure 12 : Statistique de consommation de protoxyde d'azote par des étudiants en Belgique répartis par tranche d'âge et genre*

La GDS de 2016, sur une enquête ayant 1000 répondants belges, constate que 18,6% de personnes ont déjà consommé, 7,4% au cours des 12 derniers mois mais cela reste une proportion inférieure à celle des Pays-Bas et Royaume Uni. Un usager sur 10 manifeste avoir une inquiétude quant à sa santé mentale et physique vis-à-vis de la consommation du protoxyde d'azote. Les appels aux CAP belges restent rares mais semblent augmenter d'année en année.(21)

Pour la période de 2013 allant jusque 2016, il y a eu 241 566 répondants aux questionnaires dont plus de 80 000 en 2015-2016. 17 325 répondants l'ont utilisé au cours de l'année précédente. La consommation a eu lieu majoritairement via des ballons à l'aide d'un cracker suivis siphons à chantilly où le ballon est directement adapté dessus. Au cours des 3 ans, la méthode de préparation la plus fréquente était les cartouches. 69,3% des consommateurs sont des hommes avec un âge médian de 22 ans. En 2014, le Royaume unis avait le taux de consommation le plus élevé avec 38,6%, c'est la 8<sup>e</sup> substance la plus utilisée là-bas et l'Allemagne possédait le plus faible taux avec seulement 11,2% (figure 13). Mais il y avait moins de variabilité quant aux jours d'utilisation (1 à 3 jours)

**Table 1.** Lifetime, last-year and last-month prevalence of N<sub>2</sub>O use.

Country	Sample size	Lifetime use % (95% CI)	Last 12-months use % (95% CI)	Last 30-days use % (95% CI)	Median days use in last 30 days (IQR)
Whole sample	74,864	18.8 (18.5–19.1)	6.5 (6.3–6.7)	2.2 (2.1–2.3)	2 (1–3)
United Kingdom	7,174	38.6 (37.5–39.7)	20.5 (19.6–21.5)	7.7 (7.1–8.3)	2 (1–3)
USA	6,423	29.4 (28.3–30.5)	8.2 (7.6–8.9)	2.9 (2.5–3.3)	2 (1–3)
New Zealand	5,614	26.6 (25.5–27.8)	3.3 (2.8–3.8)	1.0 (0.7–1.3)	1.5 (1–3)
Australia	5,789	22.9 (21.8–24.0)	4.9 (4.3–5.5)	2.0 (1.7–2.4)	2 (1–3)
Switzerland	4,972	13.4 (12.5–14.4)	3.6 (3.1–4.1)	1.0 (0.7–1.3)	1 (1–2)
Germany	22,232	11.2 (10.8–11.6)	3.5 (3.3–3.7)	0.9 (0.8–1.0)	1 (1–3)

*Figure 13 : Tableau de prévalence de l'utilisation de protoxyde d'azote en 2014*

(Source : article : *Up: The rise of nitrous oxide abuse. An international survey of contemporary nitrous oxide use*, Kaar SJ, Ferris J...) (22)

Nous remarquons une augmentation des consommations au cours du temps avec 22,5% des répondants ayant déjà consommé et 9,7% au cours de l'année 2021 contre 13,1% en 2020. (20)

La GDS 2022 a publié que la consommation était moins fréquente avec l'âge. Ainsi, celle-ci culmine à la fin de l'adolescence et début de la vingtaine puis diminue d'année en année. Le pourcentage de consommation diminue de moitié entre 25 et 50 ans. Il existe toujours un pic de consommation entre 16-24 ans. Les augmentations de l'utilisation du protoxyde d'azote ont persisté tout au long de la pandémie de la Covid 19. La GDS a également remarqué que chez les végétaliens, la consommation de drogue en général était plus élevée. Il existe un lien entre le style de musique et les drogues : pour le protoxyde d'azote 25% de consommation pour la batterie et basse / Jungle et 23% pour la danse dure et EDM (« électro ») (figure 14). Il existe une corrélation importante entre la fréquence à laquelle les consommateurs sortent en boîte et les pourcentages de consommation de drogue au cours des 12 derniers mois. (23)

Last 12m drug use by music preference (GDS2015 to GDS2021\*: N>585,000)  
 \*GDS2017 was omitted

	Classical	Drum and Bass/Jungle	Dubstep	Electro	Hard dance & EDM	Hip Hop/Rap/RnB	House	Indie	Jazz	Metal	Pop	Reggae	Rock	Techno	Trance
Cannabis	33%	80%	73%	68%	68%	75%	67%	62%	52%	59%	35%	86%	57%	79%	74%
MDMA	9%	57%	45%	39%	57%	31%	49%	25%	15%	18%	11%	28%	17%	71%	55%
Cocaine	7%	38%	30%	28%	41%	27%	39%	19%	13%	14%	10%	25%	16%	50%	37%
Amphetamine	5%	29%	22%	22%	32%	19%	21%	11%	8%	13%	6%	18%	11%	46%	34%
LSD	5%	26%	27%	15%	21%	16%	17%	12%	10%	12%	4%	21%	12%	27%	38%
Nitrous	3%	25%	17%	8%	23%	13%	16%	8%	4%	6%	4%	8%	6%	19%	17%
Magic Mushrooms	5%	24%	22%	12%	18%	14%	14%	10%	9%	11%	3%	19%	9%	21%	29%
Ketamine	3%	24%	15%	11%	20%	9%	18%	7%	4%	5%	3%	9%	5%	31%	23%
2C-B	1%	13%	7%	5%	9%	4%	6%	3%	2%	3%	1%	4%	2%	15%	12%
Methamphetamine	1%	6%	5%	3%	6%	4%	4%	2%	1%	3%	2%	4%	2%	6%	7%
Heroin	1%	1%	2%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	0%	1%	1%	1%	2%

Figure 14 : Tableau des 12 derniers mois de consommation de drogue en fonction des préférences musicales (Source : GDS 2022)

En Novembre 2022, l'EMCDDA (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction) a publié son rapport européen sur les drogues. Il est mentionné une augmentation récente de la consommation de protoxyde d'azote. Il y a également une augmentation des passages aux urgences des hôpitaux du réseau Euro-DEN Plus, pour des problèmes liés à la consommation de protoxyde d'azote (en 2020, 15 passages contre 1 en 2019 à Amsterdam, 44 en 2019-2020 contre 6 en 2017-2018 à Anvers).

Les centres antipoison en France ont déclaré 134 cas en 2020 contre 46 en 2019 et les centres antipoison aux Pays Bas ont déclaré 144 cas en 2020 contre 128 en 2019. (24)



## **b. Hors Europe**

En 2002, en Nouvelle Zélande, il a été rapporté que 12% des étudiants de première année de l'université d'Auckland consommaient du protoxyde d'azote à des fins récréatives et 3% l'ont inhalé au moins une fois par mois. Il est observé une prédominance masculine. (25)

En 2009, aux Etats Unis d'Amérique, 21% des adolescents ont commencé une consommation chronique de protoxyde d'azote dont 8% l'ont déjà essayé afin de se défoncer et de se défouler. En 2015, l'enquête nationale sur la consommation de drogues et la santé (NSDUH) a montré que 4,6% des personnes ont consommé du protoxyde d'azote au cours de leur vie contre 2 à 3% en 2002. (18)

En Australie, en 2001, l'Institut australien de la santé et du bien-être a montré une prévalence de consommation de 0,4%. En 2014, a été rapporté une existence de consommateurs réguliers de substances psychoactives stimulantes dont le protoxyde d'azote sur une moyenne de 3 jours au cours des 6 derniers mois. Ainsi, 49% des usagers l'utilisaient au cours de leur vie, 62% l'ont consommé au moins une fois par semaine au cours des 6 derniers mois. La majorité des consommateurs l'utilisaient de façon intensive avec environ 10 cartouches par séance. En 2019, la consommation a augmenté de 1,7%. (18)

La Chine voit également son nombre de cas augmentés. Avec 43 cas en 2018-2019 avec une moyenne d'âge de 21,9 ans avec autant d'hommes que de femmes. Il y a une consommation d'environ 10,8 fois /mois avec une durée d'utilisation de 10,7 mois. C'est un nouveau problème de santé également. A Taiwan, des universitaires ont rapporté des neuropathies induites par l'utilisation du protoxyde d'azote courant dans les services ambulatoires de neurologie. Cette consommation est de plus en plus répandue chez les adolescents âgés de 14 à 34 ans. (26)

## 2. Accessibilité et mode de consommation

Le protoxyde d'azote se présente sous forme de petits cylindres gris en aluminium (figure 15), ce sont des cartouches/capsules appelées « Bulbs » ou « Whippets » ou même « Nangs » (27). Elles mesurent environ 6,5cm de longueur avec un diamètre de 1,8cm.



Figure 15 : Image d'une cartouche de protoxyde d'azote

Ces cartouches contiennent environ un volume de 10 mL pour environ 8g de protoxyde d'azote pressurisé (7-9 bar) ce qui équivaut à 4L de gaz dans les conditions normales de température et normobares. Ces cartouches sont destinées à l'agroalimentaire, dans les siphons à chantilly, comme agent propulseur. Celles-ci sont cependant détournées pour un usage récréatif. La méthode d'utilisation principale consiste à utiliser un ballon de baudruche, avec l'aide d'un cracker (figure 16), appareil spécialement conçu pour percer les cartouches, le protoxyde d'azote sera libéré dans le ballon afin d'être inhalé. Le ballon peut également être adapté sur le siphon. Une cartouche contient assez de gaz pour gonfler un ballon. Certains consommateurs inhalent en continu dans le ballon alors que d'autres, entre chaque inhalation, expirent dans l'air ambiant le contenu de leurs poumons. (18)



Figure 16 : Utilisation d'un ballon à l'aide d'un cracker (source : google image)

Après les petites cartouches pour siphon à chantilly, des bonbonnes sont apparues sur le marché. Celles-ci contiennent l'équivalent d'une centaine de cartouches soit environ 950 mL pour une pression de 165 bars et un poids de 580g. Des contenants de volume encore plus importants sont arrivés sur le marché (figure 17). Appelés « tanks », ils renferment l'équivalent de 3,3L de gaz pressurisé à 165 bars pour un poids de 2kg. Le mode de consommation reste le même avec l'utilisation de ballon de baudruche. Cependant les capsules ne sont quasiment plus utilisées en 2024 pour l'usage récréatif.

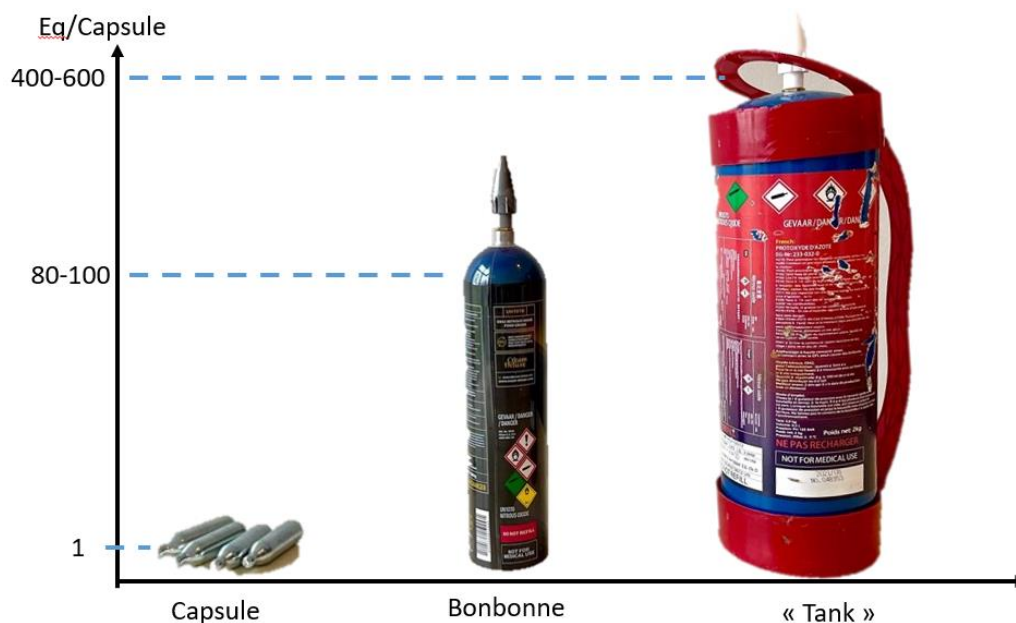


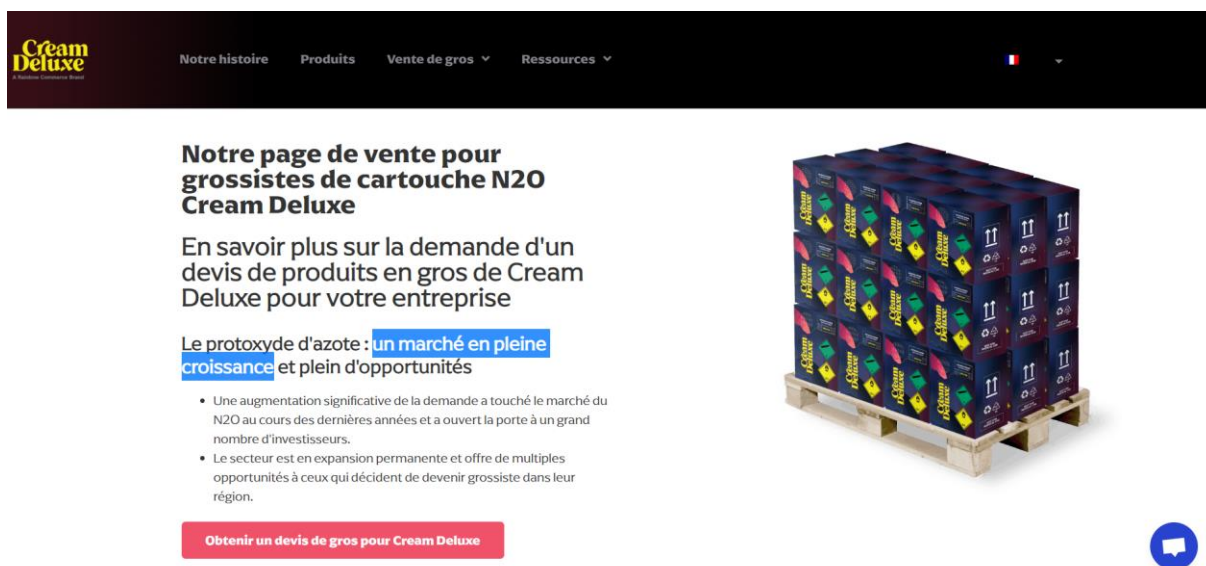
Figure 17 : Comparaison des différents contenant de protoxyde d'azote

Le protoxyde d'azote pouvant provenir de différentes sources, il peut contenir des contaminants pouvant être nocifs. Lorsqu'il est acheté auprès de sources médicales comme anesthésiants ou pour un usage dans l'agroalimentaire, étant des sources fiables, il est exempt de contaminants nocifs et il est pur à environ 99%. Or s'il est acheté bon marché, sur un marché non réglementé, il peut contenir des particules et des résidus huileux comme par exemple celui provenant de Chine. Celui issu de l'industrie automobile, contient du dioxyde de soufre ( $\text{SO}_2$ ) ou du sulfure d'hydrogène étant toxique pour dissuader l'abus de consommation. (18,22)

Lors de festivals ou à l'entrée des boites de nuits, des ballons préremplis prêts à l'emploi peuvent être vendus au prix d'un ou deux euros le ballon.

Le protoxyde d'azote est vendu en toute légalité, il se retrouve un peu partout. Il peut être acheté dans les supermarchés, les commerces de proximité dans un tiers des cas, mais il est surtout facile d'accès sur internet (Amazon par exemple) où il peut être vendu en très grande quantité. Ceci peut permettre parfois des reventes par des dealers. Certains pays proposent même la livraison à domicile. Les prix sont abordables et à faible coût, environ 2 à 5 euros la cartouche, 20 à 30 euros les 50 cartouches. Aujourd'hui, nous retrouvons des bonbonnes au prix de 12,50€ l'unité qui peut être revendu 30€ au détail chez les consommateurs. Il existe un énorme marché dans les bars à chicha et les boites de nuits où des reventes allant jusque 100€ voire 130 euros peuvent avoir lieu. (8,18,27)

Nous pouvons le retrouver sur des sites spécifiques comme <http://www.cream-deluxe.com/> (figure 18). Ce genre de site propose en page d'accueil les meilleures ventes afin d'inciter à l'achat, des code promotionnel (figure 19) ainsi qu'une livraison sans frais de port partout en Europe.



**Notre page de vente pour grossistes de cartouche N2O Cream Deluxe**

En savoir plus sur la demande d'un devis de produits en gros de Cream Deluxe pour votre entreprise

Le protoxyde d'azote : **un marché en pleine croissance** et plein d'opportunités

- Une augmentation significative de la demande a touché le marché du N2O au cours des dernières années et a ouvert la porte à un grand nombre d'investisseurs.
- Le secteur est en expansion permanente et offre de multiples opportunités à ceux qui décident de devenir grossiste dans leur région.

[Obtenir un devis de gros pour Cream Deluxe](#)




Figure 18 : Palette de protoxyde d'azote pour acheter en grande quantité (Source : Cream Deluxe)

# Les Meilleures Ventes

Une bonbonne de Protoxyde d'Azote Cream Deluxe équivaut a 80 capsules 80 chargeurs de crème "normaux



Cartouche de  
Protoxyde D'Azote  
Cream Deluxe de 580g

€29,95

[En savoir plus →](#)



Cartouches de  
Protoxyde D'Azote  
Cream Deluxe de 580g -  
6 Pièces

€170,00

[En savoir plus →](#)



Cartouches de  
Protoxyde D'Azote  
Cream Deluxe de 580g -  
12 Pièces

€312,00

[En savoir plus →](#)



Cartouches de  
Protoxyde D'Azote  
Cream Deluxe de 580g -  
48 Pièces

€1.145,00

[En savoir plus →](#)

## Protoxyde D'Azote Cream Deluxe

Le Protoxyde D'Azote Cream Deluxe est le meilleur gaz sur le marché.

Cette promesse ne vous convaincra peut être pas. C'est pourquoi vous devez tester notre Protoxyde d'Azote Cream Deluxe.

Depuis que nous avons ouvert notre boutique en ligne, nous donnons des code promotionnels pour nos nouveaux clients.



Utilisez le code LAUNCH10 à la fin de votre commande pour bénéficier de 10 % de réduction sur nos bonbonnes de Protoxyde d'Azote.

*Figure 19 : raccourcis des meilleures ventes et codes promotionnels (source : Cream Deluxe)*

Depuis peu, les sites de ventes en ligne proposent plusieurs langues afin d'agrandir la destination de vente (figure 20). De nouvelles bonbonnes avec des goûts sont apparues récemment (figure 21), ainsi que des bonbonnes au design de jeux vidéo ou série TV (par exemple GTA, Breaking Bad...) avec même des mentions végan et halal afin de satisfaire tout le monde (figure 22). C'est un marché très lucratif, nous pouvons retrouver la vente de goodies (casquette, pull, coque de téléphone, ...) à l'effigie de la marque de protoxyde d'azote « Fastgas » (figure 23). Enfin il existe aujourd'hui des sites internet avec des vidéos explicatives « comment devenir riche avec du protoxyde d'azote » ce qui incite les dealers à s'initier dans la revente.



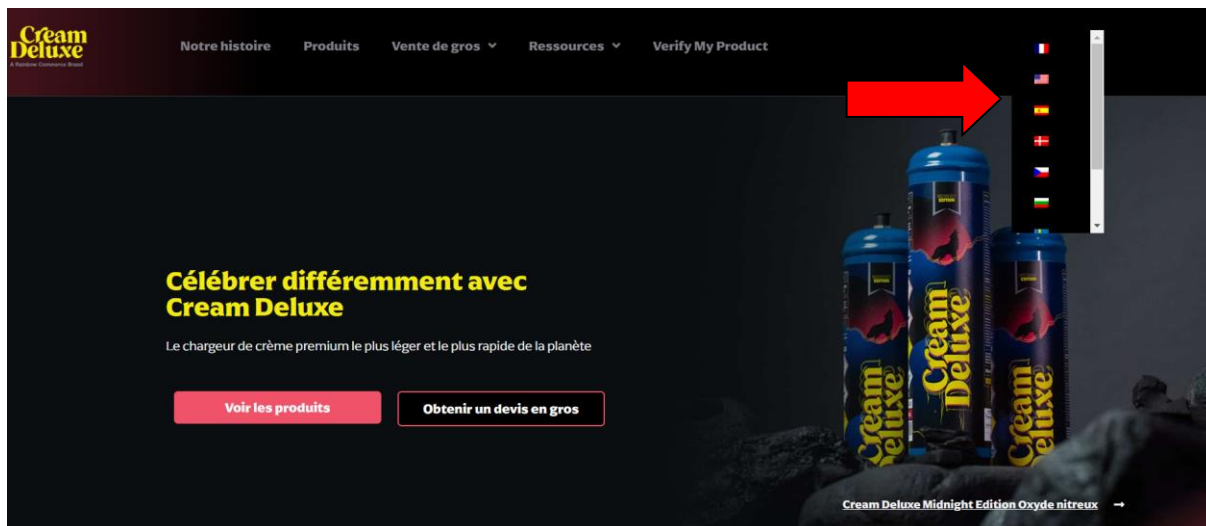


Figure 20 : Site proposant plusieurs langues (Source : Cream Deluxe)

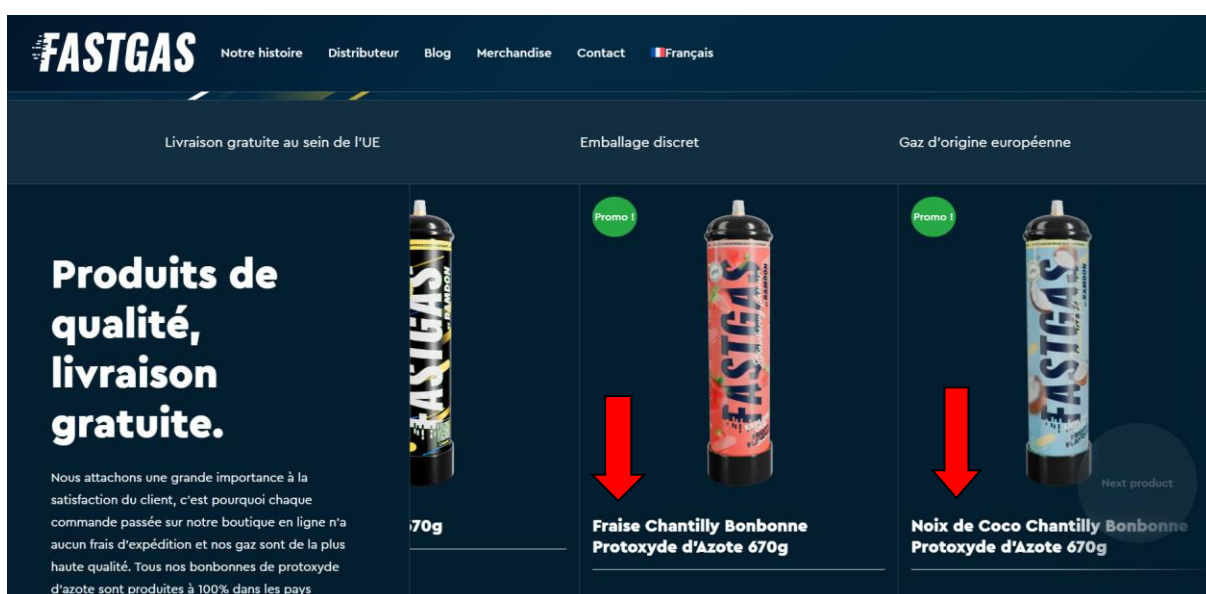


Figure 21 : un goût au choix pour les bonbonnes de protoxyde d'azote (Source : Fastgas)



Figure 22 : Bonbonne à l'effigie de jeu vidéo (Source : Miami magic)



Figure 23 : Mention « végétal » et « halal »

Aujourd'hui de nouvelles pratiques sont apparues au volant (figure 24). La consommation de protoxyde d'azote au volant donnerait l'effet de conduire dans un jeu vidéo. Mais ce fléau provoque de plus en plus d'accident de la route (28).



LA VOIX DU NORD

À la une Communes Lille et la métropole Hauts-de-France Environnement Faits divers France International Sports Econ

isisez dès maintenant vos newsletters préférées pour suivre l'actu qui vous intéresse

Accueil > Hauts de France > Douai

## Dechy : au volant sous alcool et protoxyde d'azote, il provoque la mort de son cousin

Ce mardi, l'automobiliste à l'origine de l'accident qui a coûté la vie de l'un de ses passagers, le 9 janvier à Dechy, a été jugé par le tribunal correctionnel. Le Sinois de 30 ans a été condamné pour homicide involontaire.

Figure 24 : Consommation au volant (Source : La Voix du Nord)

### 3. Mécanisme d'action toxique et marqueurs biologiques du protoxyde d'azote

#### A. Vitamine B12

La vitamine B12 aussi appelée cobalamine a été découverte en 1960. C'est une vitamine hydrosoluble, appartenant au groupe B des vitamines dont la structure est complexe. Elle se compose d'un noyau avec un atome de cobalt au centre appelé noyau corrine (figure 25). Elle possède une structure ressemblante à la structure de l'hème mais comporte un atome de cobalt à la place de celui du fer. L'atome de cobalt donne une couleur rouge à la solution. (29,30)

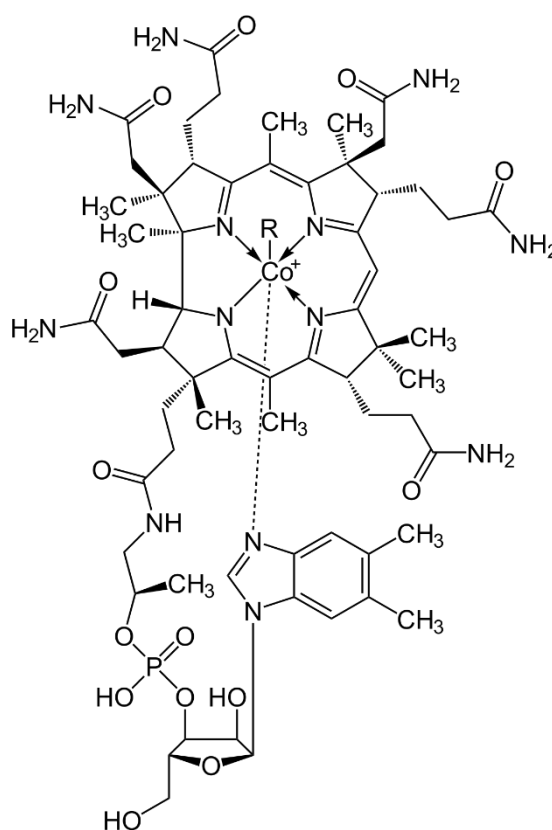


Figure 25: Image de la structure de la cobalamine (Source: Wikipédia)

La vitamine B12 est obtenue uniquement via l'alimentation car notre organisme est incapable de la synthétiser. Elle n'est produite que par certains microorganismes tels que des bactéries et archées étant les enzymes nécessaires à sa biosynthèse. On la retrouve dans les produits d'origine animale tels que le foie, la viande, le poisson, les œufs et le lait. Les apports journaliers conseillés sont faibles soit environ 2µg par jour chez un adulte. Les besoins sont variables en



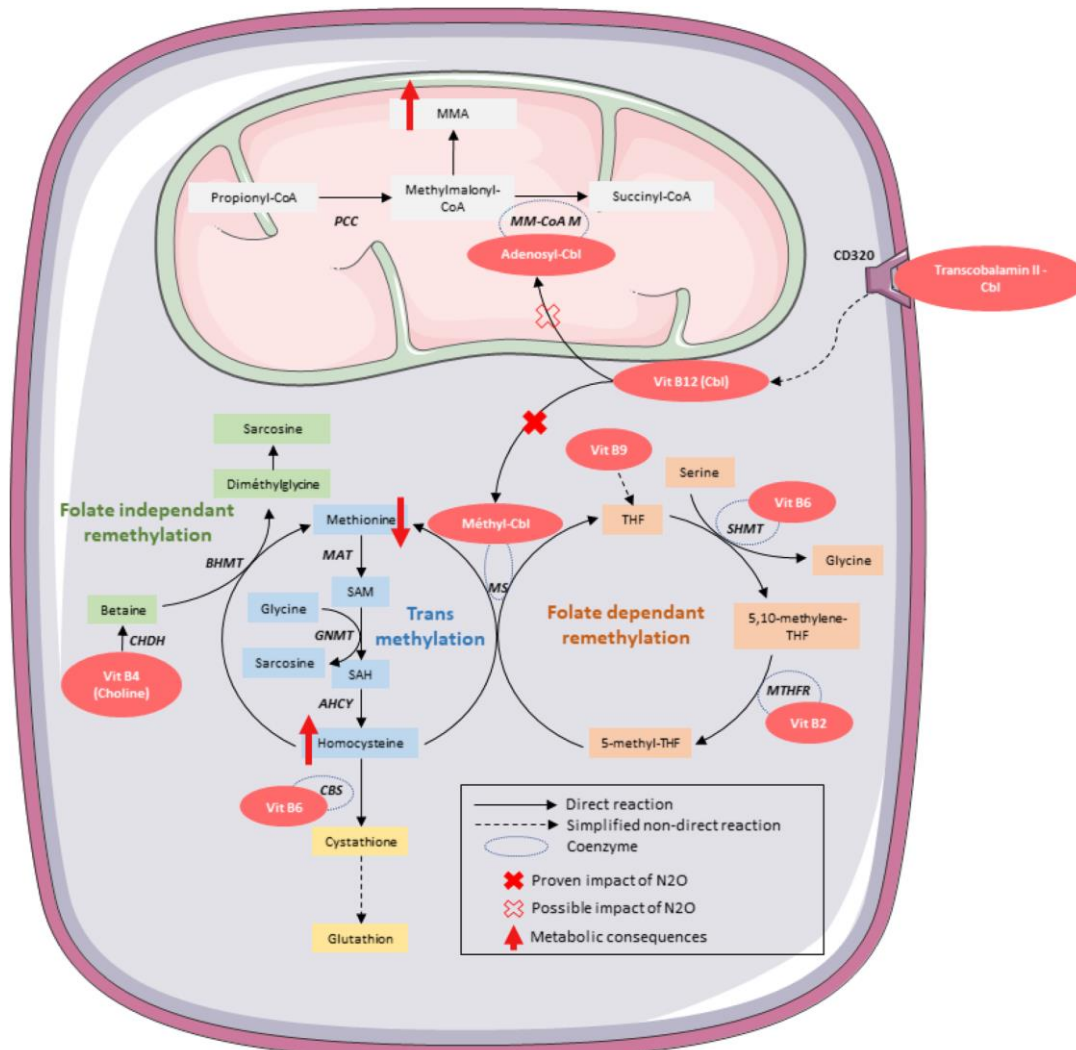
fonction du mode de vie d'un individu, il faut donc conseiller aux végétaliens ainsi qu'aux patients atteints de maladie diminuant l'absorption, de consommer des compléments alimentaires sources de vitamines B12. Les réserves en vitamine B12 sont de 3 à 4 mg, suffisantes pour 3 à 5 ans, localisées au niveau hépatique surtout mais aussi cardiaque et splénique. (30)

La vitamine B12 se retrouve sous différentes formes : l'adénosylcobalamine, la méthylcobalamine, la cyanocobalamine (précurseur de l'adénosylcobalamine) et l'hydroxocobalamine.

Elle est nécessaire à la prolifération cellulaire. Ceci est particulièrement évident dans certaines cellules à renouvellement rapide comme les cellules souches hématopoïétiques. Après le transport plasmatique de la vitamine B12, elle se retrouve dans le cytoplasme des cellules sous la forme d'hydroxocobalamine. Ses formes actives sont la méthylcobalamine (cytoplasme) et la 5'-désoxyadénosylcobalamine (mitochondrie). Celle-ci est un coenzyme nécessaire à la conversion du méthylmalonylCoA en succinylCoA. La méthylcobalamine est un coenzyme permettant 2 réactions : la conversion de l'homocystéine en méthionine et la conversion du méthyltétrahydrofolate en tétrahydrofolate. Le tétrahydrofolate peut être utilisé pour la synthèse des bases puriques et pyrimidiques. (30)

## **B. Mécanisme d'action toxique**

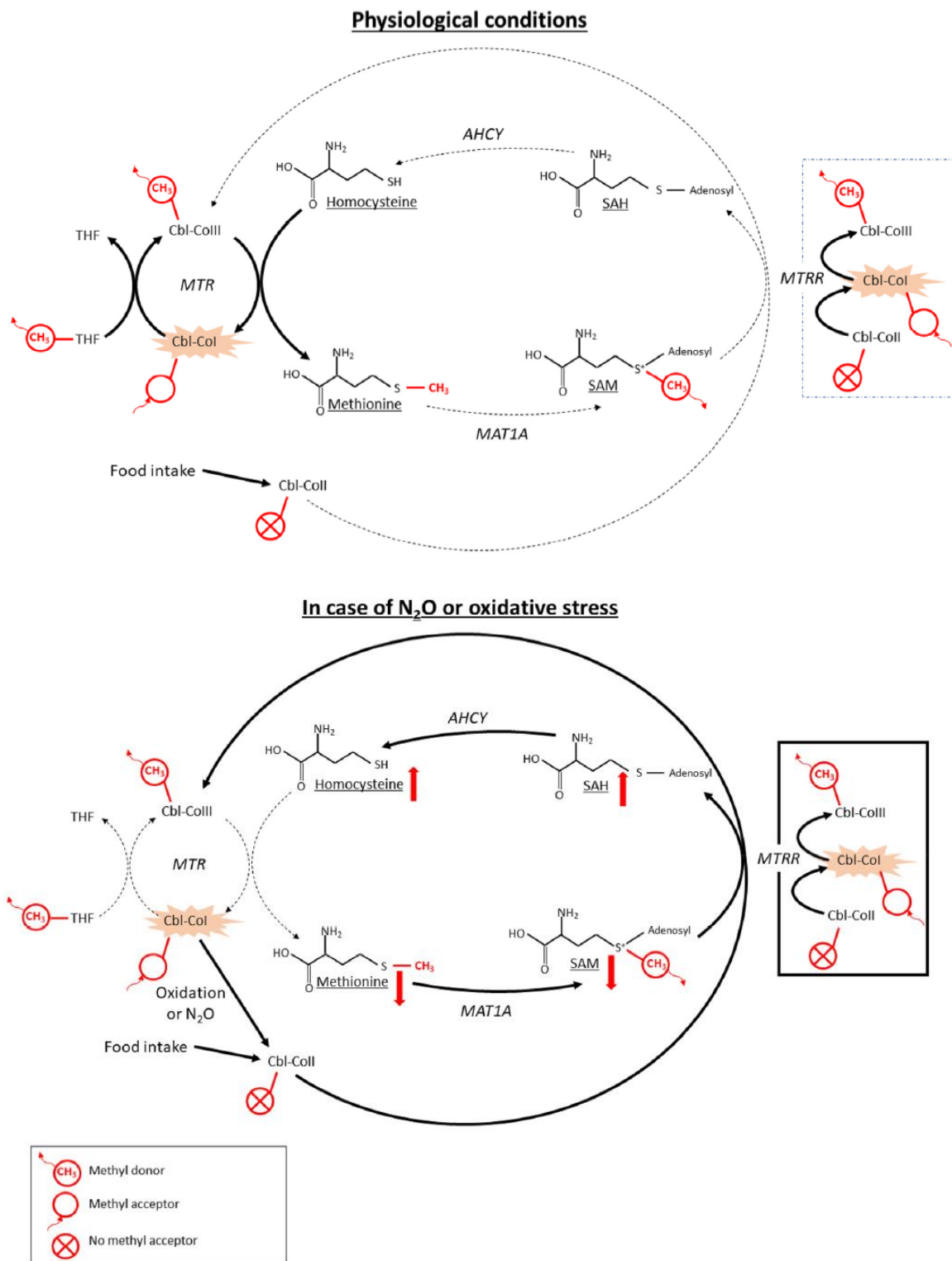
Les cobalamines ne sont pas synthétisées par les cellules humaines mais sont obtenues uniquement à partir d'aliments d'origine animale après absorption intestinale. Le récepteur CD320 transporte la vitamine B12 sous forme liée à la transcobalamine II, permettant l'endocytose (figure 26) (5).



**Figure 4:** Impact of nitrous oxide on the one carbon metabolism. Cbl, cobalamin; THF, tetrahydrofolate; SAM, S-adenosylmethionine; SAH, S-adenosylhomocysteine; PCC, propionyl-CoA carboxylase; MM-CoA mutase, methylmalonyl-CoA-mutase; MS, methionine synthase; MAT, methionine adenosyl-transferase; GNMT, glycine N-methyltransferase; AHCY, S-adenosyl-L-homocysteine hydrolase; CBS, cystathionine  $\beta$ -synthase; BHMT, betaine-homocysteine S-methyl-transferase; CHDH, choline deshydrogenase; SHMT, serine hydroxymethyl-transférase; MTHFR, methylenetetrahydrofolate reductase.

*Figure 26 : Impact du protoxyde d'azote sur le métabolisme carboné  
(Source : Nitrous oxide abuse direct measurement for diagnosis and follow-up:  
update on kinetics and impact on metabolic pathways, Lucas et al)*

La vitamine B12 ou cobalamine sert de cofacteur pour deux enzymes importantes : la méthionine synthase et la MMCoA (méthylmalonyl-CoA) mutase. La méthionine synthase est impliquée dans le métabolisme d'un carbone et diverses voies de régulation, y compris la signalisation cellulaire et l'épigénétique via la méthylation de l'ADN, de l'ARN, de myéline, de catécholamine et des protéines (5,31). La méthionine synthase est une enzyme ubiquitaire qui catalyse la réaction de la reméthylation de l'homocystéine en méthionine en utilisant le 5-méthyltétrahydrofolate comme donneur de groupement méthyl et la méthylcobalamine comme cofacteur (figure 27).



**Figure 3:** Consequences of oxidation of cobalamins. Cbl, cobalamin; Co, cobalt; THF, tetrahydrofolate; MTR, methionine synthase; MTRR, methionine synthase reductase; MAT1A, methionine adenosyltransferase 1A; AHCY, S-adenosyl-L-homocysteine hydrolase-MTR (=MS) uses methyl cobalamin(III) as a cofactor to supply a methyl group to homocysteine, thus forming methionine. This transmethylation forms a highly unstable, excited cobalamin(I) which, under physiological conditions, is mostly remethylated via folates. In the presence of N<sub>2</sub>O and/or oxidative stress, the cobalamin(I) form is highly oxidized to cobalamin(II), thus blocking MTR activity, as the latter can no longer receive a methyl group. MTRR comes into play here, enabling electron transfer and cobalamin remethylation, this time using the methyl group of SAM.

*Figure 27 : Conséquences de l'oxydation des cobalamines*

*(Source : Nitrous oxide abuse direct measurement for diagnosis and follow-up : update on kinetics and impact on metabolic pathways, Lucas et al)*

Dans les conditions physiologiques, la cobalamine, avec son ion cobalt, va venir accepter un groupement méthyl de la méthyltétrahydrofolate ce qui conduit à la libération du tétrahydrofolate et à la formation de la méthylcobalamine qui pourra donner son groupement méthyl grâce à la méthionine synthase à l'homocystéine pour donner la méthionine (figure 27). Lors de ce transfert de groupement méthyl, la cobalamine avec son ion cobalt 3+ va être réduite en cobalamine 1+ et donc cette molécule pourra de nouveau accepter un groupement méthyl. Cette méthionine sera transformée en S-adénosylméthionine (SAM), donneur universel de groupement méthyl et qui permet donc les réactions de méthylation de la cellule. Lorsque cette molécule donnera son groupement méthyl, elle se transformera en S-adenosylhomocystéine puis en homocystéine (5,9).

Dans le cas d'une intoxication au protoxyde d'azote, la cobalamine avec son ion cobalt 1+ va être oxydé par le protoxyde d'azote pour donner une cobalamine avec un ion cobalt 2+ qui ne peut pas prendre en charge un groupement méthyl. Il faudra donc régénérer cette cobalamine par un cycle de réactivation, appelé méthylation réductive, grâce à l'enzyme méthionine synthase réductase qui va utiliser le S-adénosylméthionine, donneur de groupement méthyl et donc diminuer la concentration de S-adénosylméthionine qui elle va se transformer en S-adenosylhomocystéine pour ensuite redonner l'homocystéine. Ce mécanisme chimique n'est pas entièrement compris (figure 27).

Cette voie de reméthylation dépendante des folates dépend d'une consommation appropriée de vitamine B9, B6 et B12, qui sont des cofacteurs des enzymes impliquées dans ce cycle. En parallèle, un mécanisme de reméthylation indépendant des folates impliquant la bétaine, reméthyle également l'homocystéine pour produire de la méthionine via sa conversion en diméthylglycine. Enfin, l'homocystéine peut être couplée à une molécule de sérine via la cystathionine  $\beta$ -synthase (CBS) pour produire de la cystathionine (voie de la transsulfuration), ce qui permet la synthèse de glutathion, un métabolite antioxydant.

L'adénosylcobalamine est impliquée dans les voies métaboliques mitochondriales. C'est le cofacteur du MM-CoAM, qui transforme le méthylmalonyl-CoA en succinyl-CoA. Le métabolisme du méthylmalonyl-CoA en acide méthylmalonique (MMA) est une voie métabolique minoritaire en cas de blocage enzymatique du MM-CoAM.

La méthionine étant essentielle à la composition de la gaine de myéline, cette diminution peut expliquer une myélinisation défectueuse de cette gaine. Cette inactivation de la cobalamine l'empêche également d'agir comme cofacteur pour la MMCoAM et donc des acides gras anormaux sont produits et incorporés dans la gaine de myéline. Ainsi cela explique une partie de la toxicité neurologique lié au protoxyde d'azote.

De plus, la formation de THF sera altérée, ce qui conduira à une diminution de la synthèse d'ADN et affectera les cellules qui ont un renouvellement rapide comme les cellules du sang et donc des anémies macrocytaires mégalo-blastiques.

### **C. Biomarqueurs**

Le dosage de la vitamine B12 a été utilisé comme marqueur de l'intoxication au protoxyde d'azote. Or le déficit est fonctionnel et non quantitatif. Dans certains cas, son taux est normal, sachant que de plus en plus de consommateurs se supplémentent en vitamine B12 en ville, la vitamine B12 n'est donc pas un marqueur adapté.

Deux autres marqueurs plasmatiques peuvent être utilisés : l'homocystéine et le MMA, plus facile à interpréter, qui eux ont besoin que la vitamine B12 soit en quantité suffisante mais aussi qu'elle soit fonctionnelle (32). La littérature évoque que pour quasiment 100% des cas d'intoxications au protoxyde d'azote, l'homocystéine augmente rapidement mais ces taux diminuent également rapidement pour revenir aux valeurs physiologiques en quelques jours. Ce qui fait de celui-ci un marqueur plus sensible mais il manque de spécificité. En effet l'homocystéine augmente en cas de carence en vitamines B6, B9 et B12, lors d'atteintes rénales ou hépatiques, d'hypothyroïdie et dans certaines maladies métaboliques tel qu'un déficit en méthylène-tétrahydrofolate réductase (MTHFR), en méthionine synthase ou en cystathionine bêta synthase. (9,33). C'est donc un marqueur de consommation récente (5).

La littérature fait part également d'un effet similaire pour la MMCoAM. Ce qui ferait du MMA un marqueur plus spécifique de l'intoxication au protoxyde d'azote car il ne dépend pas du statut en vitamine B6 et B9. Cependant une augmentation du MMA n'est pas systématiquement observée. Il est impliqué dans une voie

métabolique séparée, celle des mitochondries (5). Le MMA augmente dans certaines pathologies héréditaires ou en cas d'insuffisance rénale. Des cas ont été rapportés que des augmentations du MMA ont été observés dans les cas d'intoxication les plus graves. Il peut donc être utilisé comme marqueur de la gravité clinique des intoxications au protoxyde d'azote (5,9,33).

La méthionine a également été étudiée comme biomarqueur potentiel de l'intoxication au protoxyde d'azote. La diminution de la méthionine synthase entraîne une diminution de la production de méthionine impliquée dans la formation de la myéline. Une étude montre une corrélation entre les taux plasmatiques de méthionine et la gravité clinique mais aucune observation de déficit quantitatif en méthionine a été faite. Ainsi le rapport homocystéine/méthionine est positivement corrélé à la sévérité clinique et peut être utilisé comme alternative quand le MMA n'est pas disponible (9).

Ainsi, il n'existe pas de marqueur spécifique de l'intoxication au protoxyde d'azote en fonction des niveaux de consommation, la diminution totale de la vitamine B12 ne peut être utilisée ni comme consommation ni comme marqueur de gravité. Cependant, il a été montré que l'homocystéine est constamment augmentée et qu'elle pourrait être utilisée comme marqueur de consommation récente de protoxyde d'azote. Il a également été montré que le MMA peut être utilisé comme marqueur de gravité clinique (34).

La prise en charge repose donc sur la surveillance d'un ensemble de biomarqueurs. Un dosage concomitant des vitamines B12, B9 et B6 doit être réalisé ainsi que des tests rénaux (créatinine) et hépatiques (ASAT, ALAT, PAL et GGT). Une formule sanguine complète sera également réalisée (5,9).

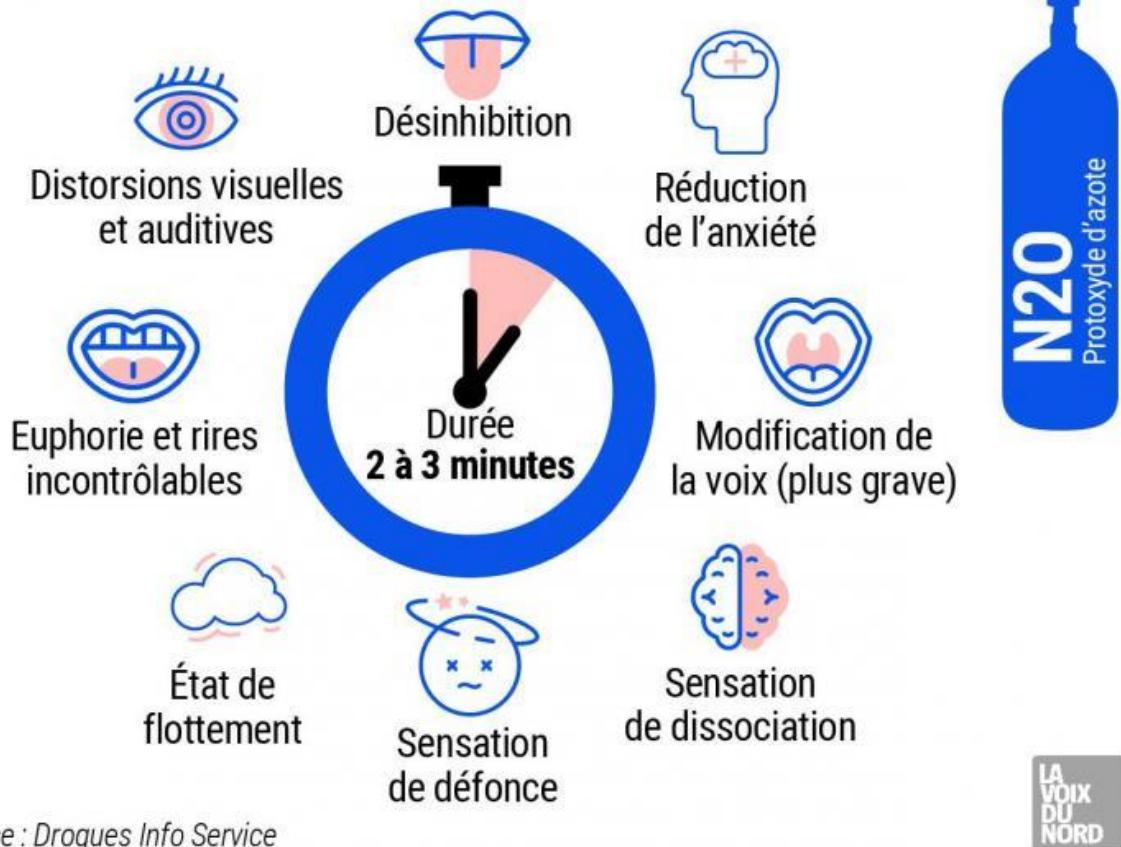
## 4. Effets et risques de consommation

### A. Effets recherchés

L'effet majoritairement recherché par le consommateur est le rire incontrôlable qui arrive très rapidement (35). C'est pourquoi il est principalement consommé et d'où il tient son nom de gaz hilarant. L'effet est immédiat. Les effets commencent à se ressentir quelques secondes après avoir inhalé le gaz. Cela est lié à la voie d'administration, l'inhalation permet d'obtenir des effets plus rapidement car la substance est rapidement retrouvée dans le sang mais ce qui implique des effets sur une plus courte durée d'action. L'effet maximal se ressent une minute après l'inhalation puis l'effet disparaît après 2 à 3 minutes (35). Contrairement à d'autres drogues comme le cannabis dont les effets durent jusqu'à 15 heures. Pour la cocaïne, ses effets durent environ une demi-heure à une heure. Cependant cette voie permet de ne pas avoir d'effet « gueule de bois » après la redescente ce qui peut pousser le consommateur à recommencer (36).

Le protoxyde d'azote induit l'euphorie qui peut être défini comme un sentiment de bien-être et de détente comparable à un état d'ivresse (figure 28). En effet il a des propriétés psychotropes dissociatifs (37). Il va provoquer une dépression du système nerveux centrale avec des changements dans la cognition, de ressentis, l'humeur, la conscience et d'autres fonctions et comportements physiologiques dont une désinhibition comportementale, des modifications de perceptions du son et visuelles (hallucinations). Cependant, les consommateurs recherchent également des effets relaxants et anxiolytiques. Il est qualifié de « dissociatifs » car il provoque une sensation de sortie de son corps, de détachement, de défonce, un état de « flottement »(37). L'image de son corps est modifiée. Le protoxyde d'azote peut être associé à d'autres drogues afin d'augmenter ses effets.

# Protoxyde d'azote LES EFFETS RECHERCHÉS



Source : Drogues Info Service

Figure 28 : Les effets recherchés

## B. Risques d'une consommation aigue

Lors de consommation ponctuelle, il existe différents risques pour la santé ainsi que leurs conséquences telle que l'accidentologie et pneumopathie d'inhalation (figure 29).

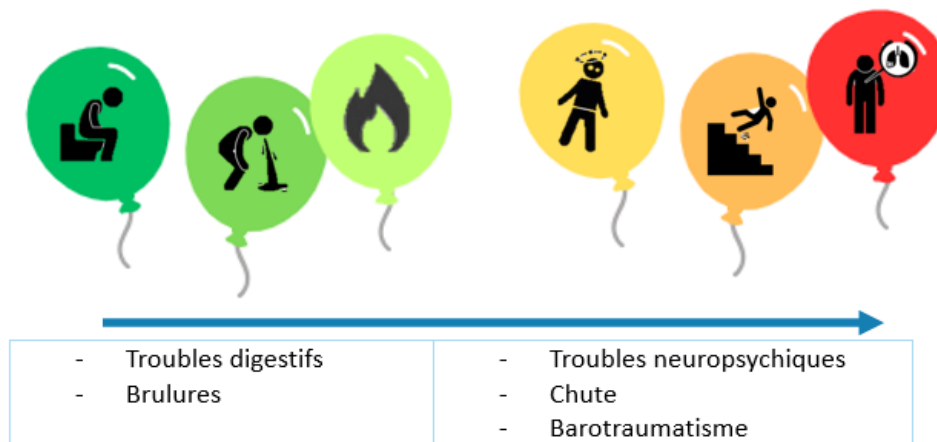


Figure 29 : Manifestations cliniques lors d'une consommation aigue



## 1. Brûlures

Lorsque le protoxyde d'azote est consommé sans passer par un ballon, c'est-à-dire par inhalation directe et prolongée de la cartouche ou bonbonne, cela peut provoquer de sévères brûlures cutanées et des muqueuses. En effet, la température du gaz lorsqu'il est libéré, est très basse, de l'ordre de  $-55^{\circ}\text{C}$ , ce qui va provoquer des engelures des voies aériennes supérieures, de la bouche, des lèvres, des cordes vocales voire des poumons. On observera également un refroidissement du contenant ainsi les parois seront très froides ce qui va provoquer des brûlures au niveau des zones de contact comme les mains ou les cuisses (8,38). En effet, pour libérer leurs mains, les consommateurs mettent la bonbonne ou le tank entre leurs cuisses (figure 30).



*Figure 30 : Brûlure de la face interne de la cuisse par suite d'une consommation de protoxyde d'azote*

*(Source : Engelures Liées À L'Usage Festif De Protoxyde D'Azote. Cas Clinique Et Revue De La Littérature)*

## **2. Troubles respiratoires**

Pour augmenter les effets ressentis, l'usager va inhaler puis va réinhaler directement dans le ballon. L'hypoxie voire l'asphyxie peut être une conséquence de cette pratique. En effet, elle peut s'observer quand une trop grande quantité de protoxyde d'azote est inhalée en l'absence d'oxygène. Une hypoxie de diffusion peut être constatée après l'arrêt de l'exposition. Dans le domaine médical, ce risque est diminué grâce à la co-administration d'oxygène. Ainsi plusieurs cas de décès liés à l'hypoxie ont été décrits dans la littérature. (8)

Le protoxyde d'azote va diffuser dans les espaces gazeux clos tels que le tube digestif, les sinus de la face, les cavités thoraciques, par échange avec l'azote. Ainsi, l'inhalation d'une grande quantité provoque une augmentation du volume de ces espaces. Tout ceci peut avoir pour conséquence un pneumothorax ou un pneumomédiastin. (8)

## **3. Troubles neurologiques**

Le protoxyde d'azote va également diminuer le baroréflexe et augmenter le tonus sympathique ce qui va provoquer une diminution de la contractilité des fibres myocardiques et donc un effet inotrope négatif c'est-à-dire des bradycardies et des troubles du rythme.

Enfin lors d'une consommation aiguë, le protoxyde d'azote va engendrer des troubles neuropsychiques aigus tel que des vertiges, des céphalées, des acouphènes, des troubles de la coordination motrices avec des difficultés à s'exprimer et une diminution de la dextérité manuelle, des troubles de la vigilance (confusion, désorientation spatiotemporelle, une perte de connaissance...), des hallucinations, agitation, anxiété mais aussi des attaques de panique. Cette consommation aiguë ne provoque pas de complications neurologiques importantes sauf s'il existe une prédisposition du type déficit préexistant de vitamine B12 ou que la consommation se fasse dans un endroit très peu ventilé. Pour des consommations de doses élevées allant jusqu'à 100 cartouches sur une durée de moins de 3h ou pour des consommations répétées (>70 cartouches/semaine), ce risque peut augmenter considérablement. Ces manifestations peuvent entraîner des

comportements dangereux et causer des traumatismes parfois mortels. Le protoxyde d'azote pourrait être une substance de choix pour la soumission chimique car il est difficilement détectable en analyse toxicologique ce qui pourrait entraîner des cas de vulnérabilité des consommateurs. (8,39)

#### **4. Troubles digestifs**

Il peut également provoquer des troubles digestifs comme des nausées, des vomissements ou des douleurs abdominales voire des diarrhées. (8,39)

#### **5. Barotraumatisme**

Un barotraumatisme peut être observé lorsque le consommateur inhale une quantité trop importante de protoxyde d'azote directement de la cartouche ou de la bonbonne, cela peut engendrer également un une perforation tympanique, une distorsion de l'intestin mais aussi un pneumothorax ou pneumomédiastin. (8)

Le protoxyde d'azote est une contre-indication en cas d'oxygénothérapie, de pneumothorax, d'emphysème, de distension abdominale gazeuse, de traumatisme crânien en cas de chirurgie ophtalmique car cet échange de gaz peut avoir lieu avec d'autres mais aussi en cas de troubles de la conscience ou de modification récente de l'état neurologique.

### **C. Consommation chronique**

Après une toxicité aiguë, il existe également une toxicité chronique. Celle-ci provient d'une toxicité d'origine neurologique, psychiatrique et cardiovasculaire (figure 31)

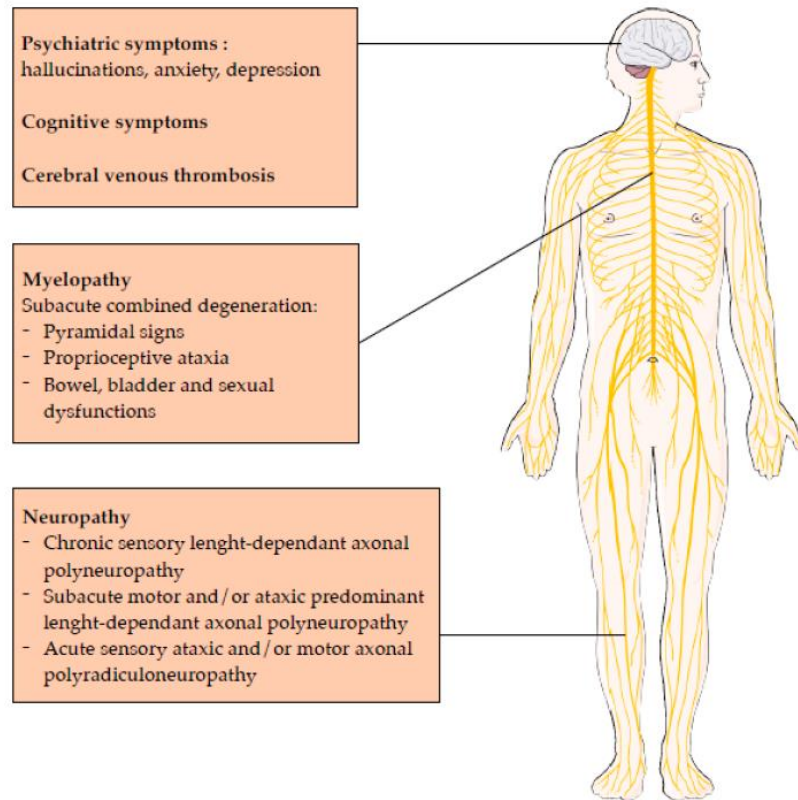


Figure 1. Clinical manifestations related to nitrous oxide intoxication.

Figure 31 : Manifestations cliniques lors d'une consommation régulière  
(Source : Nitrous Oxide Abuse: Clinical Outcomes, Pharmacology, Pharmacokinetics, Toxicity and Impact on Metabolism, Gernez et al)

### a. Troubles psychiatriques

Sur le plan clinique, une consommation chronique peut entraîner des troubles psychiatriques comme des troubles de l'humeur, une irritabilité, des hallucinations, de la paranoïa, de l'autoagressivité et/ou hétéroagressivité, des délires, des idées suicidaires ainsi qu'une dépendance. (39)

On retrouve également des troubles cognitifs pouvant être irréversibles.

Dans la littérature les symptômes les plus rapportés sont les symptômes psychotiques (troubles du sommeil, hallucinations) et anxiété, dépression. A noter que les patients anxieux ou dépressifs sont plus sujet à consommer du protoxyde d'azote afin de soulager leurs symptômes (9).

## b. Troubles neurologiques

Il existe des symptômes sensitifs comme la paresthésie, l'engourdissement des extrémités, des hypoesthésies, une ataxie, des déficits moteurs, des céphalées.

Les patients abusant de N<sub>2</sub>O présentent un profil d'excitabilité nerveuse unique montrant des changements importants de superexcitabilité motrice et des changements de superexcitabilité sensorielle moins importants (40).

La consommation chronique du protoxyde d'azote peut se présenter sous 3 tableaux :

- Polyneuropathie axonale à prédominance sensitive chronique dépendante de la longueur
- Polyneuropathie axonale subaiguë motrice et/ou ataxique prédominante dépendante de la longueur
- Polyradiculoneuropathie ataxique aiguë sensitivo-motrice

Les complications neurologiques comme la tétraparésie aiguë ou subaiguë, des engourdissements sont souvent attribués à une neuropathie et/ou myélopathie induite par le protoxyde d'azote (9,41). La neuropathie induite par le protoxyde d'azote se présente généralement comme une neuropathie axonale sensorimotrice dépendante de la longueur, caractérisée par une perte axonale motrice profonde affectant principalement le membre inférieur (répartis de manière similaire à des chaussettes) parfois associée à une lésion démyélinisante des membres supérieurs (27). En soit, plus le nerf est long plus il a de chance d'être touché.

Il existe également des lésions démyélinisantes subaiguës qui peuvent parfois imiter le Syndrome de Guillain Barré également appelé polyradiculoneuropathie inflammatoire démyélinisante aiguë (41).

Les lésions axonales sont plus graves que les lésions démyélinisantes. La sévérité clinique initiale évaluée par les scores de l'examen clinique ne permet pas de distinguer ces deux processus mais seulement d'électroneuromyographie permet de faire la différence.

Une étude a été réalisée au CHU de Lille entre Mars 2020 et Avril 2023 afin d'améliorer la compréhension de la physiopathologie du protoxyde d'azote en examinant l'altération métabolique chez les patients présentant des profils axonaux

contre des profils démyélinisants de neuropathie et myélopathie induite par le protoxyde d'azote (41). Ces patients ont subi une électromyographie.

Ainsi cette étude montre principalement un profil électromyographique axonal sensorimoteur avec un profil moteur ou majoritairement moteur dépendant de la longueur. Chez 34 à 40 % des patients, des signes de démyélinisation sont retrouvés, se présentant le plus souvent sous la forme d'une atteinte mixte axonale-myélinique (perte axonale secondaire). Les patients présentant des caractéristiques démyélinisantes présentent des scores PND significativement plus élevés (figure 32).

### **Score PND (Peripheral Neuropathy Disability)**

<b>STADES</b>	<b>DESCRIPTION</b>
I	Troubles sensitifs distaux, capacité de marche préservée
II	Difficultés à la marche mais s'effectue sans aide
IIIa	Marche avec une aide
IIIb	Marche avec deux aides
IV	Patient confiné au fauteuil roulant ou alité

*Figure 32 : Score PND*

*(Source : <https://societedunerfperipherique.org>)*

Ces mécanismes démyélinisants peuvent jouer un rôle dans une neuropathie plus subaiguë, caractérisée par des symptômes évoluant rapidement et conduisant à une déficience fonctionnelle plus importante au moment du diagnostic. Cependant, un meilleur pronostic peut être attendu en cas d'amplitude motrice plus élevée dans les nerfs fibulaires et tibiaux communs. Il y aurait une corrélation entre une durée d'exposition plus longue et des symptômes plus prolongés avec des amplitudes motrices plus faibles. Les lésions démyélinisantes qui ont été observées par l'électromyogramme montrent une origine essentiellement motrice.

Les patients présentaient des perturbations métaboliques liées à l'utilisation de protoxyde d'azote, telles que des niveaux élevés d'homocystéine et d'acide méthylmalonique, ainsi qu'une diminution de la vitamine B12. Les niveaux de folate et de méthionine sont restés normaux, suggérant que les altérations métaboliques sont spécifiques aux voies impliquant la vitamine B12. Ces résultats soulignent l'importance d'évaluations métaboliques ciblées chez les individus exposés au protoxyde d'azote.

Les études antérieures ont montré des variations dans les taux d'acide méthylmalonique (MMA) et de méthionine chez les patients atteints de neuropathie liée au protoxyde d'azote. Cependant, dans cette étude, aucune différence significative n'a été trouvée entre les deux groupes. Cela suggère que ces altérations métaboliques ne sont pas liées au type d'atteinte neurologique. D'autres recherches sont nécessaires pour comprendre les mécanismes sous-jacents, notamment l'exploration des altérations des défenses antioxydantes et la cinétique des marqueurs métaboliques.

Ainsi cette étude a permis de montrer l'importance de la cobalamine dans le maintien de l'intégrité neuronale et comment sa perturbation due à l'exposition au protoxyde d'azote peut entraîner des troubles neurologiques importants.

### **c. Myélopathie**

La myélopathie associée au N<sub>2</sub>O ou sclérose combinée de la moelle se caractérise par des lésions médullaires visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), principalement au niveau cervical, avec atteinte motrice prédominante mais rarement responsables d'un niveau sensoriel médullaire spécifique (9). Les lésions présentent un hypersignal en T2 au niveau cervical, avec un signal en forme de "V" inversé sur le plan axial, affectant principalement les colonnes dorsales (8,9,39). Le signal est anormalement fort, symétrique et multisegments. Cela révèle un aspect identique et typique d'une sclérose combinée de la moelle induite entre autres par une carence en vitamine B12. (8,39). Bien que les lésions soient étendues longitudinalement affectant 5 à 6 niveaux vertébraux. d'autres diagnostics différentiels de la SCD peuvent inclure la sclérose en plaque, d'autres maladies inflammatoires de la moelle épinière comme la neuromyéélite optique, trouble du spectre optique, des tumeurs de la colonne vertébrale (8,40). Elles sont souvent non transversales, ce qui peut expliquer l'absence de niveau sensoriel médullaire spécifique à l'examen clinique.

Chez certains patients, l'IRM vertébrale peut être normale, en particulier chez ceux ayant subi une exposition prolongée à N<sub>2</sub>O (> 6 mois), ce qui ne signifie pas nécessairement l'absence de myélopathie. Les différences démographiques et cliniques entre les patients, ainsi que les facteurs génétiques comme le statut du génotype MTHFR, peuvent influencer la présentation et la sévérité de la myélopathie.

Il est également noté que les consommateurs de N<sub>2</sub>O semblent présenter une atteinte de la moelle épinière plus fréquente que les patients présentant une carence en vitamine B12.

#### **d. Troubles vasculaires**

Lors de la consommation de protoxyde d'azote, une augmentation de l'homocystéine sera retrouvée liée à une déficience de l'activité de la méthionine synthase. Cette hyperhomocystéinémie serait responsable d'une augmentation du stress oxydatif et donc de la peroxydation lipidique. Cela provoquerait des dommages au niveau des cellules endothéliales avec une augmentation du facteur de Willebrand et de la thrombomoduline. Elle agirait sur la constitution de la structure du caillot de fibrine donc cela engendre une diminution du temps de coagulation et également une résistance du caillot à la dégradation qui est normalement induite par la plasmine.

Une hyperhomocystéinémie plasmatique augmente le risque de thrombose. Plusieurs cas de thromboses veineuses ou artérielles ont été rapportés dans la littérature chez des consommateurs réguliers de protoxyde d'azote, présentant une hyperhomocystéinémie. On retrouve des thromboses veineuses des membres inférieurs et/ou des embolies pulmonaires, des thromboses veineuses cérébrales, des accidents vasculaires cérébraux, des infarctus du myocarde et des thromboses aortiques (42–44). Même en présence d'autres facteurs de risque de thrombose, le protoxyde d'azote peut être considéré comme un facteur de risque supplémentaire de thrombose en raison de l'hyperhomocystéinémie. Chez les consommateurs chroniques de protoxyde d'azote, l'homocystéinémie peut refléter un risque vasculaire et pourrait donner une indication pour une prévention ou un traitement adapté.

Lorsque les symptômes évoqués suggèrent une thrombose, il est actuellement important de rechercher une éventuelle consommation de protoxyde d'azote surtout chez les jeunes adultes.



## 5. Prise en charge

Quel que soit le tableau clinique, que ce soit une intoxication aiguë ou une intoxication chronique, le traitement de première intention sera l'arrêt complet de la consommation du protoxyde d'azote. Une prise en charge en addictologie peut-être proposée. Cette prise en charge va permettre de pouvoir sensibiliser le patient sur les risques liés au mésusage du protoxyde d'azote et ainsi l'accompagner vers un arrêt complet. Il est possible également, avec l'accord du patient qui refuserait une prise en charge en addictologie, de prévenir son médecin traitant et/ou sa personne de confiance afin de l'accompagner dans ce parcours. (8)

Des conseils pourront également être proposés pour réduire les risques et les conséquences de ce mésusage. Comme, par exemple, d'éviter une consommation debout qui pourrait entraîner des chutes, pour éviter l'asphyxie qu'il vaut mieux respirer de l'air hors du ballon entre chaque inhalation de protoxyde d'azote, éviter de rapprocher les consommations même si les effets ne durent que quelques minutes, ne pas consommer en conduisant, ainsi prévenir également le consommateur que le protoxyde est un gaz très inflammable. (8)

Le diagnostic repose essentiellement sur un examen clinique, avec une anamnèse et des examens biologiques (figure 33). Ceux-ci pouvant révéler une carence absolue en vitamine B12, dans ce cas-là une supplémentation en vitamine B12 pourra être proposée et mise en place. Néanmoins un traitement préventif par supplémentation en vitamine B12 ne montre pas de prévention vis-à-vis des complications neurologiques. Dans la littérature, des supplémentations en méthionine sont citées car celles-ci agissant comme substrat pour la fabrication de myéline, sont associées à celles de vitamine B12 en cas de toxicité neurologique périphérique induite par le protoxyde d'azote. Mais l'efficacité de cette supplémentation n'a pas été démontré (8). Une étude récente montre que la carence en méthionine ne peut expliquer à elle seule la gravité des signes cliniques (45).

Si un tableau clinique d'atteinte neurologique sévère est présent, une rééducation motrice adaptée sera nécessaire, accompagné d'un suivi à court et moyen terme afin de vérifier que les déficits moteurs diminuent.

La prise en charge de l'intoxication au protoxyde d'azote n'est pas encore établie (figure 33). Il est préconisé de consulter son médecin traitant, un **arrêt complet** du protoxyde d'azote, une supplémentation en vitamine B12 si nécessaire après avoir réalisé une analyse biologique ainsi qu'une rééducation adaptée en cas de déficit moteur.

## 1/Diagnosis

### Biological assessments :

- > plasma homocysteine (increase in case of recent consumption)
- > plasma MMA (increase in case of severity)
- > vitamin B12 (inconstant deficit because of functional inactivation)
- > vitamin B9, vitamin B6 (can increase homocysteine in case of associated deficiency)
- > kidney and liver exploration (can increase homocysteine in case of associated failure)



## 2/Treatment

- > Cessation of N2O consumption
- > oral vitamin B12 (no problem of intestinal absorption)
- > vitamin B9 (only in case of associated deficiency)



## 3/Follow-up

- > After 3 weeks of treatment
- > Same biological assays as mentioned previously)
- > In case of no metabolic improvements
  - Check cessation of N2O
  - Check other causes of Vitamin B12 deficiencies (intestinal deficiencies, metabolic diseases)
  - Check other causes of Homocysteine increased (metabolic diseases, MTHFR)

Fig.2 Suggested biological follow-up and treatments for nitrous oxide consumers

Figure 33 : Proposition de prise en charge pour une intoxication chronique au N<sub>2</sub>O

(Source : article : Awareness of health care related to nitrous oxide abuse for diagnosis, treatment and follow-up) (46)

## VIII. Réglementation

Le protoxyde d'azote à usage industriel suit une certaine réglementation. Il fait partie, dans le code du travail, des mesures de prévention des risques chimiques (agents chimique dangereux) avec l'article R 4412-1 à 57 du code du travail, des aérations et assainissement des locaux (art R 4222-1 à 26), de la prévention des incendies et des explosions (art R 4227-1 à 4), des maladies à caractère professionnelle (art L 461-6 et D 461-1), des entreprises extérieures (art R 4512-7) et fait partie de la législation quant à l'étiquetage et la classification par l'article L 1342-2. (4)

Le MEOPA (mélange équimolaire oxygène-protoxyde d'azote) est inscrit sur la liste I des médicaments. Il a obtenu une première ATU (autorisation temporaire d'utilisation) en 1998 qui a été donné par l'AFSSAPS (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) devenu ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). En 2001, le protoxyde d'azote a obtenu une AMM (autorisation de mise sur le marché) restreinte à l'usage hospitalier. En 2009, il s'est vu étendre son AMM hors du milieu hospitalier tout en gardant l'obligation d'une administration par des professionnels de santé. Il est qualifié comme substance à risque de dépendance ce qui a accompagné la mise à disposition en ville, d'un plan de gestion des risques qui consiste en un suivi de pharmacovigilance et de pharmacodépendance. Il prévoit également une obligation de formation des pharmaciens et des professionnels de santé s'occupant des administrations ou de sa gestion, avec une réévaluation régulière des connaissances. Ainsi les chirurgiens-dentistes de ville, se sont vu devoir obtenir une attestation d'aptitude délivrée par l'ordre national des chirurgiens-dentistes après présentation d'un justificatif de formation, afin de pouvoir utiliser le MEOPA en cabinet dentaire. (47)

En France, le MEOPA fait l'objet de quatre médicaments sur le marché : Entonox, Kalinox, Oxynox et Antasol.

Concernant la valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP), en France il n'y a, à ce jour, aucun seuil pour l'utilisation du MEOPA. En théorie, elle ne devrait pas dépasser 25 ppm (partie par million). Dans certains pays de l'Europe tels que l'Allemagne, le Royaume-Unis, la Belgique ou même le Danemark ainsi que le Canada, Australie ou les Etats-Unis, a été fixée une VLEP sur 8h qui doit être comprise entre 25 et 100ppm. (47)

Devant le statut légal du protoxyde d'azote, certains consommateurs ne le considèrent pas comme une drogue. Cela favorise donc son utilisation auprès des consommateurs. Face à l'augmentation de la consommation de protoxyde d'azote en France, la réglementation à son sujet a évolué. En décembre 2019, le Sénat a adopté une proposition de loi tendant à encadrer la vente. Cette proposition de loi consiste en « l'interdiction de la vente ou de l'offre aux mineurs quel qu'en soit le conditionnement dans tous les commerces ainsi qu'en ligne ». Elle concerne également la mise à disposition dans les débits de boisson ainsi que dans les bureaux de tabac même aux personnes majeures mais aussi l'interdiction de distribuer les produits spécifiques à l'extraction du protoxyde d'azote comme les crackers ou ballons (48). Cette loi comporte également un passage qui oblige aux industriels de mettre la mention concernant sa dangerosité sur chaque unité de conditionnement.

En mars 2021, l'Assemblée nationale a adopté cette proposition de loi. En attendant la validation et la promulgation, des arrêtés municipaux ont été mis en place afin d'interdire la vente aux mineurs dans certaines villes.

Le 1<sup>e</sup> juin 2021, le président de la République a promulgué la loi n°2021-695 tendant à prévenir les usages dangereux du protoxyde d'azote. Ainsi cette loi punie de 3 750 euros d'amende en cas de vente ou d'offre aux mineurs ou majeurs mais elle punie également de 15 000 euros d'amende si une personne provoque un mineur à en faire un usage détourné pour en obtenir des effets psychoactifs. (49,50)(Annexe 1).

Le 1<sup>e</sup> janvier 2023, a été interdit le protoxyde d'azote aux Pays-Bas. Le gaz est inscrit sur la liste II de la loi sur l'opium ce qui signifie qu'il sera interdit d'en vendre ou d'en avoir la possession. L'utilisation professionnelle dans les domaines médical et alimentaire reste autorisée (51)

Le 25 Avril 2023, l'Assemblée Nationale fait une proposition de loi (n°1132) (Annexe 2) visant à instaurer une interdiction totale de la vente, de la détention et de la consommation du protoxyde d'azote pour les particuliers. La proposition de loi interdirait la vente de protoxyde d'azote aux particuliers, rendant illégale sa possession à des fins récréatives. Elle chercherait également à mettre en place des sanctions pour ceux qui enfreignent ces règles, afin de dissuader son utilisation abusive (52).

Le 26 Mars 2023, le gouvernement britannique annonce que le protoxyde d'azote serait prochainement interdit afin de lutter contre les comportements antisociaux (53). En septembre 2023, le gouvernement britannique annonce que le protoxyde d'azote sera, d'ici la fin d'année, catégorisé comme substance illégale de classe C. Actuellement il est interdit de produire ou fournir du protoxyde d'azote. Ainsi ceux qui en détiendront, risqueront une amende illimitée avec jusqu'à 14 ans d'emprisonnement pour ceux qui le fourniront ou le produiront (54). Le 8 Novembre 2023, le Gouvernement britannique interdit la possession de protoxyde d'azote pour usage récréatif. Il est actuellement classé comme drogue de classe C, drogue dangereuse et addictive. Les consommateurs s'exposent donc à une amende et une peine d'emprisonnement de deux ans en cas de récidive ainsi qu'avertissement qui apparaîtrait sur le casier judiciaire. Enfin la peine maximale pour la production, la fourniture, l'importation ou l'exportation de cette drogue à des fins illégales passe de 7 ans à 14 ans d'emprisonnement. (55)

En Juillet 2023, un arrêté fixe la quantité maximale autorisée pour la vente aux particuliers de produits contenant du protoxyde d'azote (annexe 3). Cet arrêté ne concerne pas la vente auprès des professionnels du secteur alimentaire ou de la restauration. La vente aux particuliers est limitée par acte de vente aux cartouches dont le poids individuel est égal ou inférieur à 8,6 grammes, au sein d'un conditionnement ne dépassant pas un total de 10 cartouches. Cet arrêté entrera en vigueur le 1<sup>e</sup> janvier 2024.

Le 30 janvier 2024, l'Assemblée nationale fait une proposition de loi (n°2127) (Annexe 4) visant à restreindre la vente de protoxyde d'azote aux seuls professionnels et à renforcer les actions de prévention sur les consommations détournées. L'article 1 « interdirait la vente du protoxyde d'azote pour les particuliers auprès des magasins de commerce physiques et en ligne. Les professionnels pourront se procurer ce produit par le biais de circuits de vente spécifiques. L'objectif est de restreindre l'accessibilité du produit afin d'en limiter l'usage détourné, et ainsi de préserver la population des risques induits sur la santé ». Cette loi permettrait de coordonner des actions de la MILDECA et ARS afin d'établir un état des lieux de la consommation nationale, de diffuser des rapports et de mener des actions de prévention notamment auprès des populations jeunes (établissements scolaires, éducation populaire, jeunesse et médicosocial).

## Contexte et objectifs de l'étude

Le protoxyde d'azote est un gaz utilisé dans différents domaines. Il est retrouvé dans le domaine de l'agroalimentaire où il est utilisé comme propulseur d'aérosol alimentaire notamment dans les siphons à chantilly ; il est également présent dans le domaine industriel utilisé en tant qu'agent comburant ; dans le domaine médical, en anesthésie, où il est utilisé comme mélange afin d'avoir un effet dit de « second gaz », en analgésie/sédation connu sous le nom de MEOPA (mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote, est employé lors d'anesthésies dentaires. Il possède donc des propriétés anesthésiques et analgésique.

Le protoxyde d'azote voit actuellement un de son usage détourné. Son usage à visée récréative est de plus en plus fréquent. En effet, il est appelé « gaz hilarant » pour ses effets recherchés d'euphorie, désinhibition, hallucinations, sentiment de bien-être et déconnexion de la réalité. Aujourd'hui de plus en plus de patients consomment du protoxyde d'azote pour ses effets mais également parce que celui-ci est facile d'accès sur internet, par des revendeurs dans les rues, festivals, bar et boîtes de nuit. De nombreux cas d'intoxications sont recensés depuis plusieurs années avec des conséquences médicales pour les patients de plus en plus graves.

Ces intoxications nécessitent une prise en charge pluridisciplinaire avec l'intervention d'experts neurologues, biologistes, psychiatres, addictologues. Le pharmacien d'officine peut trouver sa place au sein du réseau de professionnel de santé. En effet, c'est un acteur de proximité que le patient va consulter en premier lieu. C'est donc le premier interlocuteur dans le parcours de soin du patient.

Ainsi, **quelle peut être la place et le rôle du pharmacien d'officine dans la prévention et le suivi des intoxications chroniques au protoxyde d'azote ?**

Pour répondre à cette question, nous avons réalisé un questionnaire d'un point de vue du pharmacien d'officine afin de faire un état des lieux des connaissances des professionnels de santé officinaux qui permet de savoir si le protoxyde d'azote, son mécanisme, ses effets, sa prise en charge sont bien connus et donc ce que nous pouvons faire afin de proposer un document utile à la profession.

# **Partie II : Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge de l'intoxication chronique au protoxyde d'azote**

## **I. Objectifs**

L'objectif de ce travail est de faire un état des lieux des connaissances des professionnels de santé officinaux par le biais d'un questionnaire diffusé nationalement et ainsi réaliser un document qui permettrait de former ces professionnels de santé et mieux accompagner le patient dans la prévention ou la prise en charge de cette intoxication.

## **II. Matériels et méthodes**

### **1. L'étude**

Nous avons réalisé une étude épidémiologique grâce à un questionnaire qui a été diffusé auprès des pharmacies d'officine en France métropolitaine ainsi que les DROM-COM. Celui-ci a été soumis aux pharmaciens d'officine, aux préparateurs en pharmacie, aux étudiants en pharmacie ainsi qu'aux apprentis préparateurs. Il a été diffusé du 12 juillet 2022 au 30 septembre 2022. Ainsi ce questionnaire nous a permis de faire un état des lieux des connaissances sur le protoxyde d'azote des professionnels de santé officinaux.

### **2. Le questionnaire**

Le questionnaire est composé de 14 questions que l'on peut regrouper en quatre grandes parties. (Annexe 5)

La première partie recense des données démographiques sur le répondant notamment : statut, tranche d'âge, région, nombre d'habitants dans la ville où se situe l'officine. La deuxième partie concerne les connaissances vis-à-vis du protoxyde d'azote : moyens de consommation, symptômes, prise en charge. La troisième est composée de questions en lien avec la pratique officinale : prescription

et automédication de vitamine B12, discussion avec un patient sur la consommation. La quatrième et dernière partie demande l'avis des répondants : plus d'informations, intégrer ce thème au cursus universitaire ou post-universitaire...

Le questionnaire a été réalisé grâce à Wooclap, une plateforme qui permet la création de questionnaire/sondage sous forme de questions à choix multiples, à choix simple, des questions ouvertes, des sondages, des associations à faire, trouvez sur l'image, nuage de mots, diaporama, brainstorming... Cette forme de questionnaire permet d'être diffusé en ligne via une adresse internet soit via un QR code soit via un numéro de téléphone et d'interagir via un smartphone, un ordinateur ou une tablette. Wooclap peut également être utilisé pendant une présentation ou un cours afin de recenser différentes questions durant ceux-ci.

Pour la diffusion de ce questionnaire, nous avons contacté les différentes revues pharmaceutiques, les différentes URPS pharmaciens (Union Régionale des Professionnels de Santé), les différentes UPSO (Union des Syndicats de Pharmaciens d'Officine), les différentes FSPF (Fédération des Syndicats Pharmaceutiques de France). Certains ont répondu favorablement à la diffusion de ce questionnaire (figure 34). Ce questionnaire a donc été diffusé auprès des officines en France par un courriel électronique de la part des URPS, FSPF, publier via un QR code sur différents groupes du réseau social Facebook (groupes des différentes promotions d'étudiants en pharmacie de la Faculté de Lille, « Pharmaction » groupe d'échange et d'information entre pharmaciens, préparateurs en pharmacie de toute la France et enfin la diffusion via un QR code par le biais de connaissances auprès de pharmaciens, de préparateurs ou d'étudiants en pharmacie.



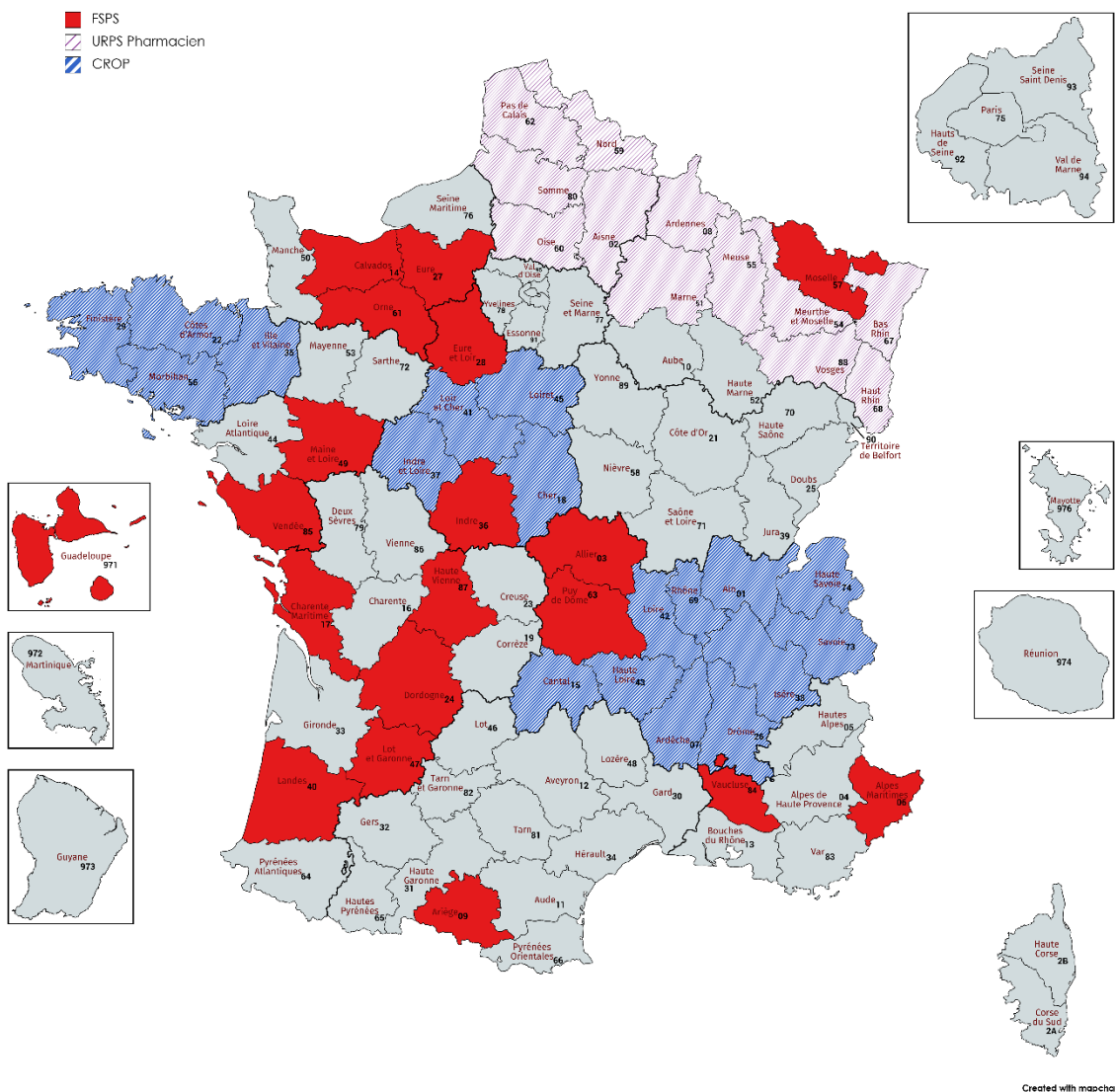


Figure 34 : Carte de France dont les FSPS, CROP et URPS Pharmaciens ont répondu favorablement à la diffusion du questionnaire

Les réponses de ce questionnaire ont été anonymisées. Aucune collecte de données qui permettent d'identifier les participants a été faite. Seules les données concernant la tranche d'âge, la profession et la région d'exercice ont été recueillies.

### **III. Résultats**

Au total 850 participants ont répondu et 754 sont allés jusqu'à la fin du questionnaire. Nous avons donc utilisé les 754 réponses afin de réaliser les analyses.

#### **1. Données démographiques**

La première partie reprend les données démographiques et nous permet de caractériser les répondants.

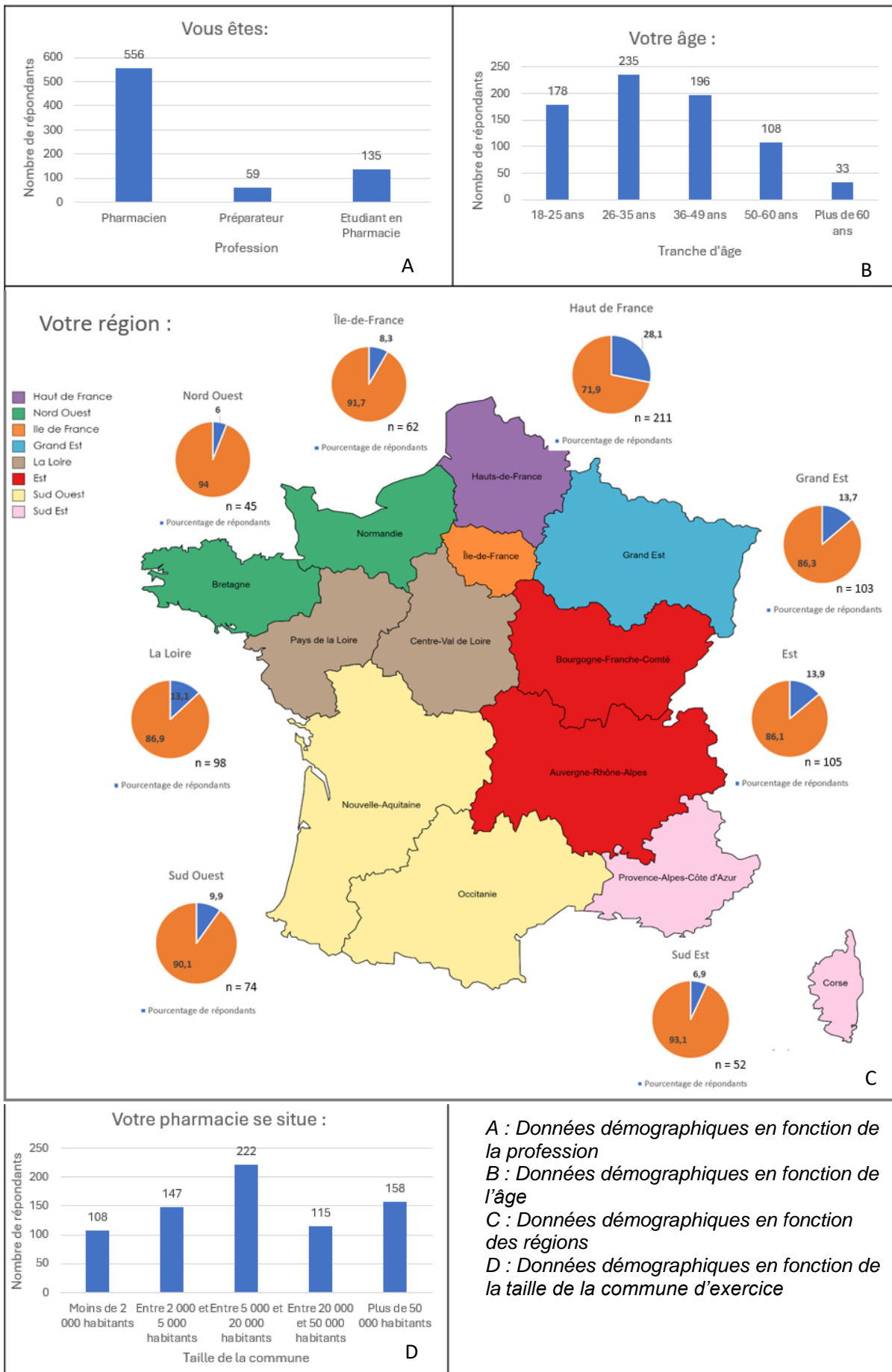
Certains effectifs étaient trop faibles (< 30 réponses), nous avons donc regroupé certaines catégories afin d'avoir des données cohérentes et possibles à analyser.

En effet pour les données démographiques liées à la profession, il y a 4 apprentis préparateurs que nous avons regroupés avec les préparateurs.

Et en ce qui concerne les données démographiques de région, nous avons regroupés en fonction des zones géographiques et selon les effectifs :

- La Bretagne et la Normandie : Nord-Ouest (n=45)
- Pays de la Loire et Centre Val de Loire : Loire (n=98)
- La Nouvelle Aquitaine et l'Occitanie : Sud-Ouest (n=74)
- La Bourgogne Franche comté et l'auvergne Rhône alpes : Est (n=103)
- La Provence alpe côte d'azur et la Corse : Sud Est (n=52)

Pour les DROM-COM, il n'y a que 4 répondants, il est donc impossible de réaliser des analyses à partir de ces données.



**Figure 35 : Données démographiques des répondants (N = 750)**

Au total, 750 personnes ont répondu dont 559 sont des pharmaciens(ne)s (soit 74,1%), 64 sont des préparateur(trice)s (soit 8,5%), et 131 sont des étudiant(e)s en pharmacie (toutes années confondues) (soit 17,4%) (figure 35A).

Parmi les 750 participants, nous remarquons que la majorité des répondants est âgée de 26 à 49 ans puisque les tranches d'âges 26-35 ans représentent 31,4 % et 36-49 ans représentent 26,3 % des répondants totaux. Viennent ensuite les moins de 25 ans, avec 23,6% (soit 178) des répondants. Alors que seulement 4,4 % (soit 33) des répondants au sondage sont âgés de plus de 60 ans (figure 35B).

La majorité des participants sont issus de la région des Hauts de France (28% soit 211 répondants), suivi de la région Grand Est avec 13,7% (soit 103 personnes), l'Auvergne Rhône Alpes à 12,3% (soit 93 participants) et Centre Val de Loire avec 10,2% de participants soit 77 personnes (figure 35C).

Ces premiers résultats, suggèrent que la diffusion du questionnaire, s'est, certes, principalement faite dans la région des HDF, mais qu'elle s'est tout de même faite dans une tranche d'âge assez étendue : les pharmaciens de 26 à 49 ans, ce qui correspond à la quasi-totalité des âges que l'on peut retrouver dans notre profession. Le questionnaire est donc, de ce point de vue, représentatif de la population générale concernée.

Nous voyons donc un nombre de réponses majoritaire dans la région des Hauts de France.

Intéressons-nous maintenant à la taille des communes des officinaux.

Pour catégoriser le nombre d'habitant par ville :

- Moins de 2 000 habitants : village
- Entre 2 000 et 5 000 habitants : bourg
- Entre 5 000 et 20 000 habitants : petite ville
- Entre 20 000 et 50 000 habitants : ville moyenne
- Plus de 50 000 habitants : grande ville

Le questionnaire révèle que 29,6% des répondants (soit 223) se situent dans des petites villes. Puis 21,2% soit 160 personnes exercent dans des grandes villes. Suivi des bourgs qui représentent 19,6% des répondants. Ensuite viennent les villes de

taille moyenne représentées à 15,3% du sondage. Enfin viennent les officines de villages qui ne comptent que 14,3% des votes. (figure 35D).

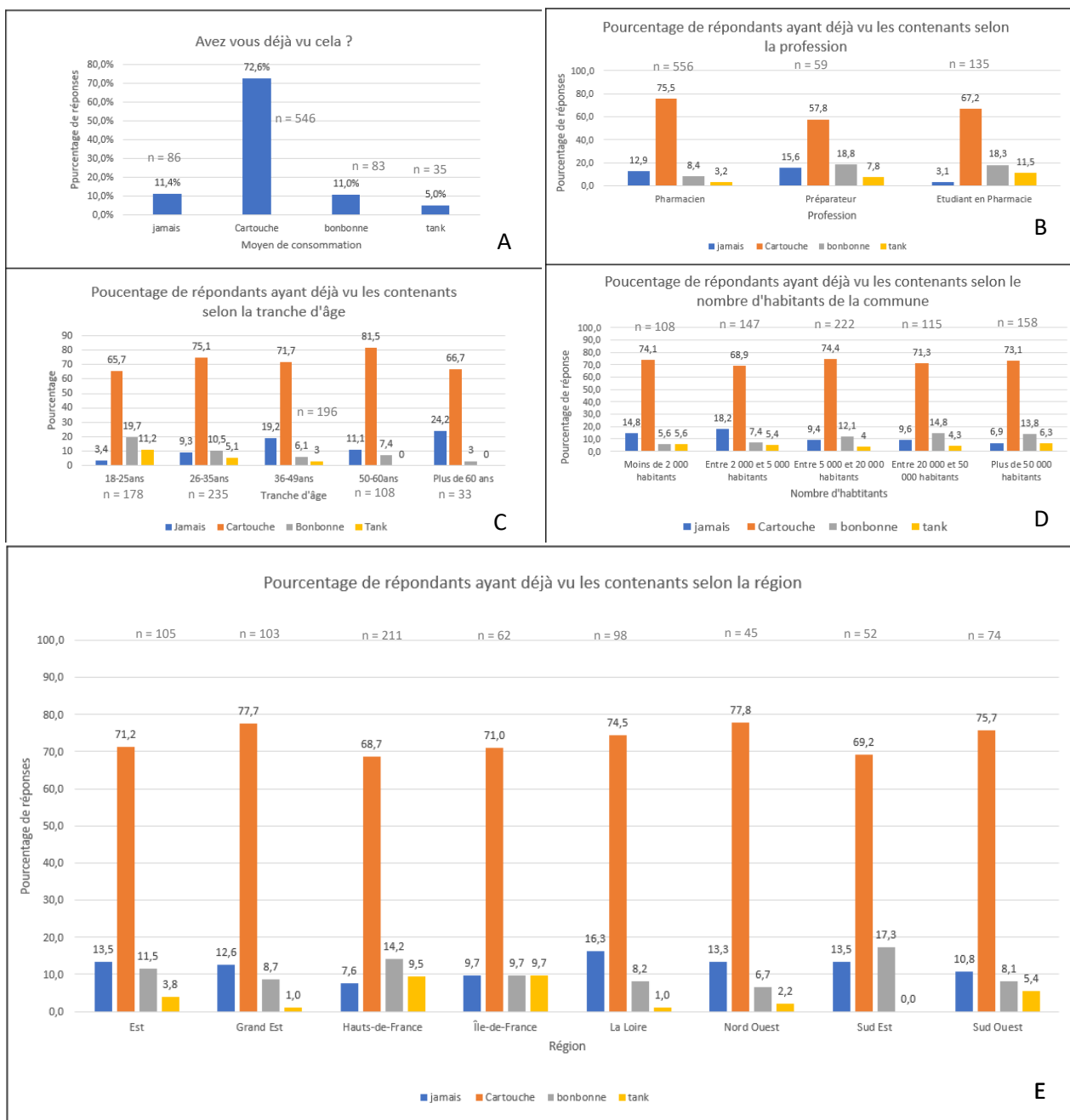
Nos réponses sont donc principalement représentées de pharmaciens de 26 à 49 ans, exerçant principalement dans des petites villes ou des bourgs de la Région des Hauts de France.

Ensuite, nous avons posés des questions sur le thème du protoxyde d'azote avec notamment leurs connaissances sur les différents contenants, les modes de consommations, les possibles symptômes, l'éventuelle prise en charge.

## 2. Questions liées au protoxyde d'azote

A la question : « Avez-vous déjà vu cela ? », voici les résultats obtenus :





- A : Résultat général
- B : Résultats en fonction de la profession des répondants
- C : Résultats en fonction de l'âge des répondants
- D : Résultats en fonction de la taille de la commune d'exercice
- E : Résultats en fonction de la région

Figure 36 : Résultats de la question « Avez-vous déjà vu cela ? » (n=750)

D'emblée la lecture des résultats nous montre que la très grande majorité des répondants au sondage a déjà vu des contenants de protoxyde d'azote, majoritairement des cartouches (72,6%) puis des bonbonnes (11%) et en dernier le tank (5%) (figure 36A). Cela est probablement dû au fait que les tanks sont de nouveaux contenants récents, qui ne sont pas connus de la population. La

population a donc tendance à croire que le phénomène a disparu car nous apercevons de moins en moins de cartouche dans les rues. Cependant il est important de noter que 11,4% des répondants au sondage indiquent n'avoir jamais vu ces contenants ce qui correspond à la deuxième réponse la plus choisie après les cartouches.

- Résultats en fonction de la profession :

Les répartitions des pourcentages entre les réponses sont équivalentes entre les pharmaciens, préparateurs et étudiants en pharmacie (figure 36B). Le pourcentage un peu plus marquant est le très faible pourcentage des étudiants en pharmacie n'ayant jamais vu de contenants de protoxyde d'azote avec seulement 3,1% de ces derniers. Nous pourrions nous demander si cela ne serait pas lié à l'utilisation plus que présente de cette substance dans le milieu étudiant et dans cette tranche d'âge correspondante. Ce qui pourrait aussi expliquer que le pourcentage relatif des étudiants en pharmacie connaissant le tank est plus élevé que dans la population sondée ; il s'agit d'un phénomène connu des plus jeunes et qu'un flux d'information concernant les drogues est plus important chez les plus jeunes.

- Résultats en fonction de l'âge :

Sans surprise la répartition est ubiquitaire pour toutes les tranches d'âge quant à la connaissance de la cartouche, mais est plus élevée chez les populations jeunes de 18 à 35 ans pour la bonbonne et les tanks (figure 36C). De même, la méconnaissance totale du protoxyde d'azote est plus retrouvée chez les répondants âgés de 36 à plus de 60 ans. En effet, bien que la présence de ce contenant augmente sur le marché, il reste difficilement observable dans la rue.

- Résultats en fonction de la taille de la commune d'exercice :

En associant la taille des communes des participants en fonction de leur réponse, la connaissance de la cartouche est ubiquitaire quel que soit la taille de la commune en question (figure 36D). Cependant on remarque une plus forte connaissance de ce qu'est la bonbonne et le tank dans les villes de taille petite à grande et à l'inverse, nous pouvons noter une plus forte méconnaissance des contenants du protoxyde d'azote en général dans les bourgs et les villages.

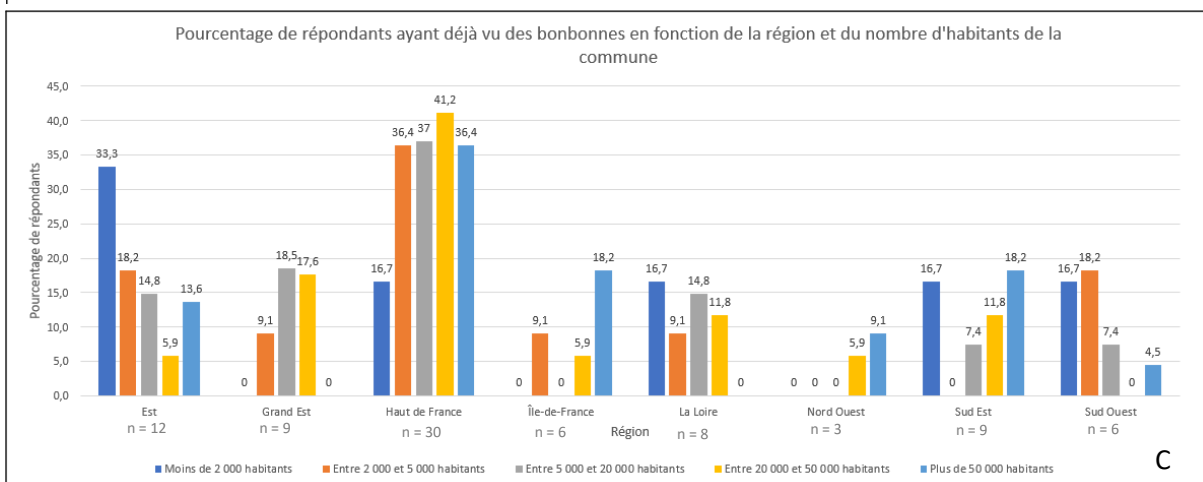
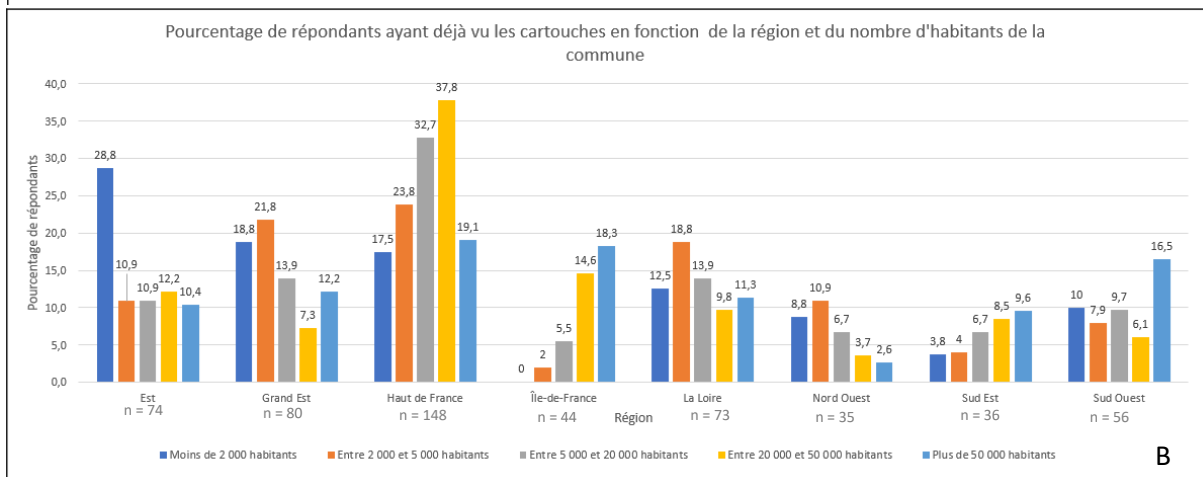
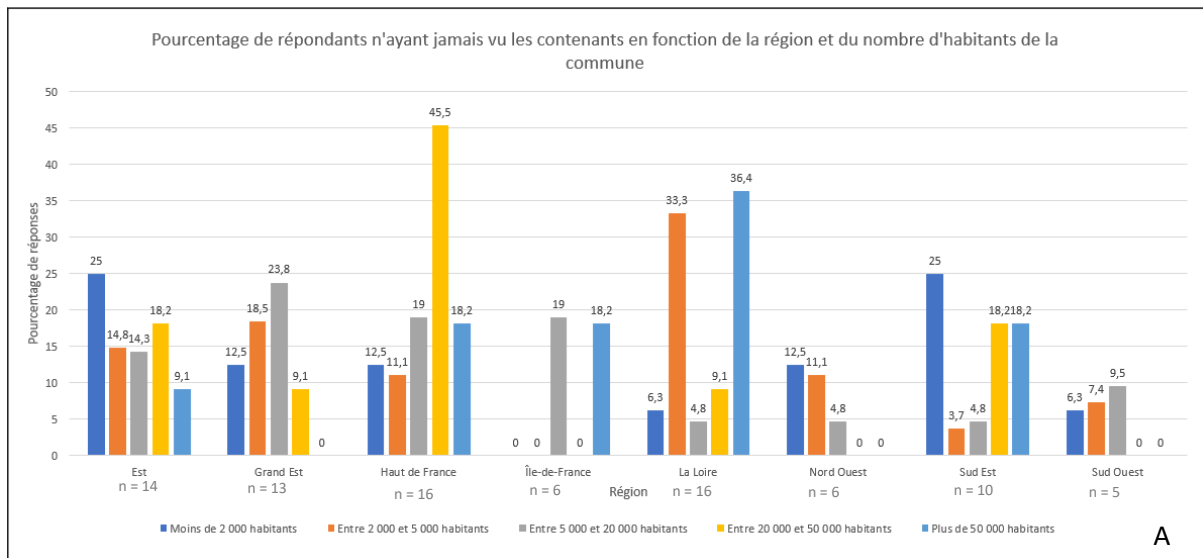
- Réponses en fonction de la région :

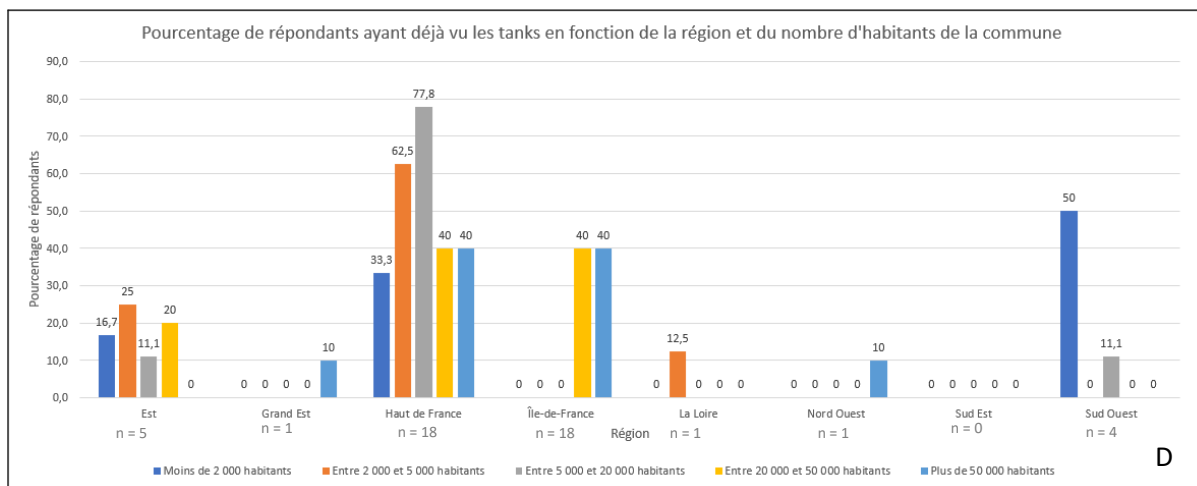
Les réponses sont assez similaires d'une région à l'autre, les réponses suivent la même tendance quel que soit la région interrogée (figure 36E). Nous pouvons tout de même extraire quelques données un peu plus précises, par exemple pour la Loire, qui comprend le taux le plus élevé de réponses "jamais vu" alors que ce taux est le plus bas pour les régions Haut de France et Ile de France. De même pour les tanks, qui semblent plus connus en Haut de France et en Ile de France. Nous pouvons nous demander si ce n'est pas lié directement à la présence de grandes villes à la vie étudiantes présentes. dans ces deux régions particulières : ce qui impliquerait une plus forte présence de la consommation et donc des contenants visibles.

Ainsi, quel que soit l'âge, la profession, la région et la taille de la commune d'exercice, les cartouches restent le contenant le plus connu de tous. Le tank reste quasiment inconnu de tous mais avec un développement des observations chez les plus jeunes, notamment les étudiants et dans les grandes communes. Celui-ci devrait être de plus en plus observé à l'avenir car c'est un contenant qui se développe de plus en plus sur le marché. La méconnaissance totale est majoritairement observée chez les plus de 60 ans dans les bourgs ou les villages quel que soit la région.

Nous pouvons aller plus loin en comparant les résultats, pour chaque contenant, en fonction de la région et du nombre d'habitants sur la commune de la pharmacie.







A : Pourcentage de répondants n'ayant jamais vu ces contenants en fonction de la région et du nombre d'habitants de la commune

B : Pourcentage de répondants ayant déjà vu les cartouches en fonction de la région et du nombre d'habitants de la commune

C : Pourcentage de répondants ayant déjà vu les bonbonnes en fonction de la région et du nombre d'habitants de la commune

D : Pourcentage de répondants ayant déjà vu les tanks en fonction de la région et du nombre d'habitants de la commune

Figure 37 : Résultats de la question « Avez-vous déjà vu cela ? » en fonction des contenants de la région et de la taille de ville

○ Réponse « jamais vu ces contenants » :

Pour la réponse « jamais vu ces contenants » (figure 37A), concernant les grandes villes de plus de 50 000 habitants, le phénomène est assez bien reconnu dans les régions Grand Est, Nord-Ouest et Sud-Ouest puis dans la région Est, dans la région Haut de France, Ile de France et Sud Est et enfin plutôt méconnu dans les grandes villes de plus de 50 000 habitants de la Loire.

Concernant les moyennes villes, comme pour les grandes villes du Nord-Ouest et Sud-Ouest, le phénomène est plus reconnu ainsi qu'en Ile de France, puis dans la région Grand Est et Loire, puis dans les régions Sud Est et Est et enfin plutôt méconnu dans les moyennes villes des Hauts de France

Concernant les petites villes, le phénomène est davantage reconnu dans les régions Nord-Ouest, Sud Est et Loire puis dans la région Sud-Ouest, Est, Ile de France, Haut de France et enfin plutôt méconnu dans les petites villes du Grand Est.

Concernant les bourgs, le phénomène est plus ou moins connu dans la région Sud Est puis dans la région Sud-Ouest, Nord-Ouest, Haut de France, Est, Grand Est et enfin plutôt méconnu dans les bourgs de la Loire.

Enfin concernant les villages, le phénomène est bien reconnu dans la région Ile de France, puis dans la région Sud-Ouest, puis dans la région Nord-Ouest et Grand Est et enfin le phénomène semble plutôt méconnu dans les villages de l'Est et Sud Est.

Globalement, les grandes villes et les régions du Nord-Ouest et du Sud-Ouest présentent une meilleure reconnaissance de ce phénomène, tandis que la méconnaissance est plus marquée dans les petites villes du Grand Est et les villages de l'Est et du Sud Est.

- Réponse « cartouche » :

Pour la réponse « cartouche », au niveau des grandes villes les cartouches sont plus reconnues dans la région des Hauts de France, Ile de France, Sud-Ouest puis viennent la région Grand Est, La Loire, l'Est le Sud Est et enfin le phénomène est plutôt méconnu dans les grandes villes du Nord-Ouest (figure 37B).

Concernant les villes moyennes, le phénomène est assez bien reconnu dans la région Haut de France, puis viennent la région Ile de France, Est, puis la région Sud Est, Loire, Grand Est et Sud-Ouest et enfin le phénomène est plutôt méconnu dans les moyennes villes du Nord-Ouest.

Concernant les petites villes, le phénomène est assez bien reconnu dans la région des Hauts de France, puis viennent la région de la Loire, Grand Est, Est, Sud-Ouest puis la région Sud Est et Nord-Ouest et enfin le phénomène semble plutôt méconnu dans les petites villes d'Ile de France.

Concernant les bourgs, les cartouches sont plus reconnues dans la région Haut de France, Grand Est et Loire puis viennent la région Nord-Ouest, Est, Sud-Ouest, Sud Est et enfin le phénomène semble plutôt méconnu dans les bourgs d'Ile de France.

Concernant les villages, le phénomène est assez connu dans la région Est puis viennent la région Grand Est, Haut de France puis viennent la région de La Loire, Sud-Ouest et Nord-Ouest et enfin le phénomène est plutôt méconnu dans les villages du Sud Est voire complètement méconnu en Ile de France.

Ainsi, les cartouches sont largement reconnues dans toutes les régions, notamment dans les grandes villes et moyennes villes des Hauts de France, de l'Ile de France et

du Sud-Ouest. En revanche, le phénomène est moins connu dans les régions du Nord-Ouest et de l'Est.

- Réponse « bonbonne » :

Pour la réponse « Bonbonne », concernant les grandes villes, la bonbonne est plus connue dans la région Haut de France puis Ile de France, Sud Est, Est, puis viennent le Nord-Ouest, Sud-Ouest mais le phénomène est méconnu dans les grandes villes de la région Grand Est et Loire parmi les données récoltées (figure 37C).

Concernant les moyennes villes, la bonbonne est plus reconnue dans la région Haut de France, puis viennent la région Grand Est, Loire, Sud Est, Est et Ile de France et enfin la bonbonne est méconnue dans les moyennes villes du Sud-Ouest.

Concernant les petites villes, la bonbonne est plus reconnue dans la région Haut de France puis Grand Est, Loire et Est puis viennent le Sud-Ouest, Sud Est et enfin le phénomène est complètement méconnu des petites villes du Nord-Ouest et Ile de France.

Concernant les bourgs, le phénomène est assez reconnu de la région Haut de France puis Sud-Ouest, Est, Grand Est, Ile de France et Loire et enfin la bonbonne est méconnue dans les bourgs du Sud Est et Nord-Ouest.

Concernant les villages, la bonbonne est assez connue de la région Est puis viennent la région Haut de France, Loire, Sud Est et Sud-Ouest à taux égaux et enfin le phénomène est méconnu dans les villages du Grand Est, Ile de France et Nord-Ouest.

Ainsi, les régions Hauts de France et Ile de France semblent avoir une meilleure connaissance de ce phénomène, tandis que les grandes villes du Grand Est et de la Loire ainsi que les petites villes du Nord-Ouest et de l'Ile de France montrent une méconnaissance plus prononcée.

- Réponse « Tank » :

Pour la réponse « Tank », concernant les grandes villes, le tank est assez connu dans la région Ile de France, Haut de France puis Nord-Ouest et Grand Est et enfin

le phénomène est méconnu des grandes villes de la région Est, Loire, Sud Est et Sud-Ouest (figure 37D).

Concernant les moyennes villes, le phénomène est assez connu dans la région Haut de France, Ile de France puis Est et enfin le tank est méconnu des moyennes villes du Grand Est, Loire, Nord-Ouest, Sud-Ouest et Sud Est.

Concernant les petites villes, le tank est assez connu de la région Haut de France puis viennent la région Est et Sud-Ouest et enfin le tank est méconnu des petites villes du Grand Est, Ile de France, Nord-Ouest, Loire, Sud Est.

Concernant les bourgs, le tank est assez connu de la région Haut de France puis viennent la région Est et Loire et enfin le tank est méconnu des bourgs du Grand Est, Ile de France, Nord-Ouest, Sud Est et Sud-Ouest.

Concernant les villages, le tank est assez connu dans la région Sud-Ouest puis viennent la région Haut de France, Est et enfin le phénomène est méconnu dans les villages du Grand Est, Ile de France, Loire, Nord-Ouest et Sud Est.

Ainsi, il y a une familiarité généralement plus élevée dans les régions Hauts de France et Ile de France, ainsi que dans les grandes villes et les villes de taille moyenne. Cependant, le tank reste moins connu dans les régions Est, Sud Est et Sud-Ouest, ainsi que dans les petites villes, les bourgs et les villages du Grand Est, de l'Ile de France, de la Loire, du Nord-Ouest et du Sud Est.

○ Conclusion :

Pour conclure quant à ces données, nous observons des résultats très hétérogènes en fonction des régions, des contenants et de la taille des communes qui ne nous permettent pas de catégoriser les résultats. Cependant, pour ces quatre graphiques ci-dessus, nous remarquons des résultats plus élevés dans la région Haut de France, nous pouvons nous poser la question du biais de ces résultats vis-à-vis de la diffusion du questionnaire.

Maintenant, intéressons-nous à la connaissance du protoxyde d'azote par les répondants.

**a. Etat des connaissances : Connaissez-vous le protoxyde d'azote ?**

A la question « Connaissez-vous le protoxyde d'azote ? », voici les résultats :

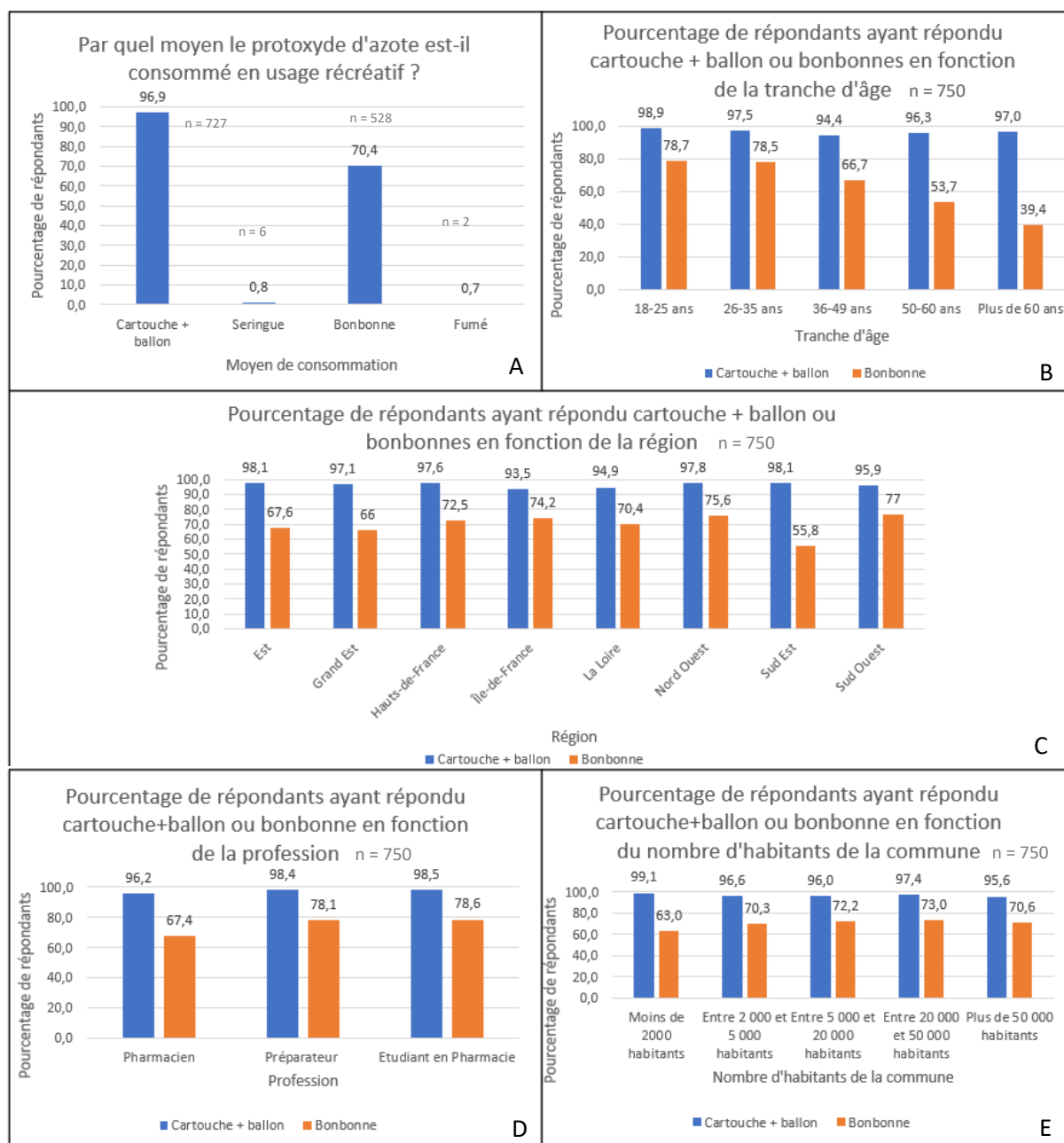


Figure 38 : Pourcentage de répondant connaissance le protoxyde d'azote (n=750)

Nous constatons que 97,5% des répondants connaissent le protoxyde d'azote. Quel que soit la catégorie démographique, les réponses restent supérieures à 90% donc globalement tous les répondants connaissent le protoxyde d'azote. (figure 38).

## b. Etat des connaissances : moyen de consommation récréatif

A la question « Par quel moyen est-il consommé en usage récréatif ? », voici les résultats :



A : Résultat général

B : Résultats en fonction de l'âge des répondants

C : Résultats en fonction de la région

D : Résultats en fonction de la profession des répondants

E : Résultats en fonction de la taille de la commune d'exercice

Figure 39 : Résultats de la question « Par quel moyen le protoxyde d'azote est-il consommé en usage récréatif ? »

Concernant les moyens de consommation du protoxyde d'azote, 66,3% des participants ont répondu la bonne réponse « Cartouche + ballon et bonbonne » ce qui représente 500 réponses sur 750.

96,9% connaissent la consommation de protoxyde via l'utilisation de cartouche et de ballon (figure 39A). En effet, cette méthode est la première qui a été utilisée pour cet usage détourné puis depuis quelques mois s'est développé des contenants plus volumineux dont la bonbonne et le tank ce qui explique un taux de 70% pour la réponse bonbonnes. Malgré cela, nous pouvons tout de même constater quelques réponses pour la "seringue" et pour "fumé", cela montre qu'une partie des répondants ne connaissent pas du tout le moyen de consommation récréatif du protoxyde d'azote.

D'après ces statistiques la réponse « cartouche + ballon », et donc ce mode de consommation, est connu de la même façon quel que soit la tranche d'âge (en moyenne 96,8%). Cependant, pour la réponse "bonbonnes", nous constatons que plus la tranche d'âge des répondants est élevée, plus le pourcentage de cette réponse diminue (figure 39B). Donc plus les répondants sont âgés, moins ils connaissent ce nouveau mode de consommation.

Les taux de réponse en fonction de la région ne varient quasiment pas, la cartouche étant toujours très connue par rapport à la bonbonne. Nous pouvons noter une petite exception le Sud Est qui semble beaucoup moins connaître ce mode de consommation avec un taux plus bas (55.8%) au lieu d'environ 70% pour le reste des régions (figure 39C).

L'exploitation des réponses des participants en fonction de leur profession ne permet pas d'établir de différence fondamentale en fonction de celle-ci (figure 39D). Qu'importe le type de commune la cartouche est le moyen le plus connu puis vient la bonbonne. Les pourcentages étant assez équivalents entre eux.

Ces résultats permettent de conclure d'une bonne connaissance des moyens de consommation détourné du protoxyde d'azote. Nous pouvons nous poser la question quant à une possible consommation de certains répondants, est ce potentiellement dû au fait que le phénomène augmente de plus en plus ?



### c. Etat des connaissances : symptômes provoqués par une intoxication au protoxyde d'azote

A la question « Quel symptôme relève de la consommation aigue ou chronique ? », voici les résultats obtenus :

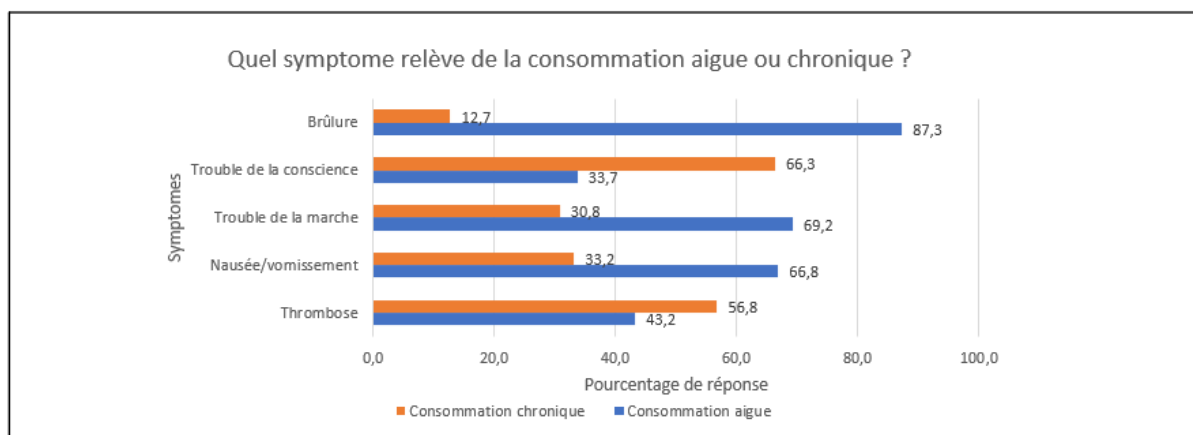


Figure 40 : Résultats de la question « quel symptôme relève de la consommation aigue ou chronique ? » (n=750)

Pour ce qui est des symptômes, 15 personnes sur 750 soit seulement 2,1% ont choisi la bonne réponse (figure 40) :

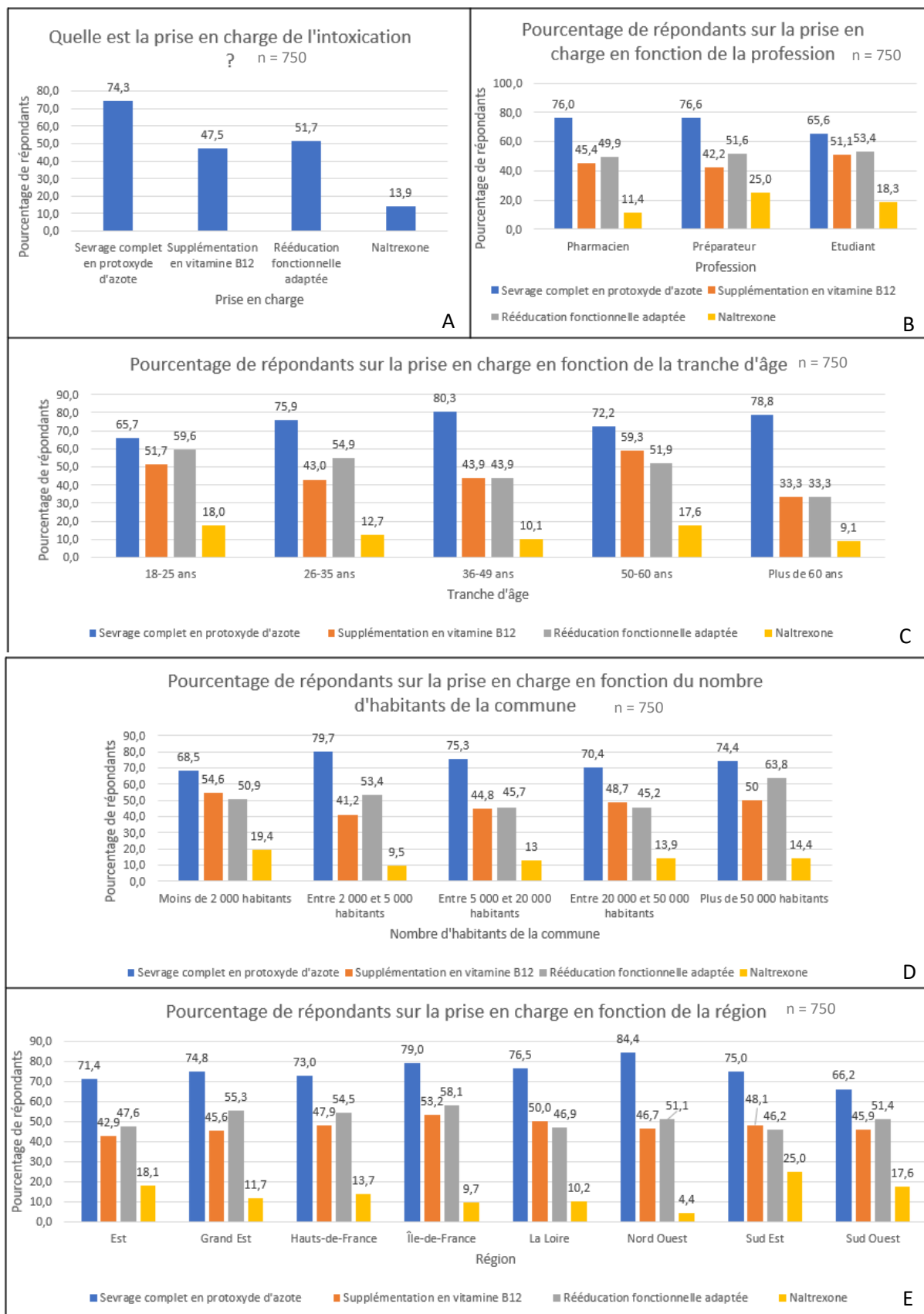
- La brûlure relève de la consommation aigue
- Les troubles de la conscience relèvent de la consommation aigue
- Les troubles de la marche relèvent de la consommation chronique
- Les nausées/vomissement relèvent de la consommation aigue
- Les thromboses relèvent de la consommation chronique

Plus de la moitié des participants ont correctement répondu pour chaque symptôme séparément.

Ainsi les 97,9% de mauvaises réponses montrent un manque d'information et de connaissances quant au protoxyde d'azote, chez les professionnels de santé officinaux.

## d. Etat des connaissances : prise en charge de l'intoxication

A la question « Quelle est la prise en charge de l'intoxication ? », voici les résultats obtenus :



- A : Résultat général
- B : Résultats en fonction de l'âge des répondants
- C : Résultats en fonction de la région
- D : Résultats en fonction de la profession des répondants
- E : Résultats en fonction de la taille de la commune d'exercice

Figure 41 : Résultats de la question « Quelle est la prise en charge de l'intoxication ? »

En ce qui concerne la prise en charge de l'intoxication au protoxyde d'azote, 74,3% ont mentionné un sevrage complet, 47,5% une supplémentation en vitamine B12 et 51,7% une rééducation fonctionnelle (figure 41A). Mais 13,9% ont tout de même répondu la Naltrexone (indiqué dans les cas de toxicomanie aux opiacés ainsi comme aide au maintien de l'abstinence chez les patients alcoolodépendants). Ce qui montre que le protoxyde d'azote et sa prise en charge restent mal connus des professionnels de santé interrogés.

17,5% des participants (soit 132 répondants sur 750) ont la bonne réponse étant :

- Sevrage complet en protoxyde d'azote
- Supplémentation en vitamine B12
- Rééducation fonctionnelle adaptée

Au global ce qui est principalement répondu est le sevrage complet en protoxyde d'azote suivi de la rééducation fonctionnelle adaptée puis de la supplémentation en vitamine B12 quel que soit la profession ce qui correspond au 3 bonnes réponses attendues (figure 41B). Nous pouvons tout de même noter que les étudiants sont les moins nombreux à avoir répondu « sevrage complet en protoxyde d'azote ». Par contre, un grand pourcentage des répondants a répondu que la Naltrexone est une prise en charge de l'intoxication au protoxyde d'azote. Ce pourcentage est le plus élevé chez les préparateurs puis chez les étudiants et enfin chez les pharmaciens (11,4%).

En fonction de la tranche d'âge, la tendance est la même que le résultat précédent avec les trois réponses principales avec un pourcentage plus élevée pour le sevrage complet au protoxyde d'azote et ensuite avec des pourcentages assez proches la rééducation fonctionnelle adaptée et la supplémentation en vitamine B12. Nous pouvons tout de même noter que les résultats concernant la supplémentation en vitamine B12 et la rééducation fonctionnelle adaptée sont plus faibles chez les plus de 60 ans (figure 41C). En général, nous retrouvons des pourcentages plus élevés

chez les plus jeunes. Pour la supplémentation en vitamine B12 et la rééducation fonctionnelle adaptée, le pourcentage est égal chez les 36- 49 et plus de 60 ans.

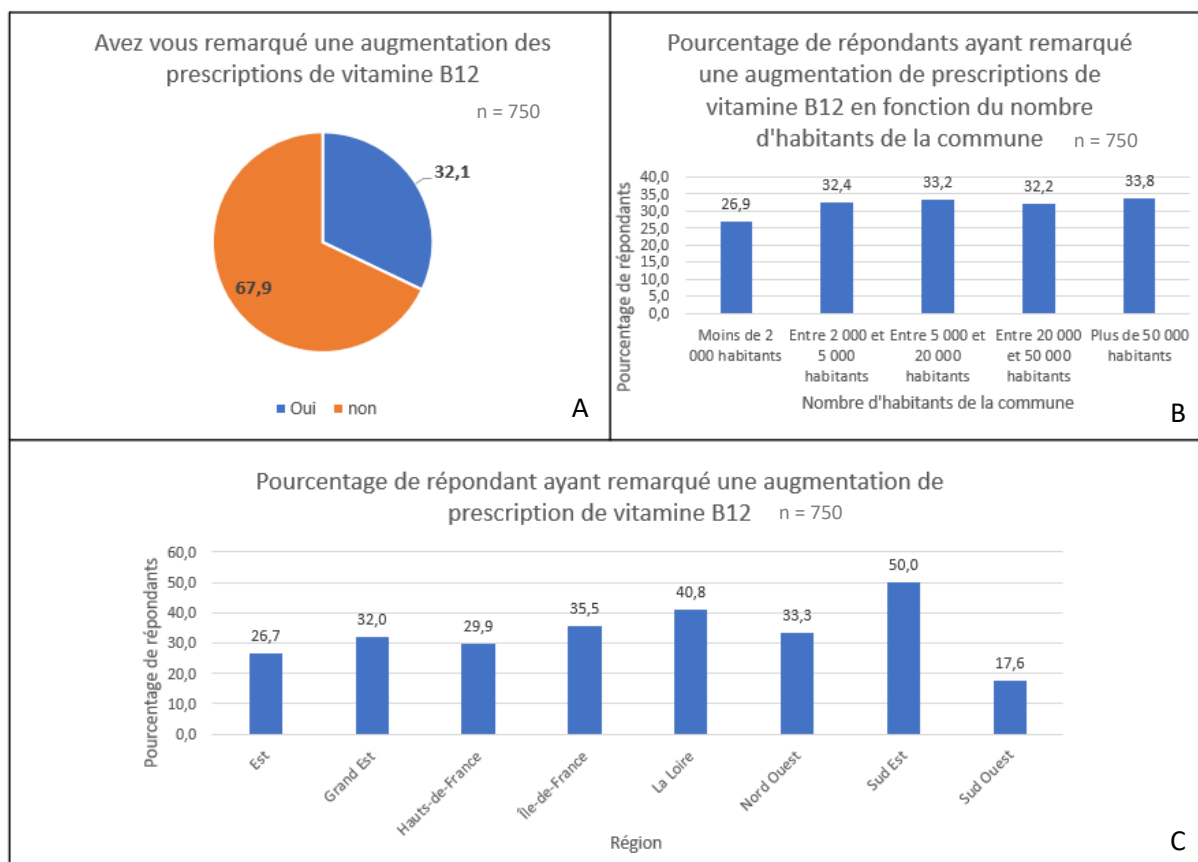
En fonction de la taille de la commune, la connaissance sur le sevrage complet en protoxyde d'azote a un taux maximum dans les bourgs, un taux minimum dans les villages ; la supplémentation en vitamine B12 a un taux maximum dans les villages, un taux minimum dans les bourgs ; la rééducation a un taux maximum dans les grandes villes, un taux minimum dans les moyennes villes et enfin la Naltrexone a un taux maximum dans les villages et un taux minimum dans les bourgs. Globalement les tendances sont assez similaires d'un type de commune à l'autre (figure 41D)

En fonction de la région, la tendance reste la même, cependant les réponses « Naltrexone » ont été plus répondues dans la région Sud Est, Est, Sud-Ouest et beaucoup moins dans le Nord-Ouest (figure 41E).

Ainsi, les 14% de réponse obtenues pour la Naltrexone montre une méconnaissance de la prise en charge de l'intoxication au protoxyde d'azote. Seulement 47% de réponse pour la supplémentation en vitamine B12 ce qui montre que les professionnels de santé ne savent pas que la vitamine B12 est impliquée dans le mécanisme toxique du protoxyde d'azote. Tout ceci encourage la formation des professionnels de santé officinaux sur ce nouveau phénomène de santé publique.

### 3. Données liées à la pratique officinale

A la question « Avez-vous vu une augmentation des prescriptions de vitamine B12 ? », voici les résultats obtenus :



A : Résultat général

B : Résultats en fonction de la taille de la commune d'exercice

C : Résultats en fonction de la région

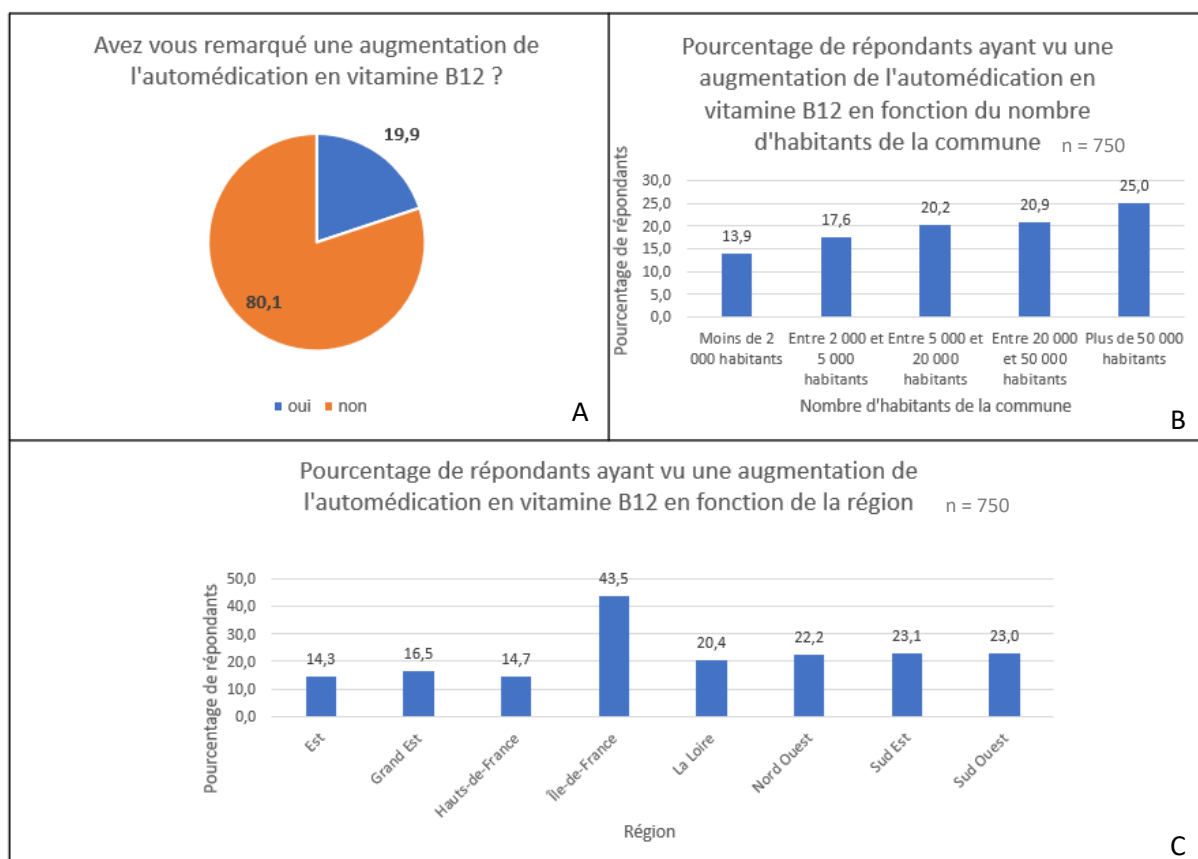
Figure 42 : Résultats de la question « Avez-vous remarqué une augmentation des prescriptions de vitamine B12 ? »

Dans le questionnaire, nous nous sommes également intéressés à la demande au comptoir avec notamment les prescriptions de vitamine B12 car de plus en plus de fausses ordonnances de vitamine B12 apparaissent dans les officines. 32,1% des répondants soit tout de même 242 personnes sur 750 ont remarqué une augmentation des prescriptions de vitamine B12 (figure 42A).

En croisant les données avec le nombre d'habitants de la commune de l'officine, nous remarquons un résultat assez homogène avec peut-être moins de prescriptions dans les villages de moins de 2 000 habitants (figure 42B). Nous pouvons nous poser la question s'il existe un lien avec la consommation de protoxyde d'azote.

Toutes les régions indiquent une augmentation des prescriptions. par contre la région Sud-Ouest fait montre d'une moindre augmentation (17,6%) par rapport à la région SE dont 50% des répondants indiquent avoir vu une augmentation des prescriptions (figure 42C).

A la question « Avez-vous remarqué une augmentation de l'automédication en vitamine B12 ? », voici les résultats obtenus :



A : Résultat général

B : Résultats en fonction de la taille de la commune d'exercice

C : Résultats en fonction de la région

Figure 43 : Résultats de la question « Avez-vous remarqué une augmentation de l'automédication en vitamine B12 ? »

Concernant l'automédication en vitamine B12, nous constatons une augmentation générale de 19,9% de cette automédication (figure 43A).

En fonction de la taille de la commune, nous remarquons que l'automédication augmente de façon croissante avec la taille de la ville, celle-ci étant plus importante

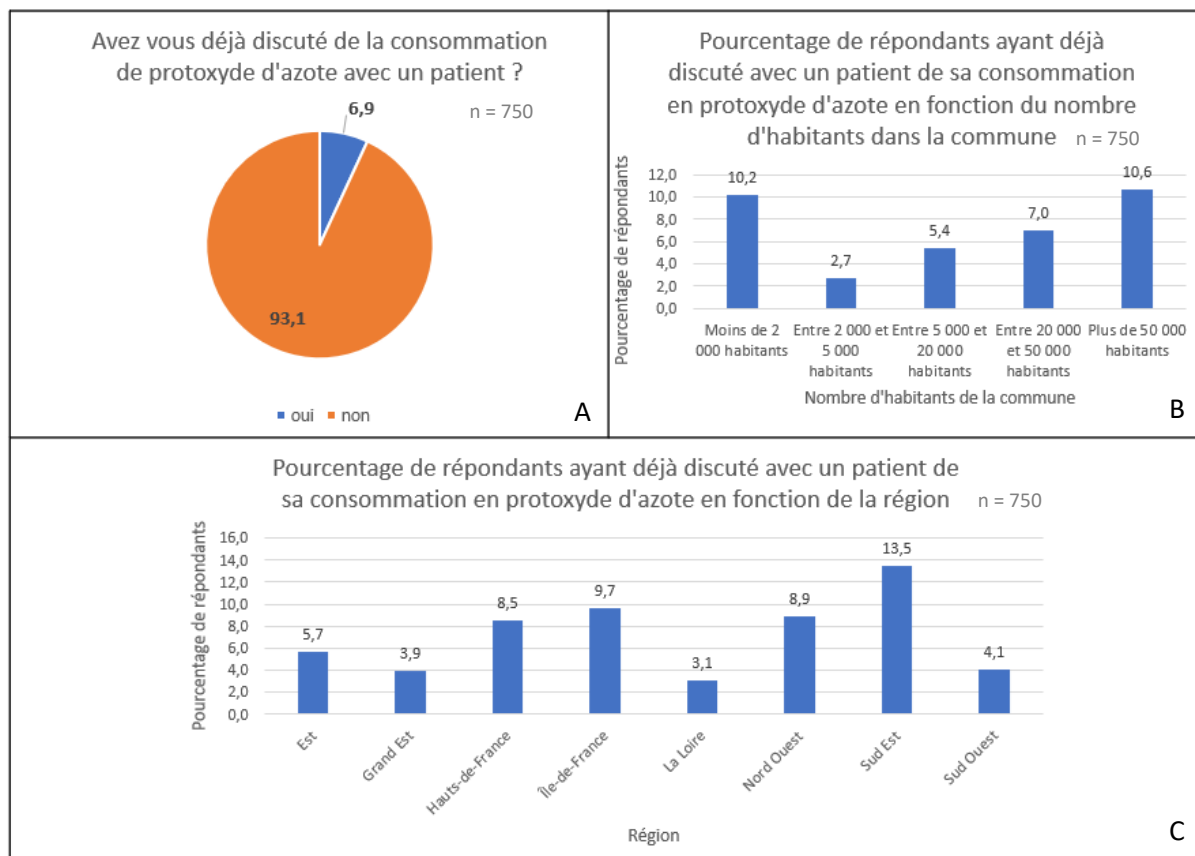
dans les grandes villes (25%) mais il y a tout de même une augmentation de 13,9% dans les villages (figure 43B).

En croisant les données avec les différentes régions, elles ci sont globalement similaires sauf la région Ile de France qui fait montre d'une très forte augmentation de l'automédication (43,5% contre 19,2% en moyenne pour les autres régions) (figure 43C).

Ainsi, il existe une augmentation de l'automédication de vitamine B12 partout en France avec une plus forte augmentation dans les grandes villes.

Cependant, ces augmentations de prescriptions et d'automédication ne sont peut-être pas seulement dues à la consommation de protoxyde d'azote mais cela est possiblement dû à des carences vitaminique B12 rencontrées par exemple lors de supplémentation pour des régimes végan.

A la question « Avez-vous déjà discuté de la consommation de protoxyde d'azote avec un patient ? », voici les résultats obtenus :



A : Résultat général

B : Résultats en fonction de la taille de la commune d'exercice

C : Résultats en fonction de la région

Figure 44 : Résultats de la question « Avez-vous déjà discuté de la consommation de protoxyde d'azote avec un patient ? »

Nous remarquons que seulement 6,9% des professionnels de santé officinaux ayant répondu ont déjà discuté de la consommation de protoxyde d'azote avec un patient (figure 44A).

Ces discussions ont eu lieu quel que soit la taille de la commune mais un pourcentage plus important sans surprise dans les grandes villes et de façon plus surprenante dans des villages où nous observons que 10,2% des répondants ont indiqué parler de consommation de protoxyde d'azote avec le patient. Pour le reste, nous observons que ces taux augmentent avec la taille de la ville (figure 44B).

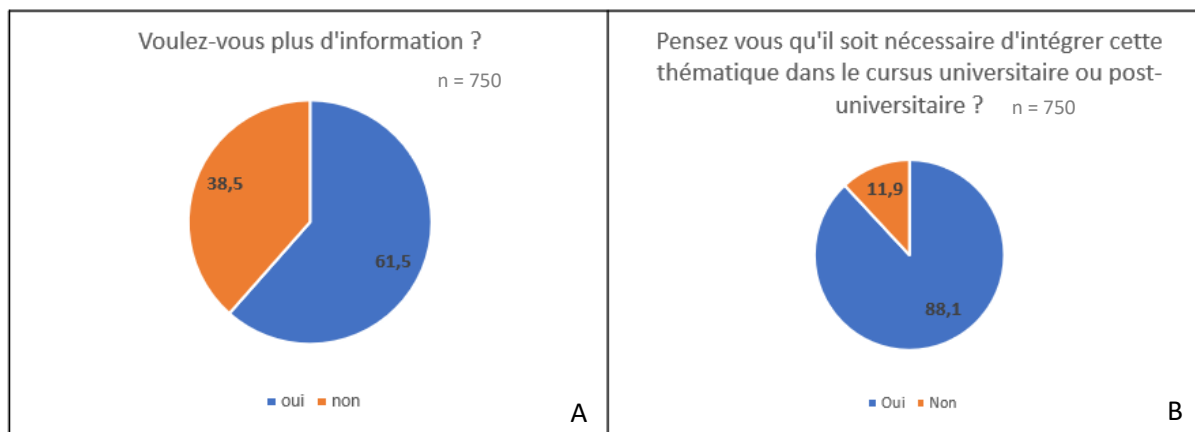
Nous remarquons un peu moins de discussion dans les régions Grand Est, Loire et Sud-Ouest mais tout de même des taux plus élevés pour les régions des Haut de France, Ile de France et Sud Est (figure 44C). Cela pourrait être dû à l'augmentation



des prescriptions et automédications en vitamine B12 dans ces régions mais ce sont aussi des régions qui connaissent un peu plus le protoxyde d'azote.

#### 4. Avis des participants

A la question « Voulez-vous plus d'informations ? » et « Pensez-vous qu'il soit nécessaire d'intégrer cette thématique dans le cursus universitaire ou post-universitaire ? », voici les résultats obtenus :



A : Résultat à la question « voulez-vous plus d'informations ? »

B : Résultats à la question « « Pensez-vous qu'il soit nécessaire d'intégrer cette thématique dans le cursus universitaire ou post-universitaire ? » »

Figure 45 : Résultats des questions « Voulez-vous plus d'informations ? » et « Pensez-vous qu'il soit nécessaire d'intégrer cette thématique dans le cursus universitaire ou post-universitaire ? »

La majorité des répondants (61,5%) souhaiterait plus d'information concernant le protoxyde d'azote et ses risques (figure 45A).

Enfin, pour 88,1% des participants, il serait nécessaire d'étudier le mécanisme du protoxyde d'azote ainsi que ses risques et sa prise en charge pendant les années d'études pharmaceutiques ou de proposer une formation post-universitaire (figure 45B).

Ainsi, nous sommes face à des professionnels de santé officinaux qui souhaitent plus d'informations sur le thème du protoxyde d'azote, quel que soit la région mais également trouvent nécessaire d'étudier le protoxyde d'azote et ses risques durant la formation initiale ou continue.

## 5. Questions et remarques des participants

La dernière question permet aux participants de poser des questions sur ce sujet (figure 46).

Parmi ces questions, on retrouve :

<u>Questions :</u>
Pourquoi est ce aussi facile d'accès? Nous avons une patiente qui s'est brûlée avec une bonbonne de taille hospitalière!! Y a t il du détournement au sein des structures hospitalières?
Y a-t-il un signe repérable au comptoir de consommation chronique de protoxyde d'azote ?
Existe-t-il des centres spécialisés pour la désintoxication ou alors ces consommateurs sont mélangés avec ceux qui consomment d'autres drogues?
Comment et par quels outils pourrions-nous être acteur de la mise en garde des dangers de cette substances notamment auprès des jeunes ?
Comment peut on faire a notre niveau ?
quel peut être mon rôle dans la prévention?
Quel impact en pharmacie de ville ? Comment peut on être impliqué dans la prise en charge ?
Si à l'officine nous sommes confrontés à un patient qui a consommé trop de protoxyde d'azote, comment réagir ? Appel le 15 ? Comment agir en urgence ?
Quels sont les médecins qui ont en charge le suivi de la désintoxication? Spécialiste ou généraliste ?
les médecins addictologues ont ils une réponse différente de la supplémentation en vit B12?
Quelle est la législation sur la commercialisation de ce gaz? Où s'en procure les consommateurs?
Comment rendre illégale la consommation récréative ?
Connaissons-nous les effets à long terme de cette consommation? Combien de temps est-il nécessaire d'avoir une supplémentation en vitamine B12 (résultats analyses)? Y-a-t-il une réglementation prévue pour ce gaz concernant son achat? Comment détecter un "drogué" au protoxyde d'azote?
est ce plus un phénomène de ville ou de campagne?
Est-il prévu de faire de la prévention dans les collèges et lycées ?

*Figure 46 : Liste des questions posées par suite du questionnaire*

Cette liste n'est pas exhaustive mais nous avons mis les questions qui reviennent le plus souvent.

Quelques remarques ont également été notifiées.

<u>Remarques</u>
il faudrait intervenir en face de santé , sa consommation en soirée est importante et pourtant ils pensent que le risque est mineur
Souvent consommé par les étudiants en pharma
Restreindre la vente
Augmentation de la consommation de b12 est aussi liée à l'augmentation des régimes alimentaires vegans donc pas évident de relier l'augmentation de la demande au protoxyde d'azote
C est grâce à une association que j ai découvert le lien vit b12 / consommation...jusqu'à présent peu de demande de vit b12 et souvent par personnes âgées...pour des jeunes je tenterai d ouvrir le dialogue...sinon j ai inopinément découvert un lieu où des jeunes avaient laissé des cartouches...une surveillance par la police municipale a été convenue à titre de prévention et information des risques
nous avons constaté plusieurs fausses ordos pour de la vitamine b12, à des posologies peu usuelles (>2 amp /semaine). En creusant, nous avons découvert qu'elles étaient fausses et à quelle fin les fraudeurs souhaitaient utiliser la b12. Nous n'avions pas connaissance du mécanisme avant de mettre le doigt sur ces fausses ordos
la thématique du protoxyde d'azote fait déjà partie du programme universitaire dans les UE d'addicto à Paris Saclay, je ne sais pas si le reste des facs font de même, mais à Paris Saclay c'est déjà dans les cours
Proposition intégrer cette partie dans l'UE toxicologie de 4a
Personnellement j'ai déjà essayé plusieurs fois, je sais que c'est une drogue et il me paraît important de communiquer là-dessus au même titre que l'alcool, tabac, opiacés ...
Nous ne sommes pas suffisamment sensibilisés. Un e-learning court (15 à 30 minutes) fait par l'URPS, par ex, pourrait être intéressant pour nous sensibiliser
Il serait utile de programmer des Campagnes publicitaires à destination du grand public

*Figure 47 : Liste des remarques par suite du questionnaire*

Cette liste n'est pas exhaustive mais elle regroupe les remarques qui reviennent le plus souvent (figure 47).

Ainsi, nous pouvons remarquer que beaucoup de questions qui reviennent, sont souvent les mêmes et concernent la consommation et la prise en charge d'une intoxication au protoxyde d'azote. Ce qui nous montre que les professionnels de santé en officine manquent d'informations et se posent également des questions quant à cela.

## IV. Conclusion du questionnaire

Les résultats de notre enquête montrent qu'en effet le protoxyde d'azote est un sujet mal connu des professionnels de santé en officine.

Grâce à ce questionnaire, nous pouvons dire que le protoxyde d'azote est un phénomène connu seulement de nom et de par son utilisation dans les siphons à chantilly.

Cependant, ce phénomène est davantage connu et reconnu chez les plus jeunes, notamment chez les étudiants. La cartouche reste le contenant le plus reconnu quel que soit la profession, la région ou la taille de la commune mais la connaissance pour la bonbonne et le tank est plus importante dans les petites à grandes villes de France. Cependant, les cartouches ne sont quasiment plus utilisées en 2024. Ce questionnaire ne nous a pas permis de catégoriser les contenants en fonction des régions et du type de commune. En effet, les résultats obtenus sont très hétérogènes.

La méthode de consommation récréative la plus connue reste la cartouche associée au ballon. Toutefois, de par notre questionnaire, nous avons obtenu, quant à la méthode de consommation, des réponses fausses assez surprenantes : consommation par injection et consommation fumée.

Seulement un petit pourcentage de répondants connaît les symptômes liés à l'intoxication du protoxyde d'azote quel que soit les données démographiques. Ainsi seulement 17% connaissent la prise en charge de l'intoxication et nous remarquons tout de même un fort taux de réponse pour la Naltrexone comme prise en charge, plus élevé chez les préparateurs et étudiants, ainsi que chez les plus de 60 ans.

Cela nous amène à nous poser la question d'un lien entre la connaissance chez les plus jeunes et sa consommation éventuelle dans le milieu étudiant. La cartouche reste le contenant le plus rencontré dans les rues mais si ce phénomène a quasiment disparu dans les rues, il existe encore mais nous remarquons un développement de nouveaux contenants plus volumineux tel que la bonbonne et le tank. C'est pourquoi le phénomène continue de s'amplifier. Les symptômes et la

prise en charge étant peu connus de tous. Une augmentation des prescriptions de vitamine B12 et de l'automédication en vitamine B12 notamment dans les grandes villes a été observée par les répondants ce qui nous amène à nous poser la question du lien avec l'augmentation de la consommation de protoxyde d'azote en France même s'il existe de possibles autres réponses tel que la carence vitaminique B12 liée aux régimes végétan par exemple. Enfin, cette étude nous a également montré le peu de discussion avec les patients au comptoir sur la thématique du protoxyde d'azote. Nous pouvons donc nous poser la question d'inclure cette thématique dans le cursus universitaire en formation continue. Ce qui est le souhait de nos participants à ce questionnaire face à ce phénomène de santé publique qui ne cesse d'augmenter chaque jour.

Nos résultats sont possiblement biaisés en ce qui concerne certaines régions. En effet nous n'avons pas eu un nombre égal de réponses dans chaque région. Il y a eu beaucoup de répondants dans les Haut de France (n=211) suivie de la région Grand Est (n=103). Il n'y a eu quasiment aucune réponse dans les DOM TOM et que trois en Corse. Les résultats pour ces régions ne sont donc peut-être pas représentatifs au niveau national.

## **V. Actions mises en place**

### **1. Au niveau régional**

#### **A. Enquête sociologique**

Lors de mon travail de thèse, j'ai rencontré un groupe de sociologues appelé Sociotopie. C'est un groupe de Sociologue, socio-anthropologue et docteur en sociologie. Ils ont répondu à un appel à projet de l'ARS des Hauts de France pour mener une étude sociologique sur les usages et usagers de protoxyde d'azote dans la région des Haut de France. Pour cela, des entretiens semi-directifs avec des consommateurs de 15-25 ans, ainsi que des échanges avec des professionnels de santé ont été réalisés. Leur but était d'apporter des éléments de connaissance sur le développement des usages détournés de protoxyde d'azote grâce aux caractéristiques socio-démographiques des usagers, les contextes de consommation... Mais avec la Crise de la Covid-19, ils ont rencontré des difficultés de rencontre. Le rapport d'enquête a été publié en Février 2022 par l'ARS des Hauts de France (56).

Les résultats de cette étude ont révélé que le protoxyde d'azote qui est souvent utilisé à des fins récréatives, s'est répandu dans la région et touche un large nombre de groupes sociaux et d'âges. Cette étude met en avant les différentes motivations qui poussent les gens à consommer du protoxyde d'azote, notamment la recherche de sensations fortes, l'évasion et la pression sociale. En outre, elle a souligné les risques potentiels associés à cette pratique, tels que les effets néfastes sur la santé physique et mentale, ainsi que les conséquences juridiques associées à l'achat et à la possession de gaz. En fin de compte, il est important de reconnaître que le protoxyde d'azote est un phénomène complexe dont les impacts sociaux et personnels varient. Pour aborder ces problèmes de manière constructive, il faut accroître la sensibilisation et l'éducation aux risques associés à leur consommation, tandis que des méthodes de réduction des risques sont explorées pour mieux protéger les utilisateurs. Par ailleurs, il est nécessaire d'envisager des actions réglementaires et préventives adaptées à la région Hauts-de-France, en tenant compte de ses spécificités. En conclusion, cette enquête sociologique constitue une base solide pour une réflexion approfondie sur l'usage du protoxyde d'azote dans les Hauts-de-France. Il souligne la nécessité d'une

approche globale impliquant la société civile, les autorités locales, les professionnels de santé et les usagers eux-mêmes pour relever les défis posés par cette pratique émergente de manière responsable et efficace.

## **B. Consommations en médecine générale**

Nous avons également rencontré une étudiante de médecine générale qui a réalisé sa thèse sur le protoxyde d'azote dont l'intitulé est : « Le Protoxyde d'azote à usage récréatif : un problème de santé publique encore méconnu des médecins généralistes » (57). Son projet a été de démontrer que le protoxyde d'azote est un problème de santé publique méconnu par les médecins généralistes.

Il s'agit d'une étude épidémiologique descriptive observationnelle afin de décrire les modes de consommation, les conséquences et les marqueurs biologiques via un questionnaire qui a été présenté aux détenus des établissements pénitentiaires de Lille qui déclarent déjà avoir consommé du protoxyde d'azote.

En second lieu, a été réalisé un interrogatoire des médecins traitants pour évaluer leurs connaissances sur ce sujet.

Les résultats ont démontré qu'un détenu sur quatre a déjà consommé du protoxyde d'azote. Les consommateurs sont jeunes, moins de 25 ans pour la plupart. Les conséquences décrites sont des symptômes neurologiques. Ces consommateurs n'ont pas consulté de médecin. Un impact au niveau biologique a été démontré avec un déficit en vitamine B12, une augmentation de l'homocystéine chez les consommateurs de protoxyde d'azote.

L'interrogatoire des médecins traitants a permis de montrer qu'ils ont conscience du phénomène lié au protoxyde d'azote. Malgré leurs connaissances sur certains effets indésirables du protoxyde d'azote, ils n'en parlent pas lors des consultations.

Celui-ci montre également que les médecins généralistes ne connaissent pas la prise en charge de cette intoxication et qu'ils jouent un rôle important dans le repérage, le dépistage, la prise en charge mais également dans la prévention chez ces populations jeunes.

Une deuxième étude de ce type a été menée par l'URPS médecin libéral et un étudiant en médecine générale. Cette étude a été réalisée dans le cadre d'une thèse

dont l'intitulé est « Perceptions des médecins généralistes des Hauts-de-France, sur la consommation récréative de protoxyde d'azote »(58). L'objectif de cette étude a été de recueillir les perceptions des médecins généralistes des Hauts de France concernant la consommation de protoxyde d'azote et d'identifier les besoins et attentes des médecins afin de développer le dépistage et la prévention.

Il s'agit d'une étude quantitative, transversale et descriptive, réalisée en collaboration avec l'URPS des Hauts de France via un questionnaire envoyé aux médecins généralistes et spécialistes ambulatoires de la région.

Parmi les 130 réponses reçues, 98,5% émanaient de médecins généralistes. 94,2% des répondants connaissaient le protoxyde d'azote, bien que seulement 17,9% aient acquis cette connaissance via des formations professionnelles. 20% des médecins avaient rencontré des cas de consommation de protoxyde d'azote dans leur patientèle, mais seuls 31% abordaient ce sujet lors de leurs consultations. Parmi ceux qui n'abordent pas le sujet, 50,5% expliquent cela par un manque de connaissances suffisantes. 16 médecins ont déclaré avoir été en contact avec des patients âgés de 16 à 18 ans, et 5 avec des patients de 12 à 15 ans. Les connaissances des médecins sur les complications du protoxyde d'azote sont variables, avec une majorité ignorant les complications les plus graves, notamment 60,8% ne connaissant pas la sclérose combinée de la moelle. Environ 60% des médecins évaluaient systématiquement la fréquence des consommations lors des consultations addictologiques. Les examens spécifiques liés à cette consommation sont peu connus et les médecins reconnaissent que le non-remboursement influence leurs prescriptions. De plus, 80,7% des médecins expriment le souhait de recevoir des informations supplémentaires par divers moyens.

L'étude montre que la consommation de protoxyde d'azote est un problème présent en consultation de médecine générale et met en évidence des lacunes dans les connaissances des médecins sur ce sujet et ses risques. Il est essentiel d'informer les médecins généralistes afin de mieux dépister cette consommation et de les intégrer dans une prise en charge pluridisciplinaire des patients consommateurs.



### **C. Filière de soin et objectifs de recherche au CHU de Lille (Etude BALON)**

Un groupe de travail a été initié au CHU de Lille en mai 2021. Ce collectif de professionnel de santé rassemble des biologistes, neurologues, addictologues, médecins du centre d'addictovigilance, des urgentistes, cardiologues, médecins libéraux et psychiatres. Dans ce contexte, l'étude BALON (Biological Alterations Of Laughing gaz and Outcomes in Neurology) a été mise en place et a pour objectif de mieux comprendre l'intoxication au protoxyde d'azote. Cette étude a permis de rassembler une cohorte de patient consommateurs de protoxyde d'azote. Actuellement, elle comporte plus de 500 patients, depuis mars 2020. Ce sont des patients qui sont pris en charge au CHU de Lille ainsi que des patients d'autres centres hospitaliers de la région voire d'autres régions ainsi que des détenus consommateurs dans les prisons de Sequedin et Annoeullin.

Ayant réalisé mon stage de 5<sup>ème</sup> année hospitalo-universitaire dans le laboratoire de biochimie du CBP de Lille (CHU Lille), j'ai eu l'opportunité participer à ce projet. En effet, pour remplir cette cohorte, des fiches de renseignements cliniques de patients arrivent avec les échantillons sanguins (figure 48). Celles-ci sont remplies, aux urgences, lorsque le professionnel de santé est face à un consommateur de protoxyde d'azote. Ainsi, cette fiche nous renseigne l'identité du patient, sa consommation, signes cliniques, s'il y a consommation d'autres toxiques...

## BILAN BIOLOGIQUE PROTOXYDE D'AZOTE



**Ce formulaire doit être renseigné par le prescripteur et joint avec les échantillons.**

### PATIENT RENSEIGNEMENTS OBLIGATOIRES :

NOM DE NAISSANCE : ..... PRENOM : .....  
 NOM USUEL : ..... SEXE : ... DATE DE NAISSANCE : ..... / ..... / .....

<b>Prescripteur</b>	<b>Etiquette CIRUS formulaire :</b>	<b>Date d'arrivée au laboratoire :</b> (Cadre réservé au laboratoire)
Nom du médecin : .....		
UF : ..... TSI : .....		

### CONSOMMATION :

Date de la dernière consommation\* : .... / .... / ....

Estimation de la consommation en protoxyde d'azote :  Capsule(s) : ..... /jour  Bonbonne(s) : ..... /jour

Date estimée du début de la consommation chronique : .... / .... / ....

Habitudes de consommation :  Seul  En groupe  Les deux  
 En cours  Arrêtée

Si arrêt estimation de la dernière consommation\* :  1 jour  2-5 jours  > 5 jours

### SIGNES CLINIQUES :

#### Troubles de la marche - Score PND\* :

- |   |  |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> I - Troubles sensitifs distaux, capacité de marche préservée | <input type="checkbox"/> Paresthésies              |
| <input type="checkbox"/> II- Difficultés à la marche mais s'effectue sans aide        | <input type="checkbox"/> Dysfonction érectile      |
| <input type="checkbox"/> IIIa- Marche avec une aide                                   | <input type="checkbox"/> Accident thromboembolique |
| <input type="checkbox"/> IIIb- Marche avec deux aides                                 |  |
| <input type="checkbox"/> IV- Patient confiné au fauteuil roulant ou alité             |  |

#### Troubles psychiatriques :

Troubles de la vigilance  Agitation  Hallucinations  Autres : .....

Autres : .....

#### EXAMEN(S) RÉALISÉ(S) :

Aucun  EMG  IRM  Autres : .....

Anomalie(s) mise(s) en évidence : .....

#### DIVERS :

Patient actuellement sous vitamine B12\* :  OUI  NON

Automédication vitaminique

Insuffisance rénale  Trouble hépatique  Hypothyroïdie  Autres : .....

Traitement chronique : .....

Autres toxiques :  Alcool  Tabac

Autres toxiques (cannabis, ...) : .....

Un contrôle avec la totalité de ces paramètres doit être réalisé :

- Avant la sortie du patient (même si les premiers résultats n'ont pas été récupérés) ;
- 4 semaines après le début de la supplémentation vitaminique.

La prescription du bilan « PROTAZOTE » dans CIRUS permet d'obtenir la prescription médicale pour le suivi :

- 4 semaines après au Centre de Prélèvements - Rez de chaussée Ouest - Hôpital Calmette - ☎ 03.62.94.36.18

Figure 48 : Fiche de renseignements cliniques – intoxication au protoxyde d'azote (CHU de Lille)

Les patients bénéficient d'un bilan biologique et métabolique (celui-ci est standard à tous les patients) ce qui nous renseigne sur la fonction hépatique (TGO, TGP, GGT, LDH, PAL, bilirubine totale...), la fonction rénale (clairance de la créatinine), dosage des vitamines B6, B9 (folates) et B12 ainsi que les acides aminés plasmatiques avec l'homocystéine plasmatique. Ainsi une prise en charge thérapeutique immédiate est mise en place avec un arrêt complet de la consommation, une possible supplémentation en vitamine B12, voire une rééducation fonctionnelle adaptée. Enfin 4 semaines après le début de la supplémentation vitaminique, un suivi biologique sera effectué grâce à un bilan biologique.

Ensuite, l'acide méthylmalonique est analysé également sur ces échantillons de patients consommateurs. Ainsi l'objectif de cette étude est de découvrir de nouveaux marqueurs spécifiques du protoxyde d'azote.

#### **D. Flyer URPS Pharmacien**

À la suite de mon stage d'externat de 5<sup>e</sup> année officine que j'ai réalisé avec le Dr Grzych au Centre de Biologie Pathologie au CHU de Lille, et en collaboration avec l'URPS Pharmacien, nous avons établi un document pour les professionnels de santé et pour le patient (figure 49). Ce travail a pour but de sensibiliser et informer le patient ainsi que les professionnels de santé officinaux. Celui-ci sous forme de petit format permet de faire apparaître les informations les plus importantes. Déjà les différents conditionnements afin d'interpeller les patients avec des images qu'ils ont peut-être déjà rencontrées. Ensuite les risques encourus pour la santé afin de mobiliser le consommateur ou l'entourage qui a connaissance d'un consommateur. Enfin, au verso, la prise en charge qui peut être utile aussi bien au patient consommateur qu'au pharmacien en connaissance de cause. Le QR code permet de donner des informations complémentaires, sans surcharger la présentation du flyer, Pour le professionnel de santé ou le patient qui désire en savoir plus. Notamment nous retrouverons des informations quant à la présentation générale du protoxyde d'azote telle que son utilisation réelle, les différents contenants mais aussi insister sur le fait que le protoxyde d'azote n'est pas inoffensif et qu'il existe un réel risque pour la santé en ayant un mécanisme toxique dans le corps Ce flyer sera diffusé auprès de toutes les officines grâce à l'URPS Pharmacien.

# Protoxyde d'Azote (GAZ HILARANT)

## Risque de paralysie



DANGER



### Consommation



Cartouche



Bonbonne

≈ 100 cartouches



Tank

≈ 500 cartouches

Consommation par inhalation dans un ballon



La consommation, même modérée peut entraîner des lésions neurologiques

### Effets recherchés

- ↪ Euphorie
- ↪ Désinhibition
- ↪ Hallucinations
- ↪ Sentiment de bien-être
- ↪ Déconnexion de la réalité

### Risques sur la santé

- Brûlures graves par le froid
- Nausées/vomissements
- Hypoxie/asphyxie
- Signes neuropsychiatriques :
  - Anxiété
  - Hallucinations
  - Trouble de la conscience
  - Désorientation spatio-temporelle
- Dysfonction érectile
- Anémie macrocytaire
- Troubles neurologiques :
  - Paresthésies
  - Engourdissements des extrémités
  - Faiblesse musculaire
  - Trouble de la marche
  - Paralysie des membres
- Thromboses
  - Embolie pulmonaire
  - Atteinte cardio-vasculaire



### Prise en charge thérapeutique

Arrêt complet et définitif de la consommation de protoxyde d'azote

+

Consulter son médecin traitant

+

Suivi médical et instauration d'une vitaminothérapie



**Le suivi médical est important car les lésions peuvent être évolutives et entraîner des thromboses !**

Pour plus d'informations



*Scan me*

### Contacts



En cas d'urgence : appeler le 15



Centre Antipoison (24h/24 - 7 jours/7) : 0 800 59 59 59



Centre régional de Pharmacovigilance et Centre d'addictovigilance du CHU de Lille : 03 20 96 18 18



Filière de soin régionale : protoxyde@chu-lille.fr ou 03 20 44 61 54



Figure 49 : Flyer réalisé en collaboration avec l'URPS Pharmacien



Ce flyer reprend également les contacts importants : le numéro d'urgence en France et le Centre antipoison mais aussi le numéro de téléphone du centre régional de Pharmacovigilance et centre d'Addictovigilance afin de signaler des cas d'intoxication au protoxyde d'azote et enfin le numéro téléphone ou adresse email de la filière de soins afin de pouvoir poser toutes les questions sur cette thématique.

Enfin, un webinaire a été diffusé par l'URPS Pharmacien dans la région des Hauts de France afin de former les pharmaciens d'officine à ce phénomène (Figure 50). Celui-ci a eu lieu de 5 Octobre 2022 en ligne. Différents thèmes ont été abordés : épidémiologie et toxicités, atteintes cliniques et neurologiques, diagnostic biologique et physiopathologie, parcours de soin et retour d'expérience en milieu pénitentiaire.

**WEBINAR : CONSÉQUENCES DE L'INTOXICATION AU PROTOXYDE D'AZOTE**

18h - 19h30 | le 5 octobre 2022

Webinar disponible gratuitement en ligne

**Thèmes :**

- Epidémiologie et toxicités (Dr S Deheul)
- Atteintes cliniques et neurologiques (Dr C Tard)
- Diagnostic biologique et physiopathologie (Dr G Grzych)
- Parcours de soin (Mme N Snacke/Dr G Grzych)
- Retour d'expérience en milieu pénitentiaire (Dr JC Guichard)

Webinar destiné aux professionnels de santé

[Inscription gratuite](#)      [Programme complet](#)

**CONTACT**      [PROTOXYDE@CHU-LILLE.FR](mailto:PROTOXYDE@CHU-LILLE.FR)

REPUBLICQUE FRANÇAISE      ars

Figure 50 : Programme du Webinaire organisé par l'ARS et le CHU de Lille

## E. Campagne de prévention de l'ARS

L'ARS des Hauts de France et l'ARS Ile de France ont lancé une campagne digitale de communication commune qui s'adresse aux jeunes de 15-25 ans le 9 Novembre 2023 avec pour objectifs :

- « Améliorer le niveau d'information des jeunes et leur entourage sur le protoxyde d'azote et sa consommation
- Atténuer la désirabilité sociale de cet usage
- Faciliter le relais vers les professionnels de santé pour parler de la consommation du produit afin d'engager un accompagnement et/ou une prise en charge »

Cette campagne ayant pour slogan « Le proto c'est trop risqué d'en rire » a été conçue par les deux ARS ainsi que l'agence TBWA et repose sur 3 axes. Le 1<sup>e</sup> axe est de capter l'attention des jeunes, avec 3 spots audio/vidéo autour de trois thématiques différentes : « un malaise et appel au SAMU lors d'une soirée festive, panne sexuelle lors d'un « date » entre deux jeunes et la paralysie d'un sportif addict au protoxyde d'azote ». Ces trois spots ont été diffusés du 9 au 30 Novembre sur les réseaux sociaux tels que SnapChat, Instagram, Tiktok, Youtube, des plateformes musicales comme Deezer et Spotify ainsi qu'en radio locale.

Le 2<sup>e</sup> axe a pour but d'informer et prévenir grâce à un partenariat avec Jamy Gourmand qui familiarise les termes concernant les risques liés à la consommation de protoxyde d'azote. Cette vidéo pédagogique a été publiée sur un site internet parlons-proto.fr créé dans le cadre de la campagne par l'ARS (figure 51). Ce site internet présente plusieurs onglets, un avec des informations sur les principaux risques, un deuxième onglet avec un Vrai/Faux sur les idées reçues concernant le mésusage du protoxyde d'azote et un troisième onglet sur ressources à destination des jeunes s'ils souhaitent être accompagnés ainsi que leur entourage.



Figure 51 : Extrait du site internet Parlons-proto.fr (Source : ARS)

Le troisième axe permet de relayer le message institutionnel grâce à un kit de communication. Ce kit adresse à l'ensemble de leur partenaire en contact avec les jeunes (éducation nationale, collectivités territoriales, organisme de prévention,



établissements sanitaires et médico-sociaux). Sur le site internet est retrouvé des affiches et des brochures (annexe 6).

## **2. Au niveau national**

### **A. Groupe de travail et Sociétés savantes**

Au niveau national, un groupe de travail pluridisciplinaire s'est formé, composé de 6 sociétés savantes : la société française de biologie clinique, la société française de médecine d'urgence, la fédération française de neurologie, la société française de toxicologie analytique, la société française de vitamines et biofacteurs et la société d'Hémostase et Thrombose (59).

Ce groupe de travail national mandate des experts pour écrire des recommandations de prise en charge de l'intoxication au protoxyde d'azote en s'appuyant entre autre sur la littérature scientifique. Les objectifs soulevés sont regroupés en cinq groupes de travail. Ces cinq groupes sont définis comme tel : le 1<sup>e</sup> reprend les données cliniques, diagnostic différentiel et toxicodynamie ; le 2<sup>e</sup> la vulnérabilité, susceptibilité, conséquences neurologiques et cardiovasculaires ; le 3<sup>e</sup> les mesures directes du protoxyde d'azote ; le 4<sup>e</sup> les vitamines B12, B9, B6, l'homocystéine, l'acide méthylmalonique, les acides aminés et les métabolites et le dernier groupe reprend les autres biomarqueurs de thrombophilie, formule sanguine complète (figure 52). Cette méthode est basée sur une recherche bibliographie ensuite une analyse critique, une synthèse suivant un modèle standardisé pour la collecte de données et enfin une évaluation qui se fait en fonction du niveau de preuves scientifiques.

**Table 1.** Main objectives of the SFBC Working Group on nitrous oxide.

<b>WP #1: "Clinical data, differential diagnosis, and toxicodynamics"</b>
- Evaluate toxicodynamic data from animal and human models.
- Determine the most common neurological differential diagnoses.
- Determine the most appropriate biomarkers to rule out other neurological disorders.
- Evaluate the feasibility of the retained strategy in emergency departments.
<b>WP #2: "Vulnerabilities, susceptibility, neurological and cardiovascular outcomes"</b>
- Determine whether some factors could impact the severity of N <sub>2</sub> O intoxication: demography (age and sex), genetic, nutrition, social status, interaction with other toxics or drugs, and cardiovascular susceptibility.
<b>WP 3: "Direct measurement of N<sub>2</sub>O"</b>
- Examine the rationale for considering direct measurement of N <sub>2</sub> O as an appropriate marker, elucidating the preanalytical, analytical and toxicokinetic limitations associated with this direct approach.
<b>WP #4: "Vitamins B12/B9/B6, homocysteine, MMA, amino acids and metabolites"</b>
- Discuss the usefulness of measuring plasma/serum vitamins B12, B9 (folates) and B6.
- Determine the usefulness of measuring homocysteine, MMA, methionine and other metabolites.
- Define the most appropriate biomarkers related to vitamin B12 metabolism for the diagnosis and monitoring of N <sub>2</sub> O intoxication.
<b>WP #5: "Other biomarkers: liver and renal markers, thrombophilia markers, complete blood count"</b>
- Discuss the usefulness of systematically screening for acquired and inherited thrombophilia in patients with thromboembolic event.
- Evaluate the usefulness of screening for liver and renal functions.
- Assess the usefulness of screening for a complete blood count.

*Figure 52 : Principaux objectifs du groupe de travail sur le protoxyde d'azote*

*(Source : Biomarkers for the diagnosis and monitoring of nitrous oxide intoxication: objectives and methodology of the SFBC Working Group, Denimal et al)*

## **B. Filière de soins nationale, Association ProtoSIDE**

Aujourd'hui, le réseau N<sub>2</sub>O est étendu sur neuf grandes régions de France (figure 53). Cette filière de soin nationale est pluridisciplinaire avec une cinquantaine de praticiens dont des neurologues, biologistes, cardio/hémostase, psychiatres, endocrinologues et médecins généralistes. Il existe une équipe référente par région.



Figure 53 : Carte des centres du réseau N<sub>2</sub>O

L'association PROTOSIDE (**P**lateformes et **R**éseaux pour l'**O**rientation, le **T**raitement et l'**O**rganisation des **S**oins des **I**ntoxications au N<sub>2</sub>O, **D**iagnostic et **E**ducation) a pour mission de « développer un réseau national de professionnels de santé, de scientifiques et de toute personne impliquée dans la prévention et la prise en charge médicale des patients avec conséquences liées à l'usage du protoxyde d'azote. » Elle a pour objectif de créer un réseau national de professionnels de santé, collaborer avec des chercheurs, sensibiliser et éduquer le public sur les dangers et conséquence du protoxyde d'azote.

Un site internet y est dédié : <https://protoside.com>

Ce réseau est dédié à la lutte contre les intoxications au protoxyde d'azote avec pour mission principale le développement d'un réseau national de professionnels de santé spécialisés dans la prévention et la prise en charge médicales des patients affectés par cet intoxication.

Il y a deux branches distinctes : le soin avec l'objectif de mettre en place le parcours de soin optimisé pour le patient intoxiqué au protoxyde d'azote et informer et aider les professionnels (ARS, médias...) ainsi que la recherche avec pour objectif de prévenir les conséquences de l'intoxication et mettre en avant les marqueurs

biologiques en lien avec les signes cliniques de l'intoxication au protoxyde d'azote et proposer une prise en charge thérapeutique.

Cette filière s'organise en différents groupes de travail : hémostasie et médecine vasculaire ; neurologie ; biologie ; milieu carcéral ; pédiatrie ; urgences ; addictologie ; addictovigilance, centre antipoison ; métabolisme clinique ; protoxyde d'azote en ville et lien instances (figure 54).

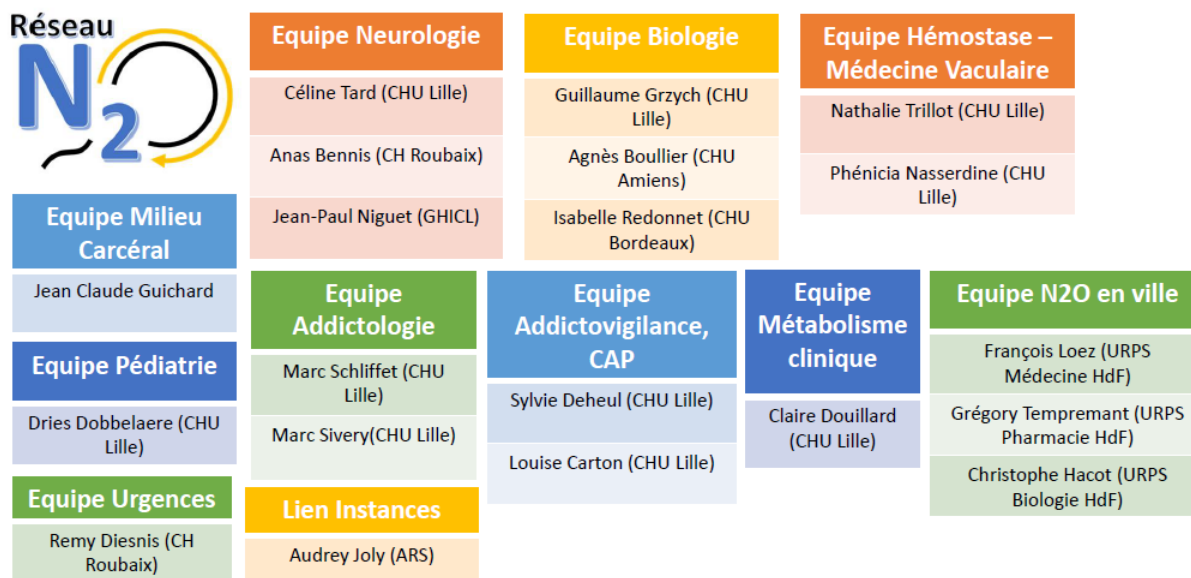


Figure 54 : Listes des différents groupes de travail de la filière de soin – Protoside

Différentes missions sont réalisées avec les thromboses et protoxyde d'azote, protoxyde d'azote médical, consommation et addiction, données cliniques, communication grand public et site Web, marqueurs biologiques, protoxyde d'azote et hémoglobinopathie (figure 55).

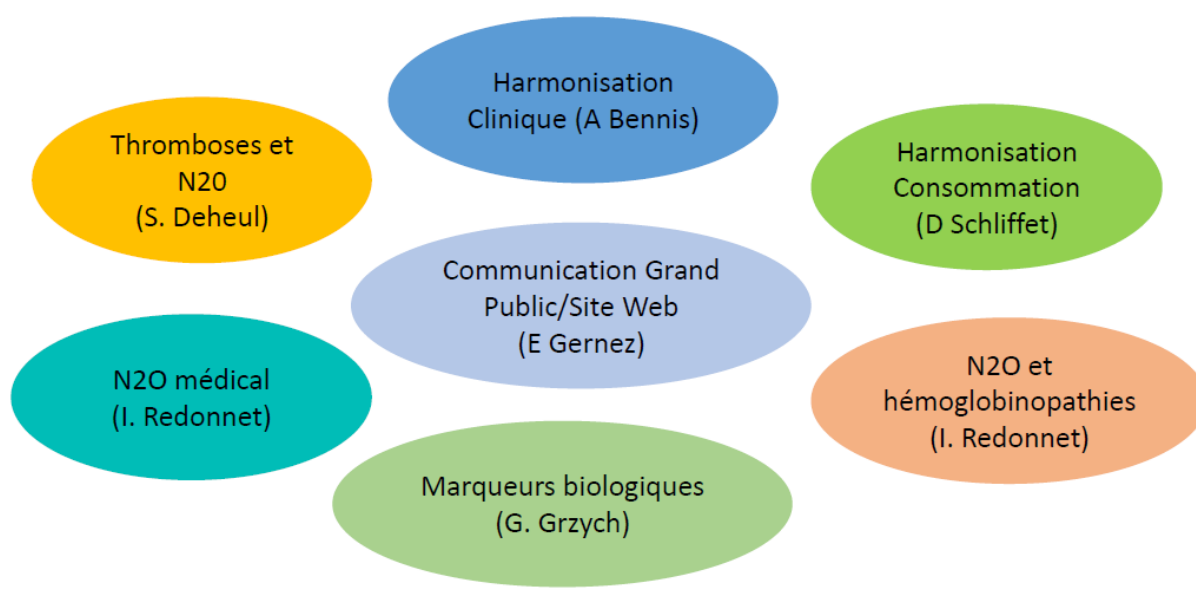


Figure 55 : Missions des groupes de travail du réseau N<sub>2</sub>O

Le 30 Novembre 2023, a eu lieu au CHU de Lille une journée thématique sur le protoxyde d'azote avec 12 intervenants. Une retransmission hybride a eu lieu. Différents thèmes ont été abordés, tel que les conséquences cliniques de l'intoxication au protoxyde d'azote : conséquences neurologiques, prise en charge aux urgences, point sur les facteurs de risque cardiovasculaires, prise en charge en addictologie ; la recherche clinique : physiopathologie et points sur les marqueurs biologiques de l'intoxication, présentation de l'étude préclinique PROTOXOMICS ; la prise en charge du patient hors de l'hôpital.

### **3. Au niveau international**

Au Niveau européen, un groupe travaille sur l'écriture des recommandations européennes de prise en charge des patients intoxiqués au protoxyde d'azote, par l'EFLM (European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine). Il existe un consensus international avec des experts internationaux qui vont écrire ces recommandations de prise en charge. Ils vont faire un état des lieux de la bibliographie (5) afin de proposer les marqueurs biologiques pour déceler une intoxication au protoxyde d'azote et comment prendre en charge ces patients. Ainsi le but sera de discuter internationalement de tous ces items.

Il y a également eu un Webinar qui reprend les différentes notions quant au protoxyde d'azote avec notamment ce phénomène qui prend de l'ampleur, l'épidémiologie, la neurologie et la biologie liés au protoxyde d'azote.

## **VI. Place du pharmacien d'officine dans la prise en charge et le suivi des intoxications au protoxyde d'azote**

La tranche d'âge la plus touchée par l'usage chronique de protoxyde d'azote est celle des jeunes adultes de 18 à 25 ans. En effet, cette population a tendance à moins consulter leur médecin généraliste de manière régulière ce qui peut contraindre ces professionnels de santé à détecter une éventuelle consommation. En revanche, le pharmacien d'officine, quant à lui, est un professionnel de santé bien connu et facilement accessible. C'est également une personne en qui les patients ont confiance, ayant des qualités d'écoute et de patience. C'est un acteur de soin de proximité, en effet il existe pour la plupart des communes au moins une pharmacie et cette problématique n'est pas limitée qu'aux grandes villes. C'est pourquoi dès qu'un patient présente des quelconques symptômes, son premier choix sera d'aller à la pharmacie demander conseil car il n'est pas nécessaire de reprendre rendez-vous.

Outre ses nouvelles missions telles que la vaccination et sa prescription des rappels, les TRODs, la délivrance de préservatif et de contraception d'urgence, le pharmacien d'officine reste le plus à même de détecter une éventuelle consommation de protoxyde d'azote car en nouant un dialogue avec le patient, il va poser des questions importantes quant à ses symptômes ou suite à une demande spontanée de vitamine B12 qui pourront l'orienter vers cette intoxication et donc de détecter les patients consommateurs de protoxyde d'azote. Ainsi, le pharmacien joue un rôle crucial dans la prise en charge de ces patients, il permettrait d'inclure le patient dans une prise en charge pluridisciplinaire et de l'orienter vers le réseau N<sub>2</sub>O mais également assurer un suivi et la motivation du patient. Ce qui fait de lui un acteur principal dans le début de la prise en charge mais également à la fin de cette prise en charge par un suivi qui permettrait de détecter une éventuelle rechute. De plus, le pharmacien d'officine veille à la bonne compréhension du traitement, propose des galéniques et des conditionnements adaptés pour assurer une meilleure observance du traitement. Il apporte également son soutien et redirige le patient vers un autre professionnel de santé si nécessaire. Il contribue au repérage précoce des cas potentiels d'intoxication au protoxyde d'azote ou des cas de récurrence dans le cadre de la pharmacovigilance au comptoir.

Enfin, l'information aux patients est importante. Des affiches et des flyers d'informations sont disponibles à la pharmacie (Figure 56). En effet, quand les

patients passent devant une pharmacie ou y rentrent, ils ont l'habitude de regarder les vitrines. Ainsi, cela permettrait de montrer que dans cette officine, il y a des professionnels de santé qui ont des connaissances sur ce sujet, que c'est aussi un point d'information de proximité afin d'inciter à la discussion et de sensibiliser le public, que ce soit le consommateur directement ou son entourage, au danger du protoxyde d'azote.



*Figure 56 : Affiche d'une vitrine d'officine (Source : Présentation lors de la journée internationale filière N<sub>2</sub>O)*

# Conclusion

Le protoxyde d'azote a été détourné de son usage médical pour un usage récréatif. Actuellement, son usage est de plus en plus fréquent, consommé par de plus en plus de patient du fait de sa légalité et de son accès facile. Des conséquences de plus en plus graves pour ces consommateurs sont observées que ce soit une consommation aigue ou chronique. Il existe une prise en charge pluridisciplinaire de cette intoxication.

Ainsi ce travail de thèse, par le questionnaire, nous montre que le phénomène du protoxyde d'azote est connu de tous professionnels de santé mais que ceux-ci ignorent les risques, les conséquences et la prise en charge de ce phénomène.

Les pharmaciens d'officine ont, aujourd'hui, besoin d'être informés voire d'être formés sur le protoxyde d'azote, ses conséquences, sa prise en charge en cas d'intoxication. En effet, le pharmacien fait parti du réseau de professionnel de santé et a sa place dans le parcours de soin des patients. Le pharmacien est un acteur de santé de proximité. C'est le premier intervenant dans ce parcours.

Il joue donc un rôle majeur dans le repérage de l'intoxication chronique au protoxyde d'azote de par la discussion et la confiance que porte le patient mais également par la reconnaissance de potentiels signes cliniques ou par l'automédication en vitamine B12 voire par la circulation de fausses ordonnances de vitamine B12.

Toutefois, malgré la loi du 1<sup>e</sup> Juin 2021 sur l'interdiction de vente de protoxyde d'azote aux mineurs ou d'offre aux mineurs ou majeurs, il reste la question de l'accès facile au protoxyde d'azote du fait de sa légalité.



# Bibliographie

1. Randhawa G, Bodenham A. The increasing recreational use of nitrous oxide: history revisited. *Br J Anaesth.* mars 2016;116(3):321-4.
2. Haridas RP. Horace Wells' Demonstration of Nitrous Oxide in Boston. *Anesthesiology.* 1 nov 2013;119(5):1014-22.
3. Gillman MA. Mini-Review: A Brief History of Nitrous Oxide (N<sub>2</sub>O) Use in Neuropsychiatry. *Curr Drug Res Rev.* 2019;11(1):12-20.
4. Protoxyde d'azote (FT 267). Généralités - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 12 sept 2022]. Disponible sur: [https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX\\_267](https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_267)
5. Lucas A, Noyce AJ, Gernez E, Khoury JME, Garcon G, Cavalier E, et al. Nitrous oxide abuse direct measurement for diagnosis and follow-up: update on kinetics and impact on metabolic pathways. *Clin Chem Lab Med CCLM* [Internet]. 21 févr 2024 [cité 3 mars 2024]; Disponible sur: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm-2023-1252/html>
6. Masson E. EM-Consulte. [cité 16 sept 2022]. Protoxyde d'azote. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/251618/protoxyde-d-azote>
7. Emmanouil DE, Quock RM. Advances in Understanding the Actions of Nitrous Oxide. *Anesth Prog.* 2007;54(1):9-18.
8. Caré W, Dufayet L, Piot MA, Crassard I, Manceau P, Niclot P, et al. Toxicités aiguës et chroniques associées à l'usage et au mésusage du protoxyde d'azote : mise au point. *Rev Médecine Interne.* mars 2022;43(3):170-7.
9. Gernez E, Lee GR, Niguet JP, Zerimech F, Bennis A, Grzych G. Nitrous Oxide Abuse: Clinical Outcomes, Pharmacology, Pharmacokinetics, Toxicity and Impact on Metabolism. *Toxics.* 28 nov 2023;11(12):962.
10. Gérome C, Gandilhon M. Substances psychoactives, usagers et marchés, tendances récentes (2019-2020). 2020.
11. Boutron C, Mathieu-Nolf M, Pety N, Deveaux M. Utilisations détournées du protoxyde d'azote. *Ann Toxicol Anal.* 2000;12(3):208-13.
12. Tendances récentes sur les usages de drogues à Lille en 2017.pdf [Internet]. [cité 16 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/ofdt/fr/trend/lill17.pdf>
13. calameo.com [Internet]. [cité 16 sept 2022]. Note Poppers Protoxyde D'azote Ceip A Cosys. Disponible sur: <https://www.calameo.com/read/00577440177c65419464a>
14. Toxicovigilance2019SA0216Ra.pdf [Internet]. [cité 12 mai 2022]. Disponible sur: <https://centres-antipoison.net/wp-content/uploads/2021/02/Toxicovigilance2019SA0216Ra.pdf>

15. Toxicovigilance2021AST0027Ra.pdf [Internet]. [cité 12 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/Toxicovigilance2021AST0027Ra.pdf>
16. Les drogues à 17 ans. Analyse de l'enquête ESCAPAD [Internet]. [cité 7 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.codeps13.org/documentation/nouveaute-cote-doc/les-drogues-a-17-ans-analyse-de-lenquete-escapad>
17. CBD et protoxyde d'azote : quels sont les niveaux de consommation chez les adultes en France ? [Internet]. [cité 7 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2023/cbd-et-protoxyde-d-azote-quels-sont-les-niveaux-de-consommation-chez-les-adultes-en-france>
18. van Amsterdam J, Nabben T, van den Brink W. Recreational nitrous oxide use: Prevalence and risks. *Regul Toxicol Pharmacol*. déc 2015;73(3):790-6.
19. Baran KC, van Munster IG, Vries AM de, Gardien KLM, van Trier T, Pijpe A. Severe nitrous-oxide frostbite injuries on the rise in The Netherlands; let's raise awareness. *Burns*. sept 2020;46(6):1477-9.
20. GDS. Global Drug Survey 2021 Global report [Internet]. [cité 13 mars 2024]. Disponible sur: <https://espace.library.uq.edu.au/view/UQ:7b7c187>
21. asbl E, Hogge M. Eurotox asbl. 2019 [cité 16 sept 2022]. Le protoxyde d'azote (gaz hilarant) : réel problème de santé publique ? Disponible sur: <https://eurotox.org/2019/12/12/le-protoxyde-dazote-gaz-hilarant-reel-probleme-de-sante-publique/>
22. Kaar SJ, Ferris J, Waldron J, Devaney M, Ramsey J, Winstock AR. Up: The rise of nitrous oxide abuse. An international survey of contemporary nitrous oxide use. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. avr 2016;30(4):395-401.
23. Winstock A, Munksgaard R, Davies E, Ferris J, ZhuParris A, Barratt M. 2022 Drug Trend Report: Time, Music, Clubbing, Age, and Diet. 2022;9.
24. Rapport européen sur les drogues Tendances et évo.pdf [Internet]. [cité 16 févr 2023]. Disponible sur: [https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/14644/20222419\\_TDAT2001FRN\\_PDF.pdf](https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/14644/20222419_TDAT2001FRN_PDF.pdf)
25. Ng J, O'Grady G, Pettit T, Frith R. Nitrous oxide use in first-year students at Auckland University. *The Lancet*. avr 2003;361(9366):1349-50.
26. Zheng D, Ba F, Bi G, Guo Y, Gao Y, Li W. The sharp rise of neurological disorders associated with recreational nitrous oxide use in China: a single-center experience and a brief review of Chinese literature. *J Neurol*. févr 2020;267(2):422-9.
27. Winstock AR, Ferris JA. Nitrous oxide causes peripheral neuropathy in a dose dependent manner among recreational users. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 1 févr 2020;34(2):229-36.
28. Sanou H. DutchNews.nl. 2021 [cité 10 mars 2024]. Laughing gas implicated in growing number of fatal accidents: NOS. Disponible sur:

<https://www.dutchnews.nl/2021/12/laughing-gas-implicated-in-growing-number-of-fatal-accidents-nos/>

29. Delannoy P. Carence en vitamine B12 : diagnostic et prise en charge [Internet]. [cité 13 mars 2024]. Disponible sur: <https://orbi.uliege.be/handle/2268/252550>
30. Guéant JL, Coelho D, Nicolas JP. La vitamine B12 et les maladies génétiques associées. Bull Académie Natl Médecine. juin 2014;198(6):1141-56.
31. Sanders RD, Weimann J, Maze M, Warner DS, Warner MA. Biologic Effects of Nitrous Oxide. Anesthesiology. 1 oct 2008;109(4):707-22.
32. G. Marqueurs biologiques et impact métabolique de la consommation chronique de protoxyde d'azote: Ann Biol Clin (Paris). 30 juin 2022;80(3):209-12.
33. Grzych G, Gernez E, Deheul S, Kim I. L'acide méthylmalonique : un marqueur spécifique de l'intoxication chronique au protoxyde d'azote ? Rev Médecine Interne. mars 2022;43(3):197-8.
34. Grzych G, Deheul S, Gernez E, Davion JB, Dobbelaere D, Carton L, et al. Comparison of biomarker for diagnosis of nitrous oxide abuse: challenge of cobalamin metabolic parameters, a retrospective study. J Neurol. avr 2023;270(4):2237-45.
35. Drogues Info Service [Internet]. [cité 15 août 2024]. Le dico des drogues - Protoxyde d'azote. Disponible sur: <https://www.drogues-info-service.fr/Tout-savoir-sur-les-drogues/Le-dico-des-drogues/Protoxyde-d-azote>
36. Delille - Le protoxyde d'azote usage médical et usage détou.pdf [Internet]. [cité 25 oct 2022]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03467533/document>
37. Hallucinogène. In: Wikipédia [Internet]. 2024 [cité 15 août 2024]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Hallucinog%C3%A8ne&oldid=213043161#Hallucinog%C3%A8nes\\_dissociatifs](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Hallucinog%C3%A8ne&oldid=213043161#Hallucinog%C3%A8nes_dissociatifs)
38. Defurne A, Duquennoy-Martinot V, Jeanne M, Pasquesoone L. Engelures Liées À L'Usage Festif De Protoxyde D'Azote. Cas Clinique Et Revue De La Littérature. Ann Burns Fire Disasters. 31 déc 2021;34(4):319-22.
39. Dematteis M. Quand le protoxyde d'azote ne fait plus rire : en informer les usagers et y penser devant des troubles neurologiques inexpliqués. Prat Neurol - FMC. juin 2022;13(2):82-5.
40. Tani J, Weng HY, Chen HJ, Chang TS, Sung JY, Lin CSY. Elucidating Unique Axonal Dysfunction Between Nitrous Oxide Abuse and Vitamin B12 Deficiency. Front Neurol. 2019;10:704.
41. Grzych G, Scuccimarra M, Plasse L, Gernez E, Cassim F, Touze B, et al. Understanding Neuropathy Features in the Context of Nitrous Oxide Abuse: A Combined Electrophysiological and Metabolic Approach. Biomedicines. 14 févr 2024;12(2):429.

42. Indraratna P, Alexopoulos C, Celermajer D, Alford K. Acute ST-Elevation Myocardial Infarction, a Unique Complication of Recreational Nitrous Oxide Use. *Heart Lung Circ.* août 2017;26(8):e41-3.
43. den Uil SH, Vermeulen EGJ, Metz R, Rijbroek A, de Vries M. Aortic arch thrombus caused by nitrous oxide abuse. *J Vasc Surg Cases Innov Tech.* 12 avr 2018;4(2):80-2.
44. Molina MF, Al Saud AA, Al Mulhim AA, Liteplo AS, Shokoohi H. Nitrous oxide inhalant abuse and massive pulmonary embolism in COVID-19. *Am J Emerg Med.* juill 2020;38(7):1549.e1-1549.e2.
45. Gernez E, Deheul S, Tard C, Joncquel M, Douillard C, Grzych G. Plasma Methionine and Clinical Severity in Nitrous Oxide Consumption. *Toxics.* 23 déc 2022;11(1):12.
46. Gernez E, Bennis A, Diesnis R, Niguet JP, Grzych G. Awareness of health care related to nitrous oxide abuse for diagnosis, treatment and follow-up. *Ir J Med Sci* 1971 - [Internet]. 3 mars 2023 [cité 10 sept 2023]; Disponible sur: <https://link.springer.com/10.1007/s11845-023-03327-4>
47. Meopa. Réglementation - Risques - INRS [Internet]. [cité 25 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/risques/meopa/reglementation.html>
48. DGS\_Céline.M, DGS\_Céline.M. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2022 [cité 25 oct 2022]. De nouveaux chiffres sur l'usage détourné de protoxyde d'azote (« gaz hilarant ») pour éclairer les autorités sanitaires. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-communiques-de-presse/article/de-nouveaux-chiffres-sur-l-usage-detourne-de-protoxyde-d-azote-gaz-hilarant>
49. Assemblée nationale. LOI n° 2021-695 du 1er juin 2021 tendant à prévenir les usages dangereux du protoxyde d'azote [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043575111>
50. Légifrance - Publications officielles - Journal officiel - JORF n° 0126 du 02/06/2021 [Internet]. [cité 25 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=Q9NXyJ37SN-5IAHk7kcMkSu1fmt64dDetDQxhvJZNMc=>
51. Blick [Internet]. 2022 [cité 10 mars 2024]. Gaz hilarant récréatif interdit aux Pays-Bas. Disponible sur: <https://www.blick.ch/fr/news/monde/protoxyde-dazote-banni-les-pays-bas-interdisent-lusage-recreatif-du-gaz-hilarant-id18053510.html>
52. nationale A. Assemblée nationale. [cité 13 mars 2024]. Proposition de loi n°1132 - 16e législature. Disponible sur: [https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/16/textes/l16b1132\\_proposition-loi](https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/16/textes/l16b1132_proposition-loi)
53. Le gouvernement britannique va interdire le gaz hilarant [Internet]. [cité 10 sept 2023]. Disponible sur: [https://www.lemonde.fr/societe/article/2023/03/26/le-gouvernement-britannique-va-interdire-le-gaz-hilarant\\_6167054\\_3224.html](https://www.lemonde.fr/societe/article/2023/03/26/le-gouvernement-britannique-va-interdire-le-gaz-hilarant_6167054_3224.html)
54. Laughing gas to become illegal class C substance in UK | Nitrous oxide (laughing gas) | The Guardian [Internet]. [cité 10 sept 2023]. Disponible sur:

<https://www.theguardian.com/society/2023/sep/05/laughing-gas-nitrous-oxide-to-become-class-c-substance-in-uk>

55. GOV.UK [Internet]. [cité 13 févr 2024]. Possession of nitrous oxide is now illegal. Disponible sur: <https://www.gov.uk/government/news/possession-of-nitrous-oxide-is-now-illegal>
56. Sociotopie A de SH et SA. Rapport d'enquête : Étude sociologique sur les usages et les usagers de protoxyde d'azote dans les Hauts-de-France [Internet]. Euralille: ARS Hauts-de-France; 2022. 97 p. Disponible sur: <https://www.hauts-de-france.ars.sante.fr/media/97317/download>
57. Thumerel M. Le protoxyde d'azote à usage récréatif : un problème de santé publique encore méconnu des médecins généralistes [Internet]. Université de Lille (2022-...); 2022 [cité 13 mars 2024]. Disponible sur: <https://pepite.univ-lille.fr/ori-oai-search/notice/view/univ-lille-36029>
58. Scomazzon G. Perceptions des médecins généralistes des Hauts-de-France, sur la consommation récréative de protoxyde d'azote [Internet]. Université de Lille (2022-...); 2024 [cité 14 août 2024]. Disponible sur: <https://pepite.univ-lille.fr/ori-oai-search/notice/view/univ-lille-43369>
59. Denimal D, Badiou S, Blin J, Bonnan M, Boullier A, Chauvin A, et al. Biomarkers for the diagnosis and monitoring of nitrous oxide intoxication: objectives and methodology of the SFBC Working Group. *Ann Biol Clin (Paris)*. 24 févr 2024;81(6):585-90.

## Liste des figures

Figure 1 : Dessin humoristique britannique de l'utilisation du protoxyde d'azote dans les foires et les soirées (source : BBC news)

Figure 2 : Image d'un siphon à Chantilly et de capsules de protoxyde d'azote (source : google image)

Figure 3 : Principaux effets neurologiques du protoxyde d'azote

Figure 4 : Répartition par classe d'âge et par sexe du nombre de cas déclaré d'exposition au protoxyde d'azote sur l'année 2020 (source : ANSES)

Figure 5 : Répartition mensuelle des cas déclarés d'exposition au protoxyde d'azote en 2020 (Source : ANSES)

Figure 6 : Incidence des cas déclarés d'exposition au protoxyde d'azote en 2020 (source : ANSES)

Figure 7 : Co-exposition au protoxyde d'azote en 2020 (source ANSES)

Figure 8 : Tableau comparatif des rapports d'étude toxicologique sur le protoxyde d'azote de l'ANSES

Figure 9 : Part d'expérimentation et de consommateurs dans l'année de protoxyde d'azote selon l'âge parmi les Français âgés de 18-25 ans

Figure 10 : Expérimentation et consommation dans l'année de protoxyde d'azote selon le sexe parmi les Français âgés de 18-25 ans

Figure 11 : Statistique de consommation de protoxyde d'azote par des étudiants en Belgique

Figure 12 : Statistique de consommation de protoxyde d'azote par des étudiants en Belgique répartis par tranche d'âge et genre

Figure 13 : Tableau de prévalence de l'utilisation de protoxyde d'azote en 2014

Figure 14 : Tableau des 12 derniers mois de consommation de drogue en fonction des préférences musicales (Source : GDS 2022)

Figure 15 : Image d'une cartouche de protoxyde d'azote

Figure 16 : Utilisation d'un ballon à l'aide d'un cracker (source : google image)

Figure 17 : Comparaison des différents contenant de protoxyde d'azote

Figure 18 : Palette de protoxyde d'azote pour acheter en grande quantité (Source : Cream Deluxe)

Figure 19 : Raccourcis des meilleures ventes et codes promotionnels (Source Cream Deluxe)

Figure 20 : Site proposant plusieurs langues (Source Cream Deluxe)

Figure 21 : Un gout au choix pour les bonbonnes de protoxyde d'azote (Source : Fastgas)

Figure 22 : Bonbonne à l'effigie de jeu vidéo (Source Miami Magic)

Figure 23 : Mention « vegan » ou « Halal »

Figure 24 : Consommation au volant (Source : La Voix du Nord)

Figure 25 : Image de la structure de la cobalamine (source : Wikipédia)

Figure 26 : Impact du protoxyde d'azote sur le métabolisme carboné

Figure 27 : Conséquences de l'oxydation des cobalamines

Figure 28 : Les effets recherchés

Figure 29 : Manifestations cliniques lors d'une consommation aigue

Figure 30 : Brûlure de la face interne de la cuisse par suite d'une consommation de protoxyde d'azote

Figure 31 : Manifestations cliniques lors d'une consommation régulière

Figure 32 : Score PND

Figure 33 : Proposition de prise en charge pour une intoxication chronique au N<sub>2</sub>O

Figure 34 : Carte de France dont les FSPS, CROP et URPS Pharmacien ont répondu favorablement à la diffusion du questionnaire

Figure 35 : Données démographiques des répondants

Figure 36 : Résultats de la question « Avez-vous déjà vu cela ? »

Figure 37 : Résultats de la question « Avez-vous déjà vu cela ? » fonction des contenants de la région et de la taille de ville

Figure 38 : Pourcentage de répondant connaissance le protoxyde d'azote

Figure 39 : Résultats de la question « Par quel moyen le protoxyde d'azote est-il consommé en usage récréatif ? »

Figure 40 : Résultats de la question « quel symptôme relève de la consommation aigue ou chronique ? »

Figure 41 : Résultats de la question « Quelle est la prise en charge de l'intoxication ? »

Figure 42 : Résultats de la question « Avez-vous remarqué une augmentation des prescriptions de vitamine B12 ? »

Figure 43 : Résultats de la question « Avez-vous remarqué une augmentation de l'automédication en vitamine B12 ? »

Figure 44 : Résultats de la question « Avez-vous déjà discuté de la consommation de protoxyde d'azote avec un patient ? »

Figure 45 : Résultats des questions « Voulez-vous plus d'informations ? » et « Pensez-vous qu'il soit nécessaire d'intégrer cette thématique dans le cursus universitaire ou post-universitaire ? »

Figure 46 : Liste des questions posées par suite du questionnaire

Figure 47 : Liste des remarques par suite du questionnaire

Figure 48 : Fiche de renseignements cliniques – intoxication au protoxyde d'azote

Figure 49 : Flyer réalisé en collaboration avec l'URPS Pharmacien

Figure 50 : Programme du Webinaire organisé par l'ARS

Figure 51 : Extrait du site internet Parlons-proto.fr

Figure 52 : Principaux objectifs du groupe de travail sur le protoxyde d'azote

Figure 53 : Carte des centres du réseau N<sub>2</sub>O

Figure 54 : Listes des différents groupes de travail de la filière de soin – Protoside

Figure 55 : Missions des groupes de travail du réseau N<sub>2</sub>O

Figure 56 : Affiche d'une vitrine d'officine (Source : Présentation lors de la journée internationale filière N<sub>2</sub>O)



# Annexe

## I. Annexe 1 : Loi du 1<sup>er</sup> juin 2021 n°2021-695 tendant à prévenir les usages dangereux du protoxyde d'azote

### LOIS

#### LOI n° 2021-695 du 1<sup>er</sup> juin 2021 tendant à prévenir les usages dangereux du protoxyde d'azote (1)

NOR : SSAX1936070L

L'Assemblée nationale et le Sénat ont adopté,

Le Président de la République promulgue la loi dont la teneur suit :

#### Article 1<sup>er</sup>

Le livre VI de la troisième partie du code de la santé publique est ainsi rétabli :

#### « LIVRE VI

#### « LUTTE CONTRE LES USAGES DÉTOURNÉS ET DANGEREUX DE PRODUITS DE CONSOMMATION COURANTE

#### « TITRE I<sup>er</sup>

#### « LUTTE CONTRE LES USAGES DÉTOURNÉS ET DANGEREUX

#### « CHAPITRE UNIQUE

#### « DISPOSITIONS GÉNÉRALES

« Art. L. 3611-1. – Le fait de provoquer un mineur à faire un usage détourné d'un produit de consommation courante pour en obtenir des effets psychoactifs est puni de 15 000 € d'amende.

« Art. L. 3611-2. – Une quantité maximale autorisée pour la vente aux particuliers de chaque produit mentionné à l'article L. 3611-1 peut être fixée par arrêté conjoint des ministres chargés de la santé et de l'économie.

« Art. L. 3611-3. – Il est interdit de vendre ou d'offrir à un mineur du protoxyde d'azote, quel qu'en soit le conditionnement. La personne qui cède un produit contenant un tel gaz exige du cessionnaire qu'il établisse la preuve de sa majorité. Les sites de commerce électronique doivent spécifier l'interdiction de la vente aux mineurs de ce produit sur les pages permettant de procéder à un achat en ligne de ce produit, quel que soit son conditionnement.

« Il est interdit de vendre ou d'offrir du protoxyde d'azote, y compris à une personne majeure, dans les débits de boissons mentionnés aux articles L. 3331-1, L. 3334-1 et L. 3334-2 ainsi que dans les débits de tabac.

« Il est également interdit de vendre et de distribuer tout produit spécifiquement destiné à faciliter l'extraction de protoxyde d'azote afin d'en obtenir des effets psychoactifs.

« La violation des interdictions prévues au présent article est punie de 3 750 € d'amende.

#### « TITRE II

#### « PRÉVENTION DES USAGES DÉTOURNÉS ET DANGEREUX

#### « CHAPITRE UNIQUE

« Art. L. 3621-1. – Une mention indiquant la dangerosité de l'usage détourné du protoxyde d'azote est, selon des modalités fixées par décret, apposée sur chaque unité de conditionnement des produits contenant ce gaz, qui ne peuvent être commercialisés sans cette mention.

#### « TITRE III

#### « CONTRÔLES

#### « CHAPITRE UNIQUE

« Art. L. 3631-1. – Les agents mentionnés à l'article L. 1312-1 veillent au respect des articles L. 3611-1 à L. 3611-3 et procèdent à la recherche et à la constatation des infractions prévues aux mêmes articles L. 3611-1 à L. 3611-3.

« Ils disposent à cet effet des prérogatives qui leur sont reconnues par l'article L. 1312-1 et par les textes pris pour son application.

« Ces agents peuvent, pour constater une infraction prévue aux articles L. 3611-1 et L. 3611-3, exiger que le cessionnaire établisse la preuve de sa majorité, par la production de tout document officiel muni d'une photographie.

« Art. L. 3631-2. – Les agents de police municipale, les gardes champêtres, les agents de surveillance de Paris ainsi que les agents de la Ville de Paris chargés d'un service de police, mentionnés respectivement aux articles L. 511-1, L. 521-1, L. 523-1 et L. 531-1 du code de la sécurité intérieure, peuvent constater par procès-verbal les infractions aux articles L. 3611-2 et L. 3611-3 du présent code et aux règlements pris pour leur application, lorsqu'elles sont commises sur le territoire communal, sur le territoire de la Ville de Paris ou sur le territoire pour lequel ils sont assermentés et lorsqu'elles ne nécessitent pas d'actes d'enquête de leur part.

« Ces agents peuvent, pour constater une infraction à l'article L. 3611-3, exiger que le cessionnaire établisse la preuve de sa majorité par la production de tout document officiel muni d'une photographie. »

## Article 2

La section 10 du chapitre II du titre I<sup>er</sup> du livre III du code de l'éducation est ainsi modifiée :

1<sup>o</sup> L'intitulé est complété par les mots : « et les conduites addictives » ;

2<sup>o</sup> A la première phrase de l'article L. 312-18, les mots : « les conséquences de la consommation de drogues sur la santé » sont remplacés par les mots : « les conduites addictives et leurs risques ».

## Article 3

Après le chapitre III du titre II du livre VIII de la troisième partie du code de la santé publique, il est inséré un chapitre III bis ainsi rédigé :

### « CHAPITRE III BIS

#### « LUTTE CONTRE LES USAGES DÉTOURNÉS ET DANGEREUX DE PRODUITS DE CONSOMMATION COURANTE

« Art. L. 3823-4. – Le livre VI de la présente partie, à l'exception du titre III, est applicable dans les îles Wallis et Futuna, sous réserve des adaptations prévues au présent chapitre.

« Art. L. 3823-5. – Pour son application dans les îles Wallis et Futuna, au deuxième alinéa de l'article L. 3611-3, les mots : "dans les débits de boissons mentionnés aux articles L. 3331-1, L. 3334-1 et L. 3334-2" sont remplacés par les mots : "dans des lieux de consommation de boissons soumis à la réglementation locale".

« Art. L. 3823-6. – Les infractions aux prescriptions des articles L. 3611-1 à L. 3611-3 et aux règlements pris pour leur application sont recherchées et constatées par des officiers et agents de police judiciaire, conformément au code de procédure pénale, ainsi que par les agents mentionnés à l'article L. 1421-1 du présent code.

« A cet effet, ces fonctionnaires et agents disposent des pouvoirs et prérogatives prévues aux articles L. 1421-2 et L. 1421-3.

« Ces agents peuvent, pour constater une infraction aux articles L. 3611-1 et L. 3611-3, exiger que le cessionnaire établisse la preuve de sa majorité par la production de tout document officiel muni d'une photographie. »

La présente loi sera exécutée comme loi de l'Etat.

Fait à Paris, le 1<sup>er</sup> juin 2021.

EMMANUEL MACRON

Par le Président de la République :

*Le Premier ministre,*  
JEAN CASTEX

*Le ministre de l'éducation nationale,  
de la jeunesse et des sports,*  
JEAN-MICHEL BLANQUER

*Le ministre de l'économie,  
des finances et de la relance,*  
BRUNO LE MAIRE

*Le ministre de l'intérieur,*  
GÉRALD DARMANIN

*Le ministre des outre-mer,*  
SÉBASTIEN LECORNU

*La ministre de la cohésion des territoires  
et des relations avec les collectivités territoriales,*  
JACQUELINE GOURAULT

*Le garde des sceaux,  
ministre de la justice,*  
ÉRIC DUPOND-MORETTI

## II. Annexe 2 : Proposition de loi n°1132 (25/04/23)



N° 1132

### ASSEMBLÉE NATIONALE

CONSTITUTION DU 4 OCTOBRE 1958

SEIZIÈME LÉGISLATURE

---

Enregistré à la Présidence de l'Assemblée nationale le 25 avril 2023.

## PROPOSITION DE LOI

*visant l'interdiction totale de la vente, de la détention et de la consommation du protoxyde d'azote pour les particuliers,*

(Renvoyée à la commission des affaires sociales, à défaut de constitution d'une commission spéciale dans les délais prévus par les articles 30 et 31 du Règlement.)

présentée par Mesdames et Messieurs

Fabien DI FILIPPO, Emmanuelle ANTHOINE, Thibault BAZIN, Valérie BAZIN-MALGRAS, Ian BOUCARD, Jean-Luc BOURGEOUX, Hubert BRIGAND, Dino CINIERI, Pierre CORDIER, Josiane CORNELOUP, Vincent DESCOEUR, Julien DIVE, Francis DUBOIS, Virginie DUBY-MULLER, Justine GRUET, Victor HABERT-DASSAULT, Michel HERBILLON, Patrick HETZEL, Philippe JUVIN, Alexandra MARTIN, Yannick NEUDER, Alexandre PORTIER, Vincent SEITLINGER, Michèle TABAROT, Jean-Pierre TAITTE, Isabelle VALENTIN, Stéphane VIRY,

députés.

## EXPOSÉ DES MOTIFS

MESDAMES, MESSIEURS,

L'usage récréatif de protoxyde d'azote, pratique particulièrement dangereuse pour la santé, augmente de façon préoccupante plusieurs régions d'Europe.

Cet usage représente « une préoccupation croissante », selon un rapport publié en novembre dernier par l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (OEDT), qui rappelle que si « les consommateurs ont généralement le sentiment que l'inhalation de protoxyde d'azote est sans danger, une consommation plus fréquente ou plus lourde du gaz augmente le risque de dommages graves, tels que des lésions du système nerveux ».

En effet, depuis plusieurs années, le protoxyde d'azote, habituellement utilisé dans le champ médical pour ses effets anesthésiants et analgésiants ou en cuisine pour les siphons à chantilly, est détourné de son usage par les jeunes qui l'utilisent comme gaz hilarant. Ce gaz connaît une popularité toujours plus importante en raison de sa disponibilité et de son faible prix.

Sa consommation constitue pourtant une pratique très dangereuse pour la santé, provoquant des effets indésirables immédiats et d'autres, à plus long terme. Les risques immédiats sont notamment l'asphyxie par manque d'oxygène, la perte de connaissance, la brûlure par le froid du gaz expulsé de la cartouche, la perte du réflexe de toux, l'altération des réflexes de déglutition, la désorientation ou encore le risque de chute. En cas de consommations répétées, des troubles graves peuvent survenir, engageant parfois le pronostic vital : complications cardiovasculaires avec notamment des troubles du rythme cardiaque, pertes de mémoire, hallucinations, troubles neurologiques, troubles moteurs, convulsions, détresse respiratoire pouvant provoquer la mort, troubles psychiques (addiction) et atteintes neurologiques pouvant être sévères, dont des paralysies persistantes.

Face à cette situation, plusieurs pays ont décidé de prendre des mesures fortes. Aux Pays-Bas, la possession et la vente de protoxyde d'azote sont interdites depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2023. Le gouvernement britannique a annoncé en mars l'interdiction du protoxyde d'azote, dénonçant des consommateurs qui « saccagent les espaces publics », mais aussi « prennent une drogue qui peut avoir un effet psychologique et neurologique et qui contribue à un comportement antisocial ». Le gouvernement veut notamment que les ventes de ces bonbonnes soient



« restreintes à des fins appropriées », c'est-à-dire comme additif alimentaire ou comme anesthésique en médecine.

En France, un texte a été adopté le 25 mai 2021 par le Parlement pour lutter contre l'usage détourné du protoxyde d'azote et protéger les jeunes de cette pratique à risque de plus en plus répandue. Leur vente est interdite aux mineurs et elle est totalement proscrite dans les débits de boisson et de tabac. Mais ce texte n'est pas assez protecteur. En effet, si les commerçants doivent désormais exiger une preuve de la majorité avant d'en vendre, la vente sur internet reste malheureusement possible, et bien que les sites de vente en ligne soient dans l'obligation de mentionner l'interdiction de vente aux mineurs, cette mesure ne permet pas de lutter efficacement contre l'achat et la consommation de ce gaz, car il n'y a pas de véritable contrôle de l'identité et de l'âge de l'acheteur. Dans les faits, la répression reste donc faible et le protoxyde s'achète toujours en grande quantité et à bas coût sur des sites de revente et via les réseaux sociaux.

La loi actuelle doit être renforcée en urgence pour lutter contre l'usage détourné du protoxyde d'azote. En effet, en France, le gaz hilarant est actuellement le troisième produit psychoactif le plus consommé par les adolescents. Le nombre d'intoxications recensées par les centres antipoison sont en hausse. 134 cas ont été signalés en 2020, contre 10 en 2017 et 46 en 2019, 254 signalements ont été effectués auprès des centres d'addictovigilance en 2020 contre 47 en 2019. Des chiffres corroborés par l'Association Française des Centres d'Addictovigilance dans un communiqué du 23 juin 2022, qui souligne que le nombre de cas de complications sanitaires graves liés à l'usage non médical du protoxyde d'azote a été multiplié par 10 depuis 2019. Le public concerné est jeune, avec des sujets âgés de 22 ans en moyenne, dont environ 1/10 sont mineurs. Dans la moitié des cas, les consommations sont quotidiennes et peuvent atteindre jusqu'à une dizaine de bouteilles par jour. En 2021, 5,5 % des élèves de classe de 3e disent avoir déjà consommé du protoxyde, les garçons deux fois plus souvent que les filles, selon l'enquête EnCLASS de l'Observatoire français des drogues et des tendances addictives (OFDT). 3 à 6 % des étudiants en consommeraient de façon occasionnelle ou régulière.

L'usage de protoxyde d'azote semble donc être devenu un enjeu sanitaire majeur, faisant courir un risque imminent d'accident grave, sinon de mort, à de jeunes consommateurs. Plus de 50 personnes seraient mortes en quelques années en France

De plus, plusieurs accidents de voiture survenus ces dernières années, dont certains mortels, impliquaient des personnes ayant inhalé du protoxyde d'azote. Des mesures urgentes et fortes doivent être prises pour renforcer la lutte contre la consommation récréative de ce gaz par les jeunes, afin de les protéger et de protéger l'ensemble de la société de ses effets profondément néfastes.

Afin de renforcer les restrictions existantes, la présente proposition de loi instaure les dispositions suivantes :

- Interdiction totale de la vente du protoxyde d'azote aux particuliers
- Instauration de circuits de vente réservés à des professionnels de la santé, aux professionnels de la cuisine et de la pâtisserie
- Pénalisation de la détention et de la consommation, pour que les forces de l'ordre puissent agir efficacement et pour provoquer un effet dissuasif plus important
- Inscription de ce produit sur la liste des stupéfiants et aggravation de la peine pour toute personne qui commettrait une infraction sous son effet

## PROPOSITION DE LOI

### Article 1<sup>er</sup>

- ① L'article L. 3611-3 du code de la santé publique est ainsi modifié :
- ② 1° Le premier alinéa est ainsi modifié :
- ③ a) La première phrase est ainsi modifiée :
- ④ – les mots « à un mineur » sont supprimés ;
- ⑤ – après le mot : « azote », sont insérés les mots « à tout particulier » ;
- ⑥ b) Les deux dernières phrases sont supprimées ;
- ⑦ 2° Le deuxième alinéa est ainsi rédigé :
- ⑧ « Cette interdiction est valable tant pour les sites de commerce électronique que pour tout autre commerce physique. »

### Article 2

- ① Après le deuxième alinéa de l'article L. 3611-3 du code de la santé publique, il est inséré un alinéa ainsi rédigé :
- ② « La vente en ligne ne peut avoir lieu qu'à destination des professionnels de la santé et des professionnels de la cuisine et de la pâtisserie, par le biais de circuits de vente spécifiques dont les modalités de fonctionnement sont fixées par décret. »

### Article 3

Le troisième alinéa de l'article L. 3611-3 du code de la santé publique est complété par les mots : « , mais aussi de détenir du protoxyde d'azote ou d'en consommer ».

### Article 4

- ① L'article L. 3611-3 du code de la santé publique est complété par un alinéa ainsi rédigé :
- ② « Le protoxyde d'azote est classé dans la liste des stupéfiants. Sa consommation constitue donc une circonstance aggravante en cas d'infraction. »

### III. Annexe 3 : Décret du 22 Juillet 2023

## Décrets, arrêtés, circulaires

### TEXTES GÉNÉRAUX

#### MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DE LA PRÉVENTION

**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**

NOR : SPRP2313272A

Le ministre de l'économie, des finances et de la souveraineté industrielle et numérique et le ministre de la santé et de la prévention,

Vu la directive (UE) 2015/1535 du Parlement européen et du Conseil du 9 septembre 2015 prévoyant une procédure d'information dans le domaine des réglementations techniques et des règles relatives aux services de la société de l'information, ensemble la notification n° 2022/76/F adressée à la Commission européenne le 8 février 2022 ;

Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 3611-1 et L. 3611-2,

Arrêtent :

**Art. 1<sup>er</sup>.** – I. – Pour l'application du présent arrêté, on entend par « particulier » : toute personne physique qui agit à des fins qui n'entrent pas dans le cadre de son activité commerciale, industrielle, artisanale, libérale ou agricole.

II. – Ces dispositions ne sont pas applicables à la vente finale réalisée auprès de professionnels du secteur alimentaire ou de la restauration, dont la qualité est attestée par la présentation d'un extrait K ou K *bis* de moins de 3 mois et la production d'une copie de la carte d'identité du représentant légal de l'établissement, ou la présentation d'un extrait D1 ou du numéro Siren.

**Art. 2.** – En application de l'article L. 3611-2 du code de la santé publique, il est fixé une quantité maximale autorisée de vente aux particuliers pour le produit suivant :

– protoxyde d'azote (ou oxyde nitreux, oxyde de diazote, monoxyde de diazote), formule chimique : N<sub>2</sub>O, n° CAS 10024-97-2.

**Art. 3.** – La vente aux particuliers du produit mentionné à l'article 2 du présent arrêté est limitée, par acte de vente :

- aux cartouches dont le poids individuel est égal ou inférieur à 8,6 grammes ;
- au sein d'un conditionnement (boîte) ne dépassant pas un total de 10 cartouches.

Ces conditions sont cumulatives. Aucun autre conditionnement de protoxyde d'azote ne peut être vendu ou distribué aux particuliers.

Les dispositions des deux précédents alinéas s'appliquent à toute vente réalisée sur le territoire français en point de vente physique ou en ligne.

**Art. 4.** – Le présent arrêté entre en vigueur le 1<sup>er</sup> janvier 2024.

**Art. 5.** – Le directeur général de la santé est chargé de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait le 19 juillet 2023.

*Le ministre de la santé  
et de la prévention,*  
FRANÇOIS BRAUN

*Le ministre de l'économie, des finances  
et de la souveraineté industrielle et numérique,*  
BRUNO LE MAIRE



## IV. Annexe 4 : Proposition de loi n°2127 (30/01/24)



N° 2127

# ASSEMBLÉE NATIONALE

CONSTITUTION DU 4 OCTOBRE 1958

SEIZIÈME LÉGISLATURE

---

Enregistré à la Présidence de l'Assemblée nationale le 30 janvier 2024.

## PROPOSITION DE LOI

*visant à restreindre la vente de protoxyde d'azote aux seuls professionnels et à renforcer les actions de prévention sur les consommations détournées.*

(Renvoyée à la commission des affaires sociales, à défaut de constitution d'une commission spéciale dans les délais prévus par les articles 30 et 31 du Règlement.)

présentée par

M. Idir BOUMERTIT, M. Gabriel AMARD, M. Laurent ALEXANDRE, Mme Ségolène AMIOT, Mme Farida AMRANI, M. Rodrigo ARENAS, Mme Clémentine AUTAIN, M. Christophe BEX, M. Carlos Martens BILONGO, M. Manuel BOMPARD, M. Louis BOYARD, M. Aymeric CARON, M. Sylvain CARRIÈRE, M. Florian CHAUCHE, Mme Sophia CHIKIROU, M. Hadrien CLOUET, M. Éric COQUEREL, M. Alexis CORBIÈRE, M. Jean-François COULOMME, Mme Catherine COUTURIER, M. Hendrik DAVI, M. Sébastien DELOGU, Mme Alma DUFOUR, Mme Karen ERODI, Mme Martine ETIENNE, M. Emmanuel FERNANDES, Mme Sylvie FERRER, Mme Caroline FIAT, M. Perceval GAILLARD, Mme Raquel GARRIDO, Mme Clémence GUETTÉ, M. David GUIRAUD, Mme Mathilde HIGNET, Mme Rachel KEKE, M. Andy KERBRAT, M. Bastien LACHAUD, M. Maxime LAISNEY, M. Arnaud LE GALL, M. Antoine LÉAUMENT, Mme Élise LÉBOUCHER, Mme Charlotte LEDUC, M. Jérôme LEGAVRE, Mme Sarah LEGRAIN, Mme Murielle LEPVRAUD, Mme Élisabeth MARTIN, Mme Pascale MARTIN, M. William MARTINET, M. Frédéric MATHIEU, M. Damien MAUDET, Mme Marianne MAXIMI, Mme Manon

MEUNIER, M. Jean-Philippe NILOR, Mme Danièle OBONO, Mme Nathalie OZIOL, Mme Mathilde PANOT, M. René PILATO, M. François PIQUEMAL, M. Thomas PORTES, M. Loïc PRUD'HOMME, M. Adrien QUATENNENS, M. Jean-Hugues RATENON, M. Sébastien ROME, M. François RUFFIN, M. Aurélien SAINTOUL, M. Michel SALA, Mme Danielle SIMONNET, Mme Ersilia SOUDAIS, Mme Anne STAMBACH-TERRENOIR, Mme Andrée TAURINYA, M. Matthias TAVEL, Mme Aurélie TROUVÉ, M. Paul VANNIER, M. Léo WALTER, M. Karim BEN CHEIKH, M. Mickaël BOULOUX, Mme Soumya BOUROUAHA, M. Philippe BRUN, M. Arthur DELAPORTE, M. Pierre DHARRÉVILLE, M. Inaki ECHANIZ, Mme Elsa FAUCILLON, M. Jérôme GUEDJ, Mme Chantal JOURDAN, M. Sébastien JUMEL, Mme Marietta KARAMANLI, Mme Fatiha KELOUA HACHI, Mme Julie LAERNOES, M. Gérard LESEUL, M. Frédéric MAILLOT, M. Stéphane PEU, Mme Christine PIRES BEAUNE, M. Jean-Claude RAUX, Mme Claudia ROUAUX, Mme Sandrine ROUSSEAU, Mme Isabelle SANTIAGO, M. Hervé SAULIGNAC, Mme Sabrina SEBAIHI, M. Aurélien TACHÉ, Mme Sophie TAILLÉ-POLIAN, Mme Mélanie THOMIN, Mme Cécile UNTERMAIER, M. Roger VICOT,

députés et députées.

## EXPOSÉ DES MOTIFS

MESDAMES, MESSIEURS,

La consommation récréative de protoxyde d'azote, est un phénomène devenu très répandu en France. Initialement, ce gaz est utilisé dans le domaine médical comme analgésique, mais aussi dans le domaine culinaire dans les cartouches pour siphon à chantilly. Depuis plusieurs années déjà, ce « gaz hilarant » séduit un nombre croissant d'adeptes, dont beaucoup de jeunes, en raison des sensations euphorisantes qu'il procure. Ce produit est facilement accessible à de très faibles coûts sur internet, ainsi que dans les commerces de proximité et les supermarchés. Bien qu'il soit légal, la loi n° 2021-695 du 1<sup>er</sup> juin 2021 interdit sa vente aux mineurs, et prévoit une réglementation visant à limiter les quantités de ventes autorisées.

Pourtant, la consommation de ce gaz est telle qu'il représente désormais la troisième substance la plus consommée par les jeunes, en dehors de l'alcool et du tabac, selon la préfecture de police de Paris.

Les risques pour la santé d'un tel usage sont de plus en plus connus. Ils comprennent des lésions allant des maux de tête à la mort par asphyxie. L'Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT) souligne que son utilisation prolongée et à des doses élevées peut avoir de graves conséquences pour la moelle osseuse et le système nerveux, entraînant des risques de troubles neurologiques, respiratoires et cardiovasculaires graves et définitifs. Le cas d'un patient consommateur régulier de protoxyde d'azote, atteint de tétraplégie, d'ataxie et d'incontinence, illustre les risques encourus. Par ailleurs, des cas de décès sont à déplorer, parmi lesquels ceux de deux hommes de 26 ans et 22 ans.

La recherche des effets liés à l'inhalation de protoxyde d'azote cause également des comportements à risque. Ainsi de nombreux jeunes n'hésitent pas à prendre le volant alors qu'ils sont sous l'emprise de cette substance qui altère considérablement le temps de réaction.

Cela devient une cause de plus en plus fréquente d'accidents de la route graves, voire fatals.

L'ancien chef des urgences du Centre hospitalier régional universitaire (CHRU) de Lille et du Samu 59, M. Patrick Goldstein, affirme qu'inhaler du « protoxyde d'azote avec des stimulants, quels qu'ils soient, voire même avec des boissons énergisantes à partir de taurine, peut entraîner des troubles de rythme qui peuvent être délétères ».

Bien que ses dangers soient réels et de plus en plus documentés, la réalité est que ce produit jouit d'une réputation de gaz non-addictif. Des consommateurs interrogés vantent en ce sens une drogue « légale », « bon marché » et ayant une nocivité « négligeable ».

Aujourd'hui, une évolution de la sociologie des consommateurs, des lieux, fréquences et contextes des prises est constatée. Entre 2020 et 2021, on observe par exemple une multiplication par trois du nombre de cas graves signalés auprès des centres d'addictologie, avec une complication neurologique dans 80 % des cas. On observe également une évolution de la consommation ; le caractère quotidien est rapporté dans 47 % des cas, soit une augmentation de 13 points en un an.

Drogue d'étudiants et de jeunes adultes avec une moyenne d'âge de consommation de 22 ans, elle est également celle des adolescents de 12-16 ans qui expérimentent pour la première fois des psychotropes.

La massification de l'usage de ce gaz se mesure au travers de l'importation, du stockage et de la revente d'importantes quantités, contribuant à une véritable banalisation du produit. Plusieurs opérations de saisies d'importantes quantités de protoxyde d'azote illustrent ce phénomène.

Ce phénomène est également visible dans le nord de l'Europe. En Angleterre, ont été référencés plus de 56 décès de personnes entre 2001 et 2020 suite à l'utilisation du protoxyde d'azote. Au début de l'année 2023, le gouvernement britannique a alors adopté une législation stricte interdisant la détention et la consommation du produit à des fins récréatives. Aux Pays-Bas, l'usage récréatif du protoxyde d'azote est également interdit depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2023.

Ce fléau pose aussi un problème environnemental puisque les voies publiques sont jonchées de capsules et bonbonnes de protoxyde d'azote. L'incapacité des centres de déchets industriels à recycler les récipients contenant encore du gaz, pose des problèmes de sécurité pour les personnels et entraîne l'arrêt des machines, induisant d'importantes pertes financières.

Face à cette situation alarmante, une réponse à la hauteur de la menace sur la santé publique doit être apportée. Il ne s'agit pas de mettre en œuvre une politique de répression ou d'interdiction totale d'un produit d'usage culinaire et médical dont l'usage reste indispensable. Mais il convient de

protéger les consommateurs alors que les dangers de ce produit restent mal connus.

Au-delà de l'encadrement de la quantité de vente, il convient de légiférer sur l'accessibilité même du produit en interdisant la vente aux particuliers, dans les commerces physiques et en ligne. La vente doit être réservée aux professionnels de la cuisine et du médical. Cette proposition de loi prévoit également un axe majeur de prévention sous l'égide de la MILDECA (Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives, placée sous l'autorité du Premier ministre). Ainsi la réalisation d'un état des lieux précis de cette menace orienterait la mise en œuvre d'une campagne de prévention, coordonnée avec l'ARS, et les acteurs de terrain au plus près des publics cibles.

L'**article 1<sup>er</sup>** vise l'interdiction de la vente du protoxyde d'azote pour les particuliers auprès des magasins de commerce physiques et en ligne. Les professionnels pourront se procurer ce produit par le biais de circuits de vente spécifiques. L'objectif de cette mesure est de restreindre l'accessibilité du produit afin d'en limiter l'usage détourné, et ainsi de préserver la population des risques induits sur la santé.

L'**article 2** tend à coordonner les actions de la Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives et des Agences régionales de santé, afin d'établir un état des lieux de la consommation de l'usage détourné du protoxyde d'azote, de diffuser régulièrement des rapports, et de mener des actions de prévention adaptées. Il vise aussi à établir une coordination des actions de prévention adaptées aux populations jeunes, en partenariat avec les établissements scolaires, et les acteurs de l'éducation populaire, de la jeunesse et du médicosocial.

L'**article 3** élargit la coordination de l'action de prévention menée dans les établissements scolaires, conformément à l'article L 312-18 du code de l'éducation, en la portant également sur les produits de consommation courante détournés à des fins psychoactives.

L'**article 4** appelle à un rapport d'évaluation de la présente loi par le gouvernement permettant de dresser un état des lieux de la consommation au niveau national, et de présenter les actions de prévention déployées sur le territoire.



## PROPOSITION DE LOI

### Article 1<sup>er</sup>

- ① Les trois premiers alinéas de l'article L. 3611-3 du code de la santé publique sont ainsi rédigés :
- ② « Il est interdit de vendre ou d'offrir du protoxyde d'azote à tout particulier, quel qu'en soit le conditionnement.
- ③ « Cette interdiction est valable dans l'ensemble des lieux publics, commerces et en ligne.
- ④ « La vente de ce composé chimique est réservée aux professionnels du secteur de la santé et de la restauration, par le biais de circuits de distribution exclusifs précisés par décret. »

### Article 2

- ① La mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives assure, avec les agences régionales de santé, une veille sanitaire relative à l'évolution de la consommation du protoxyde d'azote.
- ② Cette veille sanitaire donne lieu à la diffusion régulière de rapports d'information ainsi que de propositions d'actions de prévention adaptées aux populations de chaque territoire.
- ③ Les actions de prévention en matière de consommation de protoxyde d'azote sont pilotées par la mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives, en partenariat avec les établissements scolaires, conformément à l'article L. 312-18 du code de l'éducation, ainsi qu'avec les partenaires des secteurs de l'éducation populaire, de la jeunesse et du secteur médicosocial.

### Article 3

- ① L'article L. 312-18 du code de l'éducation est ainsi modifié :
- ② 1° À la première phrase, après le mot : « cannabis », sont introduits les mots : « et les usages détournés de produits de consommation courante ayant des effets psychoactifs » ;

- ③ 2° Est ajoutée une phrase ainsi rédigée : « Cette information et ces actions sont réalisées en lien avec les ministères chargés de la lutte contre les drogues et les conduites addictives. »

#### **Article 4**

Le Gouvernement remet au Parlement, dans un délai de douze mois à compter de la promulgation de la présente loi, un rapport d'évaluation sur l'application de la présente loi, permettant de dresser un état des lieux de la consommation au niveau national, et de présenter les actions de prévention déployées sur le territoire. Ce rapport évalue les effets réels de la restriction de la vente sur la consommation de ce produit, en s'attachant à développer une approche pluridisciplinaire de l'analyse de la consommation du protoxyde d'azote par la population et ses conséquences sur les politiques publiques sanitaires et éducatives.

## V. Annexe 5 : Extrait des questions du questionnaire (version mobile)

wooclap

**Vous êtes :**

Pharmacien(ne)

Préparateur(trice)

Etudiant(e) en Pharmacie

Apprenti(e) Préparateur

wooclap

**Votre région :**

Auvergne-Rhône-Alpes

Bourgogne-Franche-Comté

Bretagne

Centre-Val de Loire

Corse

Grand Est

Guadeloupe

wooclap

**Votre âge :**

18-25 ans

26-35 ans

36-49 ans

50-60 ans

Plus de 60 ans

wooclap

**Votre pharmacie se situe sur une commune comptant :**

Moins de 2 000 habitants

Entre 2 000 et 5 000 habitants

Entre 5 000 et 20 000 habitants

Entre 20 000 et 50 000 habitants

Plus de 50 000 habitants

Parmi les effets suivants, quels sont ceux qui relèvent de la consommation aiguë ou chronique de protoxyde d'azote ?

Thromboses

Faites votre choix

Nausées/vomissements

Faites votre choix

Selon vous, par quels moyens peut-il être consommé en usage récréatif ?

Vous pouvez sélectionner plusieurs réponses

Cartouche + ballon


Seringue




wooclap

**Avez-vous déjà vu cela ? (Cliquez sur les images que vous avez déjà vu)**

Vous pouvez sélectionner plusieurs réponses



Cartouche



Bonbonne

<
Valider
>

wooclap

**Avez vous remarqué une augmentation de la demande en vitamine B12 de la part des patients ? (automédication)**

Oui

Non

<
Valider
>

wooclap

**Avez vous remarqué une augmentation des prescriptions de vitamines B12 ?**

Oui

Non

<
Valider
>

wooclap

**Quelle est la prise en charge de l'intoxication ?**

Vous pouvez sélectionner plusieurs réponses

Sevrage complet en protoxyde d'azote

Naltrexone

Rééducation fonctionnelle adaptée

Supplémentation en vitamine B12

<
Valider
>

wooclap

**Pensez vous qu'il soit nécessaire d'intégrer cette thématique dans le cursus universitaire ou post-universitaire ?**

Oui

Non

<
Valider
>

wooclap

**Avez vous déjà discuté de la consommation de protoxyde d'azote avec un patient ?**

Oui

Non

<
Valider
>

## VI. Annexe 6 : Brochure de l'ARS de la campagne de prévention 2023



ARS  
Agence Régionale de Santé  
Hauts-de-France



RÉPUBLIQUE  
FRANÇAISE  
Liberté  
Égalité  
Fraternité



LE PROTO,  
C'EST TROP  
RISQUÉ D'EN  
RIRE.

LE PROTOXYDE D'AZOTE PRÉSENTE  
DES RISQUES MAJEURS POUR LA SANTÉ  
ET LA VIE SOCIALE

**MAIS CE N'EST PAS RISQUÉ D'EN PARLER**

Vous souhaitez être accompagné(e) sur votre consommation ?  
Ou parler de la consommation d'un proche, d'un enfant ?

**EN LIGNE**

Des ressources à lire en ligne pour faire le point sur  
sa consommation à retrouver sur [drogues-info-service.fr](https://drogues-info-service.fr)



**PAR TÉLÉPHONE**

**DROGUES-INFO-SERVICE.FR**  
707 av. de St. Hippolyte - 59000 Lille - France  
**0 800 23 13 13**

Un numéro de téléphone ouvert de 8h à 2h, 7 jours sur 7.

Votre appel est anonyme et gratuit. Que vous soyez concerné(e) directement  
ou indirectement par une consommation de drogues, vous y trouverez :

- Des professionnels formés aux problèmes d'usage et de dépendance
- Une écoute sans jugement et confidentielle
- Des informations précises, une aide personnalisée
- Des orientations adaptées à votre situation

**EN PHYSIQUE**

Au sein des **Consultations Jeunes Consommateurs (CJC)** ou bien dans les  
**Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA).**

Des lieux gratuits et confidentiels pour accueillir des jeunes en questionnement  
sur leur consommation, ainsi que leur entourage. Les jeunes peuvent s'y rendre  
seuls ou accompagnés de leur parent ou d'un proche. Les parents peuvent  
également être reçus avec ou sans le jeune concerné.

Retrouver la liste des lieux d'accueil :



Hauts-de-France

Pour en savoir plus, rendez-vous sur  
[parlons-proto.fr](https://parlons-proto.fr)

TWA|Corporate - eGettyimages

# LES DANGERS DE L'USAGE DETOURNÉ DU PROTOXYDE D'AZOTE

Chutes, traumatismes, brûlures, asphyxie, paralysie, mais aussi isolement, dépendance : les usages détournés du protoxyde d'azote présentent des risques majeurs pour la santé.

Le gaz hilarant est une substance consommée et expérimentée par de nombreux jeunes, dans un contexte festif mais aussi de manière individuelle. Prise de collègues, lycéens et étudiants, elle n'est pourtant pas sans risques. Le nombre de cas graves liés au mésusage ne cesse de croître depuis quelques années.

Pourquoi le protoxyde d'azote séduit-il autant les jeunes ?

## LA RECHERCHE D'UN EFFET EUPHORISANT

La prise de protoxyde d'azote conduit, pendant quelques minutes, à des rires incontrôlés, une sensation d'ébriété, un état de flottement, ou encore des distorsions auditives ou visuelles. Les effets sont intenses pendant un court instant.

## SON ASPECT RÉCRÉATIF ET FESTIF

Le protoxyde d'azote peut être perçu comme une drogue dite "sociale" car elle est souvent consommée en groupe, entre amis ou en soirée.

## SON PRIX PEU ÉLEVÉ ET SA FACILITÉ D'ACCÈS

Les capsules ou bonbonnes de protoxyde d'azote restent relativement abordables. Bien que la vente de protoxyde d'azote soit interdite aux mineurs, il est assez facile pour les jeunes de s'en procurer.

## UNE SUBSTANCE PERÇUE COMME INOFFENSIVE

Ses effets immédiats étant limités dans le temps, beaucoup pensent que le protoxyde d'azote n'est pas dangereux pour la santé, en comparaison avec d'autres drogues existantes.

Et pourtant, sa consommation peut engendrer des effets plus ou moins graves sur la santé des individus, dont certains peuvent être irréversibles.

# LE PROTO, C'EST TROP RISQUÉ D'EN RIRE

Le protoxyde d'azote est une substance addictive pouvant engendrer une dépendance avec des symptômes plus ou moins graves, que la consommation soit occasionnelle ou fréquente.

## Concrètement, quels sont les risques ?

### SIGNES NEUROLOGIQUES

- Trouble de la sensibilité type fourmillements ou sensation de brûlures au toucher
- Perte de sensibilité
- Troubles de la marche
- Troubles cognitifs (trouble de la mémoire, du langage, de l'attention, de la perception du monde extérieur)
- Maux de tête
- Malaise
- Vertiges, trouble de l'équilibre

### SIGNES ET PATHOLOGIES CARDIOVASCULAIRES

- Caillot sanguin qui se forme dans une veine (thrombose veineuse)
- Obstruction d'une artère des poumons (embolie pulmonaire)
- Accident vasculaire cérébral (AVC)
- Douleurs thoraciques
- Troubles du rythme cardiaque

### TRAUMATISMES & CHUTES

- Accidents de la voie publique et de la route
- Brûlures occasionnées par le gaz très froid

### MANIFESTATIONS PSYCHIATRIQUES

- Agitation, agressivité
- Hallucinations visuelles/auditives, délire paranoïaque
- Angoisse, anxiété, attaque de panique
- Tristesse, irritabilité, idées suicidaires
- Confusion, amnésie (perte de mémoire)
- Insomnie, trouble des cycles jours et nuits

### LES RISQUES POUR LES AUTRES

Le protoxyde d'azote impacte aussi la vie des autres et la société :

- Accidents de la route : perte de contrôle du véhicule pouvant mettre en danger la vie d'autrui.
- Pollution des sols due aux capsules vides laissées sur la voie publique.

Université de Lille  
UFR3S-Pharmacie  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2023/2024

**Nom :** LEDUC

**Prénom :** Clémence

**Titre de la thèse :** Rôle du pharmacien d'officine dans la prévention et le suivi des intoxications chroniques au protoxyde d'azote

**Mots-clés :** Protoxyde d'azote, Pharmacien d'officine, prévention, suivi

---

**Résumé :**

Le protoxyde d'azote, également appelé « proto » ou « gaz hilarant » est utilisé dans le domaine médical, lors d'interventions chirurgicales, dans le domaine industriel tel que dans l'agro-alimentaire puis dans le milieu automobile. Aujourd'hui, il est détourné pour un usage récréatif pour ses propriétés euphorisantes, de désinhibition et de bien-être. Facilement accessible et légal, il est de plus en plus consommé dans le monde entier. Des conséquences de plus en plus graves et fréquentes sont observées. Aujourd'hui, une prise en charge pluridisciplinaire des patients existe avec l'aide de neurologues, addictologues, biologistes...

L'objectif de ce travail est de faire un état des lieux des connaissances des professionnels de santé en officine et réaliser un document qui permettrait d'informer ces professionnels de santé et mieux accompagner le patient dans la prévention ou la prise en charge de cette intoxication. Quel est la place et le rôle du pharmacien d'officine dans la prévention et le suivi des intoxications chroniques au protoxyde d'azote ?

Pour cela, une étude épidémiologique a été réalisée par le biais d'un questionnaire diffusé nationalement auprès des pharmaciens d'officines. Nous avons interrogé les professionnels de santé en officine sur les modes de consommation du protoxyde d'azote, ses conséquences, ainsi que la prise en charge de l'intoxication au protoxyde d'azote. Nous avons également demandé s'ils ont observé une augmentation des prescriptions ou de l'automédication en vitamine B12.

Cette étude a montré que le phénomène du protoxyde d'azote est connu des professions de santé en officine mais qu'il existe un manque de connaissance quant à ses conséquences et sa prise en charge. Elle a également mis en évidence une augmentation des prescriptions de vitamine B12 ainsi que de son automédication. Ainsi, les remarques des répondants ont montré une circulation de fausses ordonnances. Les pharmaciens souhaitent plus d'informations voire des formations lors du cursus universitaire ou post universitaire.

En effet, le pharmacien d'officine a un rôle majeur dans le repérage et la prévention auprès des jeunes, étant le premier acteur du parcours de soin des patients.

---

**Membres du jury :**

**Président :** BROUSSEAU Thierry, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, chef de pôle Biologie Pathologie Génétique du CHU de Lille

**Directeur, conseiller de thèse :** GRZYCH Guillaume, Maître des Conférences – Praticien Hospitalier au CHU de Lille

**Assesseur(s) :**

TEMPREMANT Grégory, Pharmacien et président de l'URPS Pharmacien Hauts de France

TARD Céline, Neurologue au CHU de Lille