Usage et mésusage du protoxyde d'azote

Adrien Jean

▶ **To cite this version:**

Adrien Jean. Usage et mésusage du protoxyde d'azote. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-03777703

HAL Id: dumas-03777703
https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03777703

Submitted on 15 Sep 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux
UFR Pharmacie

Année 2022 Thèse n°57

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 24/05/2022 à Bordeaux par

ADRIEN JEAN

Né le 1er Mars 1993 à Orléans

USAGE ET MESUSAGE DU PROTOXYDE D'AZOTE

Directeur de thèse

Monsieur le Docteur Arnaud COURTOIS

Enseignant responsable de filière

Madame le Professeur Marine AULOIS-GRIOT

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Jean GUILLON, Président

Monsieur le Docteur Arnaud COURTOIS, Juge

Monsieur le Docteur Éric REUMAUX, Juge

Remerciements

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Jean GUILLON, Président du jury

Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider le jury de ma thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

Monsieur Arnaud COURTOIS, Directeur de thèse

Merci de m'avoir fait le privilège de diriger ce travail et pour l'intérêt que vous avez porté à mon sujet, pour votre disponibilité, votre patience, votre sympathie, ainsi que pour vos nombreux enseignements tout au long de mon cursus, desquels je garde un excellent souvenir.

Soyez assuré, Monsieur, de mon profond respect et de ma plus haute reconnaissance.

Monsieur Eric REUMAUX, Membre du Jury
Docteur en pharmacie et pharmacien d'officine

Tu m'as accueilli durant six mois au sein de ton officine au cours de mon stage de fin d'étude me conférant conseils avisés, patience et confiance ce dont je te suis pleinement reconnaissant. Tu m'as donné ma première expérience en tant que Pharmacien remplaçant et permis de m'épanouir dans cette profession que tu exerces avec passion. Ta gentillesse et ta simplicité m'ont toujours touché et c'est sans surprise que nous avons partagé divers moments mémorables de « formations » ou encore au « Petit Québec » sans pouvoir tous les nommer.
Merci, mon ami, d'avoir accepté de faire partie de mon jury et d'avoir pris le temps de relire mon travail. Je t'exprime mes plus sincères reconnaissances.

A ma famille,

Ma mère, Catherine DEZES, et mon père, Philippe JEAN, sans qui tout ceci aurait été possible. Merci d'avoir toujours cru en moi et pour votre soutien sans faille durant ces nombreuses années. Merci pour tout l'amour et le dévouement dont vous avez toujours fait preuve. Vous avez toujours été là pour moi, vous avez fait des choix qui m'ont permis d'en arriver là et vous avez, de par ce que vous m'avez transmis et inculqué, une place primordiale dans le choix et la réalisation de mes études mais aussi dans ce que je suis devenu ; c'est pour tout ceci que je veux vous dédier cet accomplissement.

Mes frères, Benoit et Cyril, qui m'ont vu me construire et grandir avec eux mais aussi grâce à eux. Vous avez été présent chaque jour lors des premières années en tentant de ne pas me déranger durant mes révisions, puis chaque dimanche soir pour me faire retrouver notre esprit de famille afin de prendre du recul par rapport à mes études, me permettant de me ressourcer. Vous m'avez toujours compris et encourager, vous êtes mes frères et pour ceci je partage cette réussite avec vous deux car vous possédez les clefs d'une partie de celle-ci.

A mes amis,

Anthony, Alan, Maylis et Anahide qui, à jamais, seront ceux qui m'ont donné la motivation de travailler lors de nos longs mois de révisions à la BU mais aussi et surtout ceux qui m'ont donné le sourire, la joie et le recul dont j'avais besoin pour réussir ce concours. Durant ces premières années de PACES, une amitié intense s'est créée entre nous ponctuée par moments inoubliables qui resteront à coups sûr parmi mes plus beaux souvenirs.

Une attention toute particulière pour Anthony qui, avec les années, est devenu et restera comme un frère pour moi. Merci pour ta bienveillance, ton soutient sans faille et ton amitié ; merci d'être toujours là pour moi et pour tous les souvenirs indélébiles que l'on a ensemble. Tout ne peut être dit ici mais je n'aurais pu avoir meilleur ami pour pareils épreuves.

A mes camarades de promotion Pierre, Romain, Harold, Sacha, Clément, Marin, Julie, Margot, Charlotte, Charlène, Célia et tous les autres pour les pour tous les bons moments passés à vos côtés comprenant nombres de soirées et d'évènements tous plus fous les uns que les autres avec des souvenirs incroyables à la clef.

Une mention spéciale à Pierre avec qui j'ai vécu certains des moments les plus intenses de ma vie notamment lors de notre année de redoublement et lors des années qui suivirent. Quel plaisir d'avoir découvert l'Asie ensemble durant des mois, d'avoir tant discuté, d'avoir tant profité et d'avoir tant partagé durant ces années. Les expériences et moments que nous avons vécues ensemble resteront gravées à jamais et je n'oublierais pas que notre soutien mutuel lors de ces années nous a poussé à donner le meilleur de nous-même.

Merci à tous les gens qui m'ont permis de réaliser ce travail et ces études ; merci à ceux qui m'ont toujours soutenu, dans les bons moments comme dans les moments difficiles, et merci surtout pour toutes ces belles années de Pharmacie, toutes ces incroyables aventures et moments de vie vécus qui feront toujours partie intégrante de ce que je suis.

Table des tableaux

Tableau 1 : Tableau des propriétés physico-chimiques (source : INRS)..... 20
Tableau 2 : Tableau comparatif usage médical et non-médical du protoxyde d'azote (ANSES : synthèse rapport d'expertise addictovigilance 2018-2019)..... 31
Tableau 3 : Lieux de consommation du protoxyde d'azote (source : Sicap)..... 53
Tableau 4 : Détails des symptômes neurologiques et neuromusculaire (source : Sicap)..... 71
Tableau 5 : Définition des symptômes neurologiques et neuromusculaires (source : CCTV 2011) 72
Tableau 6: Description des classes de symptômes et signes cliniques associés à la consommation de protoxyde d'azote et rapportés aux CAP (source : 2019-SA-0216 Protoxyde d'azote) 79
Tableau 7 : Critère DSM-5 traduit par Addictauvergne (source : Addictauvergne.fr) 81

Table des illustrations

Figure 1 : Frise chronologique mentionnant les dates clefs du protoxyde d'azote 13
Figure 2 : Affiche du XIXe siècle annonçant une séance de gaz hilarant, dans laquelle le protoxyde d'azote est utilisé (source : BBC) 15
Figure 3 : Formule chimique du Protoxyde d'azote (source : encyclopédia.airliquide.com) 16
Figure 4 : structure en 3D de la molécule de protoxyde d'azote (source : encyclopédia.airliquide.com).. 17
Figure 5 : kit d'inhalation de protoxyde d'azote (source : OMEDIT) 26
Figure 6 : mélangeur de gaz analgésique portatif (source : medicalexpo.fr) 27
Figure 7 : action analgésique du protoxyde d'azote 33
Figure 8 : Action sur la sous-unité alpha du récepteur GABA par le protoxyde d'azote 35
Figure 9 : mécanisme d'action du protoxyde d'azote sur l'inhibition de la méthylcobalamine 12 36
Figure 10 : Bouteilles et porte bouteille Entonox (source : formation MEOPA CHU Nantes) 42
Figure 11 : bouteille de protoxyde d'azote médicinal (source : www.pangas.ch) 42
Figure 12 : cartouche de 8g pour siphon à chantilly (source : www.amazon.fr) 43
Figure 13 : cartouche de 615g contenant l'équivalent de 84 cartouches normales (source :www.cream-deluxe.com) 43
Figure 14 : composition d'une bouteille de gaz médicaux (source : OMEDIT) 44
Figure 15 : bouteille Takeo avec robinet manodétendeur intégré et système d'affichage digital intelligent pour visualiser à tout moment l'autonomie restante (source : www.airliquidehealthcare.fr) 45
Figure 16 : Bouteille Présence avec robinet manodétendeur intégré (source : www.airliquidhealthcare.fr) 46
Figure 17 : Cadre de bouteille pour protoxyde d'azote médicinal (source : www.pangas.com) 46
Figure 18 : Cartouche de protoxyde d'azote pur (source : lefigarro.fr) 47
Figure 19 : Cartouche de protoxyde d'azote dans un "cracker" (source : openminded.com) 51
Figure 20 : Cartouche de protoxyde d'azote mis en place dans un "cracker" accompagné d'un ballon de baudruche (source : Alcohol and drug foundation 2019) 52
Figure 21 : Répartition par âge et par sexe des cas d'exposition rapportés au CAP entre le 01/01/2017 et le 31/12/2019 (source : Sicap) 54
Figure 22 : Produits consommés dans des cas d'exposition au protoxyde d'azote rapportés aux CAP entre 2017 et 2019 (source : rapport ANSES) 55

Figure 23 : consommation récréative de protoxyde d'azote au cours des 12 derniers mois comparée au cinq années précédentes (source : Global Drug Survey) 59
Figure 24 : Répartition régionale des cas d'exposition au protoxyde d'azote rapportés aux CAP (source : Sicap) 61
Figure 25 : Répartition départementales des cas d'exposition au protoxyde d'azote rapportés aux CAP (source : Sicap) 61
Figure 26 : schéma de l'inactivation de la vitamine B12 sous forme de méthycobalamine (source : Recreational nitrous oxide use : prévalence and risks. 2015)..... 64
Figure 27 : schéma de l'inactivation de la vitamine B12 sous forme d'adénosylcobalamine (source : Recreational nitrous oxide use : prévalence and risks. 2015)..... 65
Figure 28 : Représentation schématique des voies métaboliques inhibés par le protoxyde d'azote (source : revue francophone des laboratoire n°535)..... 66
Figure 29 : Pourcentage de personnes, parmi les 59 exposées, ayant présenté au moins un symptôme de la classe (source : Sicap) 70

Table des matières

1. Généralités sur le protoxyde d'azote 13

1.1. Contexte historique 13

1.2. Propriétés physicochimiques 16

1.2.1. Classification 18

1.2.2. Synthèse 19

1.2.3. Propriétés physiques 20

1.2.4. Propriétés chimiques 21

1.3. Différents usages 22

1.3.1. Utilisation médicale (en médecine moderne) 22

1.3.1.1. Anesthésie générale 22

1.3.1.2. Obstétrique 23

1.3.1.3. Gestion de la douleur : analgésie 24

1.3.2. Instauration (modalité de prescription) 24

1.3.2.1. Administration 25

1.3.2.2. Posologie 29

1.3.3. Usage non-médicale (industriel) 30

1.4. Principe thérapeutique 32

1.4.1. Mécanisme d'action 32

1.4.2. Pharmacologie : propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques 37

1.4.2.1. Pharmacocinétique 37

1.4.2.2. Propriétés pharmacodynamiques 38

1.4.3. Effets secondaires 39

1.5. Conditionnement 42

1.5.1. Spécialités existantes 42

1.5.2. Conservation (stockage) 44

1.5.3. Etiquetage 47

2. Mésusage du protoxyde d'azote 49

2.1. Propagation du mésusage 50

2.1.1. Présence dans le milieu médical 50

2.1.2. Présence dans le domaine public 51
2.1.3. Populations exposées et profils à risques 53
2.1.4. Législation 56
2.2. Epidémiologie de l'usage récréatif du protoxyde d'azote 58
2.2.1. Dans le monde 58
2.2.2. En France 60
2.3. Risques dus aux mésusages chroniques et aigus du protoxyde d'azote (toxicologie) 63
2.3.1. Carence en Vitamine B12 63
2.3.2. Risques dus au mésusage aigu 67
2.3.3. Risques dus au mésusage chronique 69
2.3.3.1. Neurologiques et neuromusculaires 70
2.3.3.2. Psychiatriques 73
2.3.3.3. Hématologiques 74
2.3.3.4. Cardio-vasculaires 75
2.3.3.5. Autres risques 76
2.3.4. Addiction 80
3. Discussion (analyse du mésusage) 83
3.1. Le suivi de ce mésusage en France (par l'addictovigilance, les CEIP et les CAP) 83
3.2. Impact sur la santé publique 85
3.3. Les nouvelles mesures prises pour lutter contre le mésusage du protoxyde d'azote : Loi n°2021-695 87
3.4. Connaissance et prévention des professionnels de santé ainsi que de la population 90
3.4.1. Prévention et connaissance des professionnels de santé 90
3.4.2. Prévention et connaissance des populations à risques 92
3.5. Ressources et outils sur le mésusage du protoxyde d'azote 95
3.6. Rôle du pharmacien – Prise en charge à l'officine 97
4. Conclusion 100
5. Annexes 103

Introduction

Le protoxyde d'azote, connu également sous le nom de « gaz hilarant » ou encore « proto », de formule N_2O, est un gaz synthétisé pour la première fois en 1772 par Joseph PRIESTLY. C'est un gaz médical utilisé de longue date en médecine via un mélange équimolaire avec de l'oxygène pour ses propriétés anesthésiques et analgésiques mais aussi en industrie alimentaire comme gaz propulseur d'aérosol ou dans des cartouches pour crème chantilly. Pour autant, le protoxyde d'azote a été utilisé à des fins récréatives de par ses propriétés euphorisantes au début du XVIIIème siècle, bien avant que son potentiel médical ne soit mis en évidence.

De nombreux produits, normalement réservés à l'usage médical, sont utilisés hors de leur contexte thérapeutique et de façon illicite, associés ou non à d'autres stupéfiants. Ainsi, le protoxyde d'azote fait l'objet d'un mésusage de par son inhalation récréative qui semble se répandre en France, comme c'est déjà le cas depuis plus de vingt ans en Angleterre ou aux Etats-Unis, chez les adolescents et les jeunes adultes. Le mésusage est une utilisation hors indication et non conforme aux recommandations du résumé des caractéristiques du produit. Le protoxyde d'azote est donc depuis sa découverte, de par sa rapidité et sa réversibilité d'action mais aussi de par sa facilité d'accès et son effet euphorisant, une substance à très fort potentiel d'utilisation détournée et donc de mésusage.

Durant de nombreuses années le mésusage du protoxyde d'azote était cantonné aux « rave-party » ou autres fêtes clandestines mais depuis quelques années cette utilisation récréative se démocratise de par les cartouches de gaz pur facilement accessibles et touche un public de plus en plus large notamment les jeunes. Ce mésusage croissant est un sujet de plus en plus relayé dans la presse grand public (télévision, presse écrite, réseaux sociaux …) et au niveau politique ce qui témoigne d'une prévalence d'usage accrue, confirmée par plusieurs données épidémiologiques en France ; notamment celle des Centres Anti-poisons et des Centres d'Evaluation et d'information sur la pharmacodépendance. De plus, de nombreuses études parues dans la littérature scientifique font état d'effets indésirables graves liées à la consommation récréative du protoxyde d'azote.

Ces différents constats nous amènent à nous poser les questions suivantes :

- Le mésusage du protoxyde d'azote peut-il nuire gravement à la santé des consommateurs récréatifs ?
- Quelles actions peuvent/doivent être menées en France, auprès des professionnels de santé et des consommateurs, dans le but de prendre conscience de la non innocuité de ce gaz lors de son mésusage ?

Pour ce faire nous aborderons dans un premier temps l'histoire du protoxyde d'azote, ses propriétés, ses usages et ses mécanismes d'action afin d'en connaitre sa nature. De plus, nous ferons un état des lieux des différentes formes sous lesquelles ce gaz est disponible.

Nous traiterons dans un deuxième temps le mésusage du protoxyde d'azote en faisant un état des lieux de son épidémiologie dans le monde ainsi qu'en France avant d'explorer ses effets indésirables et son potentiel addictif.

Enfin, nous nous attèlerons à démontrer la nécessité d'informer les consommateurs et les professionnels de santé au sujet du mésusage du protoxyde d'azote ; tout en proposant de nombreux supports permettant de communiquer et de diffuser à un large public les informations essentielles afin d'éduquer et de protéger les possibles consommateurs récréatifs de protoxyde d'azote.

1. Généralités sur le protoxyde d'azote

1.1. Contexte historique

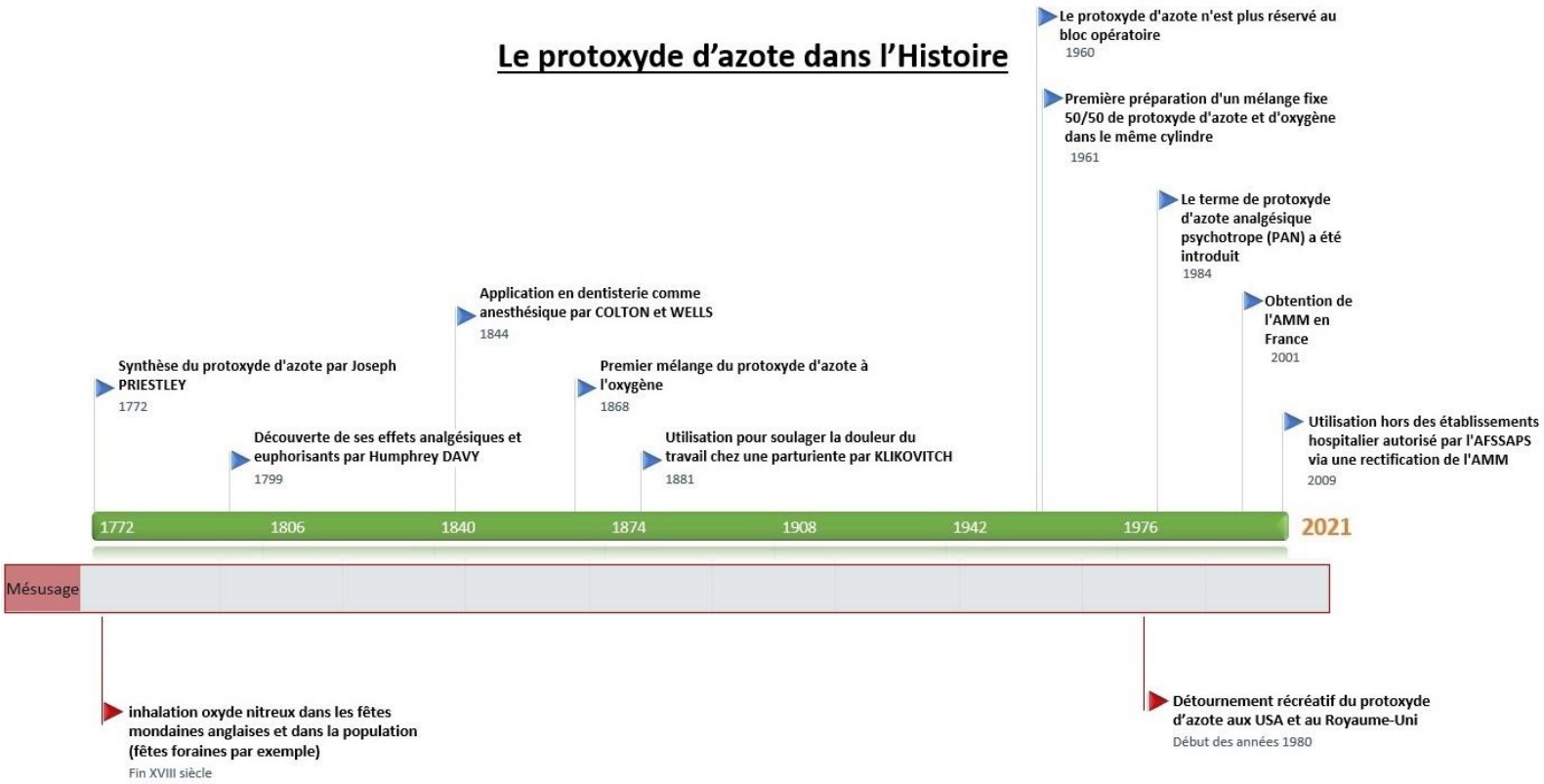


Figure 1 : Frise chronologique mentionnant les dates clefs du protoxyde d'azote

Le protoxyde d'azote a été synthétisé pour la première fois en 1772 par un chimiste anglais du nom de Joseph PRESTLEY qui le décrira dans son ouvrage « Experiments and Observations on Different Kinds of Air » [1]. Cette description chimique sera suivie, deux décennies plus tard, de la découverte de ses propriétés analgésiques et euphorisantes par Humphrey DAVY en 1799. A partir de son expérience personnelle lors d'une rage dentaire accompagnée de migraine, il va être le premier à utiliser le terme de « gaz hilarant » et va ainsi promouvoir le protoxyde d'azote au cours de démonstrations publiques. D'ailleurs, dans une

lettre adressée à ce dernier, le poète Samuel Taylor Coleridge écrit après en avoir inhalé : « La première fois que j'ai inspiré le protoxyde d'azote, j'ai ressenti une sensation de chaleur très agréable sur tout mon corps.... Le seul mouvement que je me sentais enclin à faire, était de rire de ceux qui me regardaient. Mes yeux étaient distendus et, vers la fin, mon cœur battait comme s'il sautait de haut en bas. En retirant l'embout, la sensation disparut presque immédiatement. » [2] .

De par ses propriétés euphorisantes et relaxantes, l'inhalation de protoxyde d'azote va devenir à la fin du XVIIIème siècle un divertissement public populaire (comme nous le démontre la Figure 2 ci-dessous) mais aussi un élément à la mode dans les fêtes mondaines de la haute société britannique.

En 1844, le protoxyde d'azote connait un nouvel essor en dentisterie avec la découverte de ses propriétés anesthésiques par Horace WELLS. Ce dentiste américain réalisera sa propre extraction dentaire sous inhalation de protoxyde d'azote réalisant ainsi la première anesthésie clinique par protoxyde d'azote.[3]

En 1868 le protoxyde d'azote est associé à de l'oxygène pour éviter le risque d'asphyxie et il faudra attendre 1961 pour que le premier Mélange Equimolaire Oxygène – Protoxyde d'azote (MEOPA) soit créé.[4]

Entre temps, en 1881, le chirurgien russe Stanislav KLIKOVICH fait l'expérience concluante de l'administration intermittente d'un mélange d'oxygène et de protoxyde d'azote (80%-20%) lors de l'accouchement de vingt-cinq femmes et suggère ainsi son utilisation plus large pendant le travail.[5]

En novembre 2001, le protoxyde d'azote obtient enfin en France une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour le milieu hospitalier alors qu'il est déjà largement utilisé depuis le XIXème siècle et qu'il possède déjà un statut de médicament depuis 1990 ; une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) ayant était délivrée en 1996. Cette AMM fût modifiée par l'AFSSAPS fin 2009 afin qu'il puisse être utilisé hors des établissements hospitaliers (cabinets médicaux, dentaires, dermatologiques ou ORL), régularisant son utilisation en France. Ainsi, comme tout autre médicament, le protoxyde d'azote médical est soumis à une prescription médicale et peut être utilisé seulement par du personnel médical ou paramédical formé à cet effet.

En ce qui concerne sont mésusage, l'utilisation détournée à but récréatif du protoxyde d'azote fait partie intégrante de son histoire depuis sa découverte jusqu'à nos jours, mais elle reste très peu documentée au cours du XIXème et du XXème siècle. Pour autant, quelques études et articles de presse se sont emparés du problème dans les années 1980 aux Etats-Unis et en Grande Bretagne suite aux

complications de plusieurs personnes inhalant du protoxyde d'azote pur via des ballons de baudruche lors de raves party ou de fêtes alternatives. Cette tendance s'est propagée dans différents pays à la fin des années 1990 provoquant une prise de conscience du pouvoir délétère du protoxyde d'azote lorsqu'il est consommé comme une drogue. Cependant, cette prise de conscience ne fut pas générale et le mésusage du protoxyde d'azote est en recrudescence depuis le début des années 2000, touchant de nouveaux publics et s'étant démocratisé par l'intermédiaire de sa supposée innocuité.

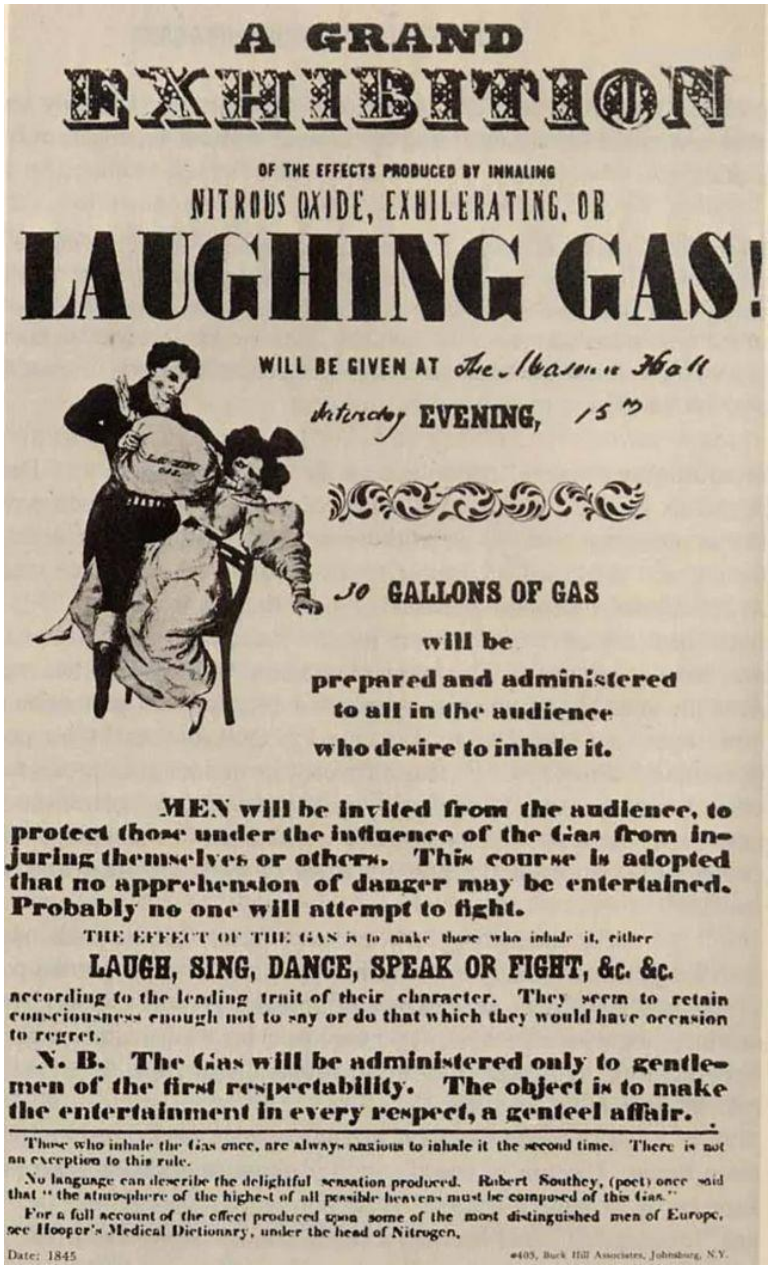

A GRAND
EXHIBITION
OF THE EFFECTS PRODUCED BY INHALING
NITROUS OXIDE, EXHILERATING, OR
LAUGHING GAS!
WILL BE GIVEN AT the Masonic Hall
Saturday EVENING, 15th
30 GALLONS OF GAS
will be
prepared and administered
to all in the audience
who desire to inhale it.
MEN will be invited from the audience, to protect those under the influence of the Gas from injuring themselves or others. This course is adopted that no apprehension of danger may be entertained. Probably no one will attempt to fight.
THE EFFECT OF THE GAS is to make those who inhale it, either
LAUGH, SING, DANCE, SPEAK OR FIGHT, &c. &c.
according to the leading trait of their character. They seem to retain consciousness enough not to say or do that which they would have occasion to regret.
N. B. The Gas will be administered only to gentlemen of the first respectability. The object is to make the entertainment in every respect, a genteel affair.
Those who inhale the Gas once, are always anxious to inhale it the second time. There is not an exception to this rule.
No language can describe the delightful sensation produced. Robert Southey, (poet) once said that "the atmosphere of the highest of all possible heavens must be composed of this Gas."
For a full account of the effect produced upon some of the most distinguished men of Europe, see Hooper's Medical Dictionary, under the head of Nitrogen.
Date: 1845
#403, Buck Hill Associates, Johnsburg, N.Y.

Figure 2 : Affiche du XIXe siècle annonçant une séance de gaz hilarant, dans laquelle le protoxyde d'azote est utilisé (source : BBC)

1.2. Propriétés physicochimiques

La molécule de protoxyde d'azote est composée de deux atomes d'azote reliés entre eux par une triple liaison et d'un atome d'oxygène lié par une simple liaison à un des deux atomes d'azote ; comme nous pouvons le voir avec la Figure 3 ci-dessous qui représente cette molécule linéaire dans un seul plan.

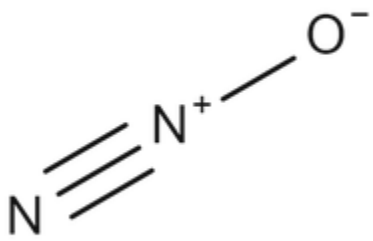


Figure 3 : Formule chimique du Protoxyde d'azote (source : encyclopédia.airliquide.com)

Cette molécule d'azote n'est pas fortement polaire malgré la grande différence d'électronégativité entre les atomes d'azote et d'oxygène. Nous pouvons observer dans la Figure 4 qui représente en 3D la structure de la molécule d'azote, cette caractéristique avec en rouge l'atome d'oxygène qui possède une charge négative et en bleu les atomes d'azote qui possède une charge positive. Cette structure chimique lui confère une certaine stabilité physico-chimique et thermique ce qui fait de cette forme oxydée de l'azote la moins réactive.

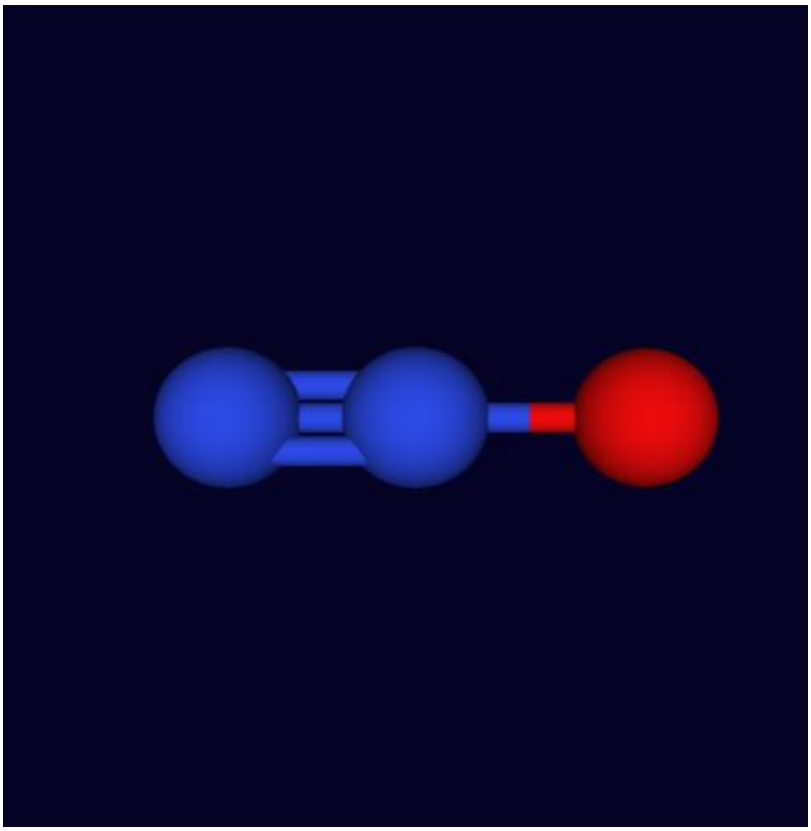


Figure 4 : structure en 3D de la molécule de protoxyde d'azote avec en bleu les atomes d'azote et en rouge l'atome d'oxygène (source : encyclopédia.airliquide.com)

1.2.1. Classification

Le protoxyde d'azote est classé parmi le groupe des « inhalants ». Ce dernier comprend une importante gamme de produits pharmacologiques aux propriétés diverses définit par une vaporisation facilitée de la substance.[6]

Il est à noter que le groupe des inhalants est spécifique car les substances qui en font partie sont classées par leur mode d'administration et non par rapport à leur mécanisme d'action dans le Diagnostic and Statistical of Mental Disorders, cinquième édition (DSM-5).

De plus, un système de classification [7], propose de séparer les inhalants en trois catégories. En effet, il propose de séparer les inhalants en trois catégories selon leur type pharmacologique et leur mode de consommation : la première étant constituée de solvants volatiles (éther), la deuxième comprenant uniquement le protoxyde d'azote et la troisième étant composée des nitrites d'alkyles volatiles (« poppers »). Ainsi le protoxyde d'azote constitue une catégorie à lui tout seul.

Ceci étant, l'altération de l'usage du protoxyde d'azote est classée dans « trouble dû à une substance autre (ou inconnue) » et ne fait pas partie des troubles en lien avec l'usage des inhalants.[8]

1.2.2. Synthèse

Le protoxyde d'azote est produit traditionnellement dans l'industrie grâce à une méthode développée par le chimiste français Claude Louis Berthollet en 1785. Elle consiste en la décomposition thermique du nitrate d'ammonium à des températures comprises entre 170 et 260°C.

Le nitrate d'ammonium est produit principalement à partir d'ammoniac et d'acide nitrique[9] :

$$NH_3 + HNO_3 \rightarrow NH_4NO_3$$

La réaction du nitrate de calcium avec l'ammoniac et le dioxyde de carbone est aussi utilisée pour produire le nitrate d'ammonium. Le nitrate d'ammonium, NH_4NO_3, n'est pas un composé naturel. Il a été élaboré pour la première fois en 1659 par Hans Rudolf Glauber. De nos jours, son volume de production en fait le plus important des composés azotés.

La décomposition thermique du nitrate d'ammonium (équation bilan d'oxydo-réduction) se fait selon la réaction suivante :

$$NH_4NO_3 \xrightarrow{T° \nearrow} N_2O + 2H_2O$$

C'est un gaz stable à température inférieure à 500°C mais à une température supérieure à 500°C, il se décompose en azote et monoxyde d'azote :

$$2N_2O \xrightarrow{T > 500°C} N_2 + 2NO$$

Dans la nature, le protoxyde d'azote est presque exclusivement le fruit de l'activité microbienne des sols, et en particulier des sols humides, qui vont procéder à des transformations chimiques de l'azote comme la nitrification et la dénitrification. C'est un gaz présent naturellement dans l'atmosphère, il est compris dans les gaz à effet de serre et indispensable à la vie en faisant partie d'un tout qui captent et maintiennent l'énergie réfléchie par le rayonnement solaire.

1.2.3. Propriétés physiques

Les différentes propriétés physiques du protoxyde d'azote sont résumées dans le tableau 1 suivant :

Nom Substance	Détails	
Protoxyde d'azote	Formule	**N_2O**
	N° CAS	**10024-97-2**
	Etat Physique	**Gazeux**
	Masse molaire	**44,01**
	Point de fusion	**-90,8 °C**
	Point d'ébullition	**-88,5 °C**
	Densité	**1,23 g/cm ^{3} à -89 °C**
	Densité gaz / vapeur	**1,5 (air = 1)**
	Pression de vapeur	**5070 à 5850 kPa à 20 °C** **> 7000 kPa à 50 °C**
	Point critique	**Température critique : 36,37 °C** **Pression critique : 72,45 bar**
	Coefficient de partage n-octanol / eau (log Pow)	**0,4 à 25 °C**

Tableau 1 : Tableau des propriétés physico-chimiques (source : INRS)

Le protoxyde d'azote est un gaz incolore, inodore, sans saveur ou légèrement sucré dans les conditions normales de température et de pression. Dans ces conditions il se présente sous forme gazeuse et sous forme dissoute dans le sang car il ne se combine pas avec l'hémoglobine.

La molécule de protoxyde d'azote est constituée de deux atomes d'azote et d'un atome d'oxygène ce qui en fait une molécule linéaire. Elle n'est pas extrêmement polaire malgré la grande différence d'électronégativité entre les atomes d'azote et d'oxygène. Cette structure chimique lui assure une certaine stabilité physico-chimique et thermique. Ainsi parmi les oxydes d'azote, à température ambiante, cette forme oxydée de l'azote est la moins réactive. Dans l'atmosphère terrestre, du fait de sa faible réactivité, son temps de vie est compris entre 120 et 150 ans.

Le protoxyde d'azote est assez soluble dans une grande variété de solvants tels que l'eau, les alcools et l'acide sulfurique ; mais il est également soluble dans les graisses.[10]

1.2.4. Propriétés chimiques

Le protoxyde d'azote est un produit stable dans les conditions normales de température et de pression. À haute température (dès 575 °C ou même 300 °C pour le produit sous pression), il se décompose en azote et oxygène. Cette décomposition peut s'accélérer en présence de catalyseurs (platine, nickel, produits halogénés...). Elle peut alors se produire à des températures encore plus basses et entraîner une augmentation considérable de pression.[11]

C'est un oxydant puissant qui est à la base de réactions qui peuvent devenir violentes (incendie ou explosion) au contact des matériaux combustibles (bois, papier, huiles, graisses), des gaz combustibles (ammoniac, monoxyde de carbone, hydrogène, sulfure de carbone, phosphine), de l'éther diéthylique et de l'aluminium en poudre par exemple (liste non exhaustive).

Pour autant, le protoxyde d'azote ne réagit pas avec les métaux d'usages fréquent tels que l'acier inoxydable, le cuivre et ses alliages, ce qui est un avantage pour son stockage. Il ne réagit pas non plus avec certains plastiques (polytétrafluoroéthylène (PTFE), polychlorotrifluoroéthylène (PCTFE), polychlorure de vinyle (PVC), polyamide (Nylon®) par

exemple) mais peut attaquer certains élastomères comme le Viton® ou Néoprène® (gonflement important).

1.3. Différents usages

1.3.1. Utilisation médicale (en médecine moderne)

Le protoxyde d'azote a de nombreux intérêts dans le domaine médical de par ses propriétés analgésiques et anesthésiantes mais aussi de par son utilisation depuis de nombreuses années et son mode d'administration (inhalation).

Ainsi on peut séparer son utilisation dans le domaine médical en trois grandes applications cliniques : l'anesthésie générale, l'obstétrique (soulagement de la douleur intense) ainsi que la gestion de la douleur par analgésie et sédation (dentisterie, médecine d'urgence).

Pour autant, le protoxyde d'azote est expérimenté dans de nombreux autres domaines tels que le sevrage alcoolique[12] et la psychiatrie où il s'est révélé très prometteur en tant qu'antidépresseur à action rapide chez les patients souffrant de dépression majeure résistante au traitement ou de troubles de stress post-traumatique[13] et fait actuellement l'objet de plusieurs essais cliniques.[14]

1.3.1.1. Anesthésie générale

Le protoxyde d'azote est utilisé depuis la fin du XIXème siècle en anesthésie pour son induction, son maintien ou encore en complément d'une anesthésie générale réalisée avec d'autre substances anesthésiques [15]. Lorsqu'il est utilisé à cet effet, il est employé à forte concentration : toujours supérieure à 66 %, (concentration à partir de laquelle est observée la

perte de conscience), mais toujours inférieure à 80 % (concentration au-delà de laquelle les dommages causés par l'hypoxie sont irréversibles).[16]

Bien que ce dernier ait des propriétés anesthésiques, il ne convient pas comme seul agent anesthésique dans les conditions atmosphériques standard. Ainsi, il est majoritairement utilisé en association avec d'autres agents anesthésiques volatils (halothane, enflurane, isoflurane, desflurane, sévoflurane). L'avantage de cette pratique réside dans le fait que cela réduit la dose requise de ces derniers et que cela réduit donc la dépression cardio-vasculaire qui se produit avec la plupart des agents volatils.

1.3.1.2. Obstétrique

Le protoxyde d'azote a été utilisé pour la première fois comme analgésique pendant le travail en 1881 par Stanislav KLIKOVICH, qui a administré du protoxyde d'azote pré-mélangé à 80% dans l'oxygène. Bien qu'il ne s'agisse pas d'un analgésique puissant pendant le travail, il semble sans danger pour les femmes enceintes et leur fœtus tout en présentant une satisfaction importante des femmes utilisatrices comme démontrée récemment dans une étude[17]. Ainsi pour de nombreuses femmes, il fournit une analgésie du travail adéquate, mais la coordination de l'administration avec les contractions peut être difficile.[18]

L'utilisation du protoxyde d'azote dans cette indication ne peut être réalisée qu'en disposant d'un débitmètre de sécurité interdisant l'administration de protoxyde d'azote à une concentration supérieure à 50%.

Les effets secondaires maternels comprennent des nausées, des étourdissements, des paresthésies et une sécheresse de la bouche. Au Royaume-Uni et en France, il est administré sous forme d'oxyde nitreux pré-mélangé à 50% et d'oxygène à 50% via une valve à la demande.

1.3.1.3. Gestion de la douleur : analgésie

Le protoxyde d'azote est utilisé en analgésie sous forme d'un mélange équimoléculaire d'oxygène et de protoxyde d'azote (MEOPA). Il peut apporter une très bonne analgésie pour les procédures intensément douloureuses qui nécessitent une analgésie de moins de trente minutes telles que les ponctions lombaires et de moelle osseuse, les réductions de certaines fractures simples ou de luxations périphériques, les soins des plaies superficielles et des brûlures peu étendues, mais aussi les ponctions veineuses chez l'enfant. Dans le cadre des urgences, il peut également jouer un rôle dans la prise en charge de la douleur des crises de coliques urétérales ou lors du positionnement pour les interventions radiologiques.[19]

1.3.2. Instauration (modalité de prescription)

Le protoxyde d'azote est utilisé dans le domaine hospitalier et en ville dans des environnements de « bureau » comme un cabinet dentaire par exemple. Ainsi, différentes modalités d'instauration de ce dernier sont appliquées et diffèrent selon le lieu et la raison médicale de l'administration. Son administration ne nécessite pas de jeûne au préalable et doit être impérativement mentionnée dans le dossier médical du patient.

Le protoxyde d'azote utilisé en association avec de l'oxygène est indiqué pour les actes de courtes durées (inférieur à 24h d'administration) chez les patients adultes et chez les enfants de plus de 1 mois.

Cette possibilité d'instauration chez un large panel de patients permet au MEOPA d'être proposé à tout âge y compris en période néonatale nécessitant néanmoins la formation du personnel et un matériel adapté (masque taille 0 ou 1, valve, ballon de 1L). Cette indication aux très jeunes enfants s'explique par son action anxiolytique qui permet d'effectuer des examens ou des actes douloureux en évitant le plus possible les pleurs et les agitations. Les sédations

conscientes par auto-administration sont encouragées au maximum même si le patient est un enfant car il ne faut jamais appliquer un masque de force ni avoir une contention forte lors du placement du masque.

Il est important de noter que le MEOPA est un médicament inscrit sur la liste 1 des substances vénéneuses et qu'elles sont soumises à prescription médicale.

1.3.2.1. Administration

Le protoxyde d'azote, associé à l'oxygène, s'administre au travers d'un masque de ventilation transparent de taille adaptée au patient pour éviter les fuites et qui permet son inhalation contrôlée. Le masque est la partie du dispositif médical en contact direct avec le patient et est donc de par ce fait un élément à usage unique tout comme le filtre antibactérien. Certains masques peuvent parfois être désinfectés ou nettoyés à l'eau savonneuse mais s'ils sont souillés par des sécrétions leur remplacement est inéluctable.

Le kit d'inhalation (Figure 5) comporte une valve de ventilation unidirectionnel, un ballon souple d'insufflation de deux litres et une tubulure de raccordement qui doit être connectée à l'arrivée du MEOPA (bouteille ou prise murale). Ce kit d'inhalation est complété par un tuyau d'évacuation des gaz expirés qui est raccordé à la valve vers l'extérieur. Selon l'état du patient, un saturomètre peut être rajouté.

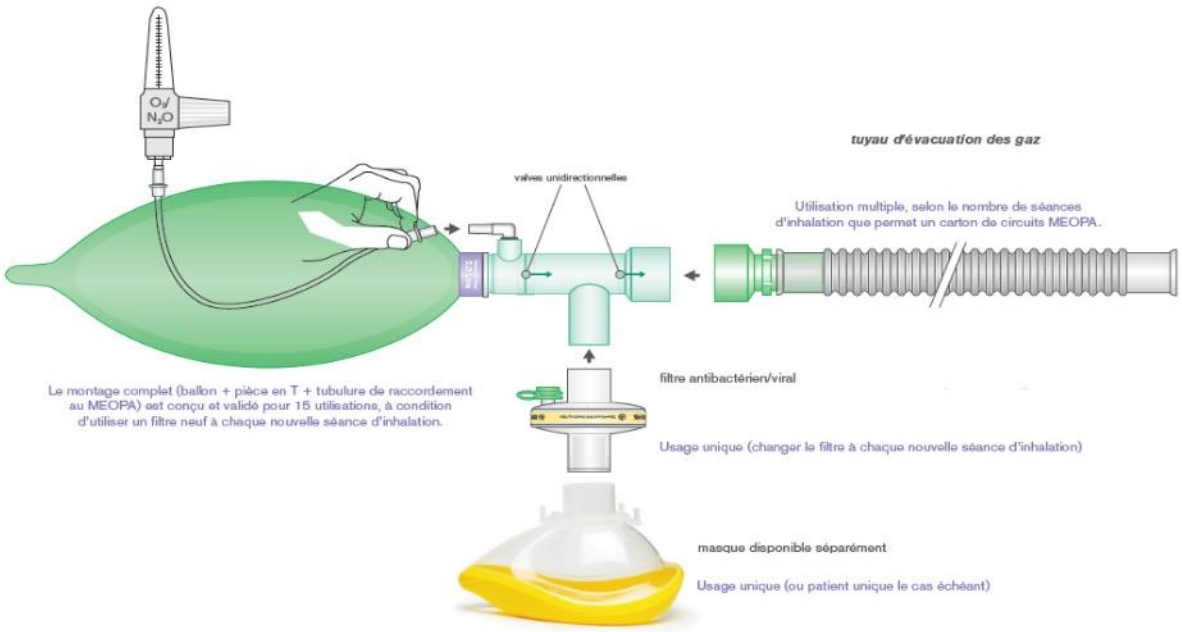


Figure 5 : kit d'inhalation de protoxyde d'azote (source : OMEDIT)

Avant l'administration du gaz, le ballon d'insufflation doit être rempli en obstruant le filtre avec la paume de la main, puis lors de l'administration, le débit doit être adapté à la respiration du patient de façon à ce que le ballon se gonfle et se dégonfle au même rythme que sa respiration.

En dehors du bloc opératoire et de la salle de travail, l'utilisation du protoxyde d'azote en analgésie doit faire appel à un mélange équimolaire préfabriqué protoxyde d'azote 50% / oxygène 50% (MEOPA). Ainsi en « ville », le protoxyde d'azote n'est généralement pas disponible via les prises murales et elles sont réservées à l'usage professionnel. Les prestataires utilisent de petits systèmes de distribution de protoxyde d'azote portables pour l'administrer (Figure 6).

Figure 6 : mélangeur de gaz analgésique portatif (source : medicalexpo.fr)

Ces appareils ont une construction plus simple qu'une machine d'anesthésie standard et fonctionnent comme un appareil de plongée sous-marine. Ils contiennent une bouteille de protoxyde d'azote et une bouteille d'oxygène, avec une vanne qui mélange les deux gaz (encore une fois jusqu'à une concentration de protoxyde d'azote inspiratoire de 70% maximum) et régule le débit du mélange gazeux (entre 0 - 12 L / min débit total). Certains appareils ont des valves à la demande qui administrent uniquement le mélange de gaz à la demande lorsque le patient déclenche une respiration, mais la plupart des appareils fournissent un débit constant.[20]

Il est important de préciser que tous les dispositifs qui délivrent du protoxyde d'azote doivent obligatoirement avoir un système de balayage qui est un système de récupération des gaz d'anesthésie protégeant le personnel médical contre des risques sanitaires à long terme possibles. Cela est dû à la toxicité potentielle de l'exposition chronique au protoxyde d'azote pour laquelle l'Institut national pour la sécurité et la santé au travail a fixé des limites d'exposition strictes (25 ppm est ainsi la valeur limite d'exposition durant la phase d'entretien de l'anesthésie

; à titre de comparaison, 50% de protoxyde d'azote inspiratoire équivaut à 50 000 ppm).[21] Ainsi, le protoxyde d'azote doit être éliminé de l'environnement du patient, ce qui est normalement réalisé en connectant le système à un système d'aspiration (vide) de paroi. Le gaz est donc évacué à l'extérieur du bâtiment.

Conseils pratique pour l'administration de protoxyde d'azote :

- Il faut s'assurer que le patient n'a pas de contre-indication au protoxyde d'azote : pneumothorax, occlusion de l'oreille moyenne, occlusion intestinale, carence chronique sévère en vitamine B12 ou en folate
- Il faut s'assurer que l'oxygène est disponible (prise murale ou réservoir)
- Utilisez un masque facial d'anesthésie standard (pas un masque à oxygène) et les courroies du masque doivent être quelque peu serrées pour éviter la fuite de protoxyde d'azote dans la pièce
- Envisager d'appliquer une surveillance standard des signes vitaux (oxymétrie de pouls, ECG à 3 dérivations, tension artérielle non invasive, capnographie)
- Toujours administrer du protoxyde d'azote avec de l'oxygène à la concentration de 50%
- Envisagez d'augmenter la concentration de protoxyde d'azote pendant les 5 premières minutes.
- Les débits de gaz totaux typiques se situent entre 4 et 8 L / min
- Le traitement analgésique au protoxyde d'azote peut durer au maximum de 40 à 60 minutes
- À la fin du traitement par inhalation, diminuez lentement la concentration de protoxyde d'azote et terminez par 2 minutes avec 100% d'oxygène
- Envisagez de surveiller le patient après le traitement pendant 30 minutes dans un environnement surveillé [22]

Les appareils d'anesthésie standard sont compliqués et coûteux, et ont des caractéristiques (par exemple une ventilation), qui ne sont pas nécessaires pour l'administration de protoxyde d'azote ainsi des bouteilles de MEOPA sont fréquemment utilisées.

1.3.2.2. Posologie

Le protoxyde d'azote doit être administré par inhalation, en mélange avec l'oxygène, à des concentrations comprises entre 50 et 70 %. Chez la femme enceinte, la concentration administrée ne doit pas dépasser 50 %. Le protoxyde d'azote ne doit pas être administré pendant plus de 24 heures en raison de sa toxicité médullaire.[23]

A l'hôpital, le protoxyde d'azote ne doit être administré qu'au bloc opératoire ou en salle de travail et seuls les professionnels de l'anesthésie agréés (anesthésiste-réanimateur, infirmières anesthésistes) sont autorisés à utiliser des appareils d'anesthésie utilisant du protoxyde d'azote. Ainsi dans les salles d'opération, le protoxyde d'azote pour l'anesthésie générale est normalement fourni via des prises murales raccordées qui relient l'alimentation centrale en gaz aux appareils d'anesthésie individuels, similaires à l'oxygène.

L'anesthésiste sélectionne un débit de protoxyde d'azote (en L / min) qui correspond à une concentration inspiratoire comprise entre 0 et 75%. Une vanne « à sécurité intégrée » interdit les mélanges de gaz hypoxiques avec des concentrations d'oxygène inférieures à 25%.

Conformément à la réglementation, l'utilisation de protoxyde d'azote à l'hôpital nécessite :

- Un mélangeur protoxyde d'azote - oxygène assurant une fraction inspirée en oxygène (FiO2) toujours supérieure ou égale à 21%, offrant la possibilité d'une FiO2 à 100%, muni d'un dispositif de valve anti-retour et d'un système d'alarme en cas de défaut d'alimentation en oxygène,
- Un monitorage de la FiO2, dans l'air inspiré en cas de ventilation artificielle.[24]

1.3.3. Usage non-médicale (industriel)

En dehors de la médecine le protoxyde d'azote est un gaz qui est utilisé dans de nombreux domaines divers et variés comme dans l'industrie mécanique de précision où il est utilisé pour nettoyer des petites pièces (horlogerie, photographie) et dans l'industrie des sports mécaniques où l'on s'en sert pour refroidir les moteurs à très haut régime afin d'augmenter leur puissance. De plus son utilité se retrouve dans les laboratoires comme agent comburant pour la flamme en spectrométrie d'absorption atomique, mais aussi dans l'industrie électronique pour la fabrication de semi-conducteurs et en aérospatiale comme comburant pour moteur de fusée.[25]

Dans l'industrie alimentaire, il est principalement utilisé comme gaz propulseur mais aussi comme agent de mélange et de moussage (E942). Il est aussi vendu sous forme de petites cartouches pour siphon (« whippits ») afin de préparer une crème chantilly maison.[26]

Il est à noter que le protoxyde d'azote a la particularité d'être un gaz considéré comme un polluant d'après les accords de Kyoto. En effet, sa biotransformation et sa biodégradation sont très lentes avec une demi-vie évaluée entre 100 et 150 ans. Par ailleurs, le protoxyde d'azote détruit la couche d'ozone (transformation par les ultraviolets en NO (oxyde nitrique) et N_2O (oxyde nitreux)) et favorise l'effet de serre en association avec le CO_2.[27]

Un comparatif des données précédemment mentionnées est résumé dans le tableau 2 suivant :

Protoxyde d'azote usage médicinal	Protoxyde d'azote usage non médicinal
Indications : Adjuvant de l'anesthésie générale, en association avec tous les agents d'anesthésie administrés par voie intraveineuse ou par inhalation. Adjuvant de l'analgésie au bloc opératoire ou en salle de travail. **Posologie :** Le protoxyde d'azote ne doit être administré qu'au bloc opératoire ou en salle de travail. (En dehors du bloc opératoire et de la salle de travail, l'utilisation du protoxyde d'azote en analgésie doit faire appel à un mélange équimolaire préfabriqué protoxyde d'azote / oxygène 50 %/50 %.) Conformément à la réglementation, **son utilisation nécessite**: · un mélangeur protoxyde d'azote - oxygène assurant une FiO2 toujours supérieure ou égale à 21 %, offrant la possibilité d'une FiO2 à 100 %, muni d'un dispositif de valve anti-retour et d'un système d'alarme en cas de défaut d'alimentation en oxygène, · et un monitorage de la FiO2, dans l'air inspiré en cas de ventilation artificielle. **Le protoxyde d'azote doit être administré par inhalation, en mélange avec l'oxygène, à des concentrations comprises entre 50 et 70 %.** Chez la femme enceinte, la concentration administrée est de 50 %. Le protoxyde d'azote ne doit pas être administré pendant plus de 24 heures en raison de sa toxicité médullaire **Proposition de la HAS** Linde 11.12.2019 : SMR important dans les indications de l'AMM, ASMR V Sol France : même mention du 4.07.2012 pour la forme bouteille **Informations concernant la pharmacodépendance dans le RCP** Dans la rubrique « mise en garde » il est spécifié : « Abus, mésusage et usage détourné: en raison de ses effets euphorisants, le protoxyde d'azote peut faire l'objet d'une utilisation abusive à des fins récréatives. »	**Propriétés :** (sources : INRS, Société Chimique de France, site additifs-alimentaires.net) Le protoxyde d'azote est un puissant gaz à effet de serre qui subsiste longtemps dans l'atmosphère (environ 120 ans). Son potentiel de réchauffement est 310 fois celui du dioxyde de carbone (CO_2). La cause première des émissions de N_2O provient essentiellement des phénomènes de nitrification / dénitrification dans les sols cultivés, notamment du fait de l'utilisation d'engrais azotés minéraux et de la gestion des déjections animales. **Utilisation :** Le protoxyde d'azote est utilisé en industrie dans les activités suivantes - gaz propulseur dans le conditionnement d'aérosols : il s'agit de l'additif « E942 » utilisé notamment dans les bonbonnes de crème chantilly (cartouches pour siphon ou aérosol prêts à l'emploi). Le protoxyde d'azote est régulièrement mentionné comme pouvant entrer dans la composition des bombes d'air sec pour entretien des ordinateurs. Toutefois, ces bombes sont le plus souvent composées d'autres gaz et la législation n'oblige pas les fabricants à indiquer la composition exacte. - dans l'industrie électronique et en aérospatial : Il est notamment utilisé comme comburant des moteurs à combustion pour accroître la puissance des moteurs en compétition automobile. - dans les laboratoires, comme agent comburant pour la flamme en spectrométrie d'absorption atomique. **Détournement des cartouches (ou capsule) :** - soit directement à partir du siphon avec un ballon placé à l'extrémité à partir de laquelle sort la crème chantilly dans un usage culinaire du siphon - soit la cartouche de 8g (taille standard) est placée dans un cracker (parfois appelé sur certains sites Internet « minisiphon à chantilly »): il s'agit d'un objet vendu spécifiquement pour l'utilisation récréative du protoxyde d'azote qui permet une utilisation directe de la capsule, sans siphon : la capsule est placée dans le cracker (qui se dévisse en son milieu), le ballon est placé à une des extrémités du cracker et se rempli progressivement du protoxyde d'azote contenu dans la capsule crackée. Les crackers sont en aluminium, parfois recouvert de caoutchouc (modèle VIP) pour que l'usager ne se brule pas la main lors de la libération du gaz très froid.

Tableau 2 : Tableau comparatif usage médical et non-médical du protoxyde d'azote (ANSES : synthèse rapport d'expertise addictovigilance 2018-2019)

1.4. Principe thérapeutique

1.4.1. Mécanisme d'action

Le protoxyde d'azote possède un mécanisme d'action qui n'est pas encore clairement connu alors que de nombreux auteurs et études évoquent une interaction avec le système opioïde endogène et les récepteurs NMDA en particulier.[28]

Dans un premier temps, il a été mis en évidence que le protoxyde d'azote exerce ses effets principalement via le système opioïde. En effet, le protoxyde d'azote pouvant être un agoniste partiel des récepteurs opioïdes mu, kappa, sigma et delta ; il se lie à ces récepteurs et il stimule la libération de bêta-endorphines. De plus, l'administration d'antagonistes spécifiques comme la naloxone (antagoniste opioïde spécifique) atténue les effets du protoxyde d'azote ce qui démontre clairement un lien entre récepteurs aux opiacés et action du protoxyde d'azote (Figure 7).[29]

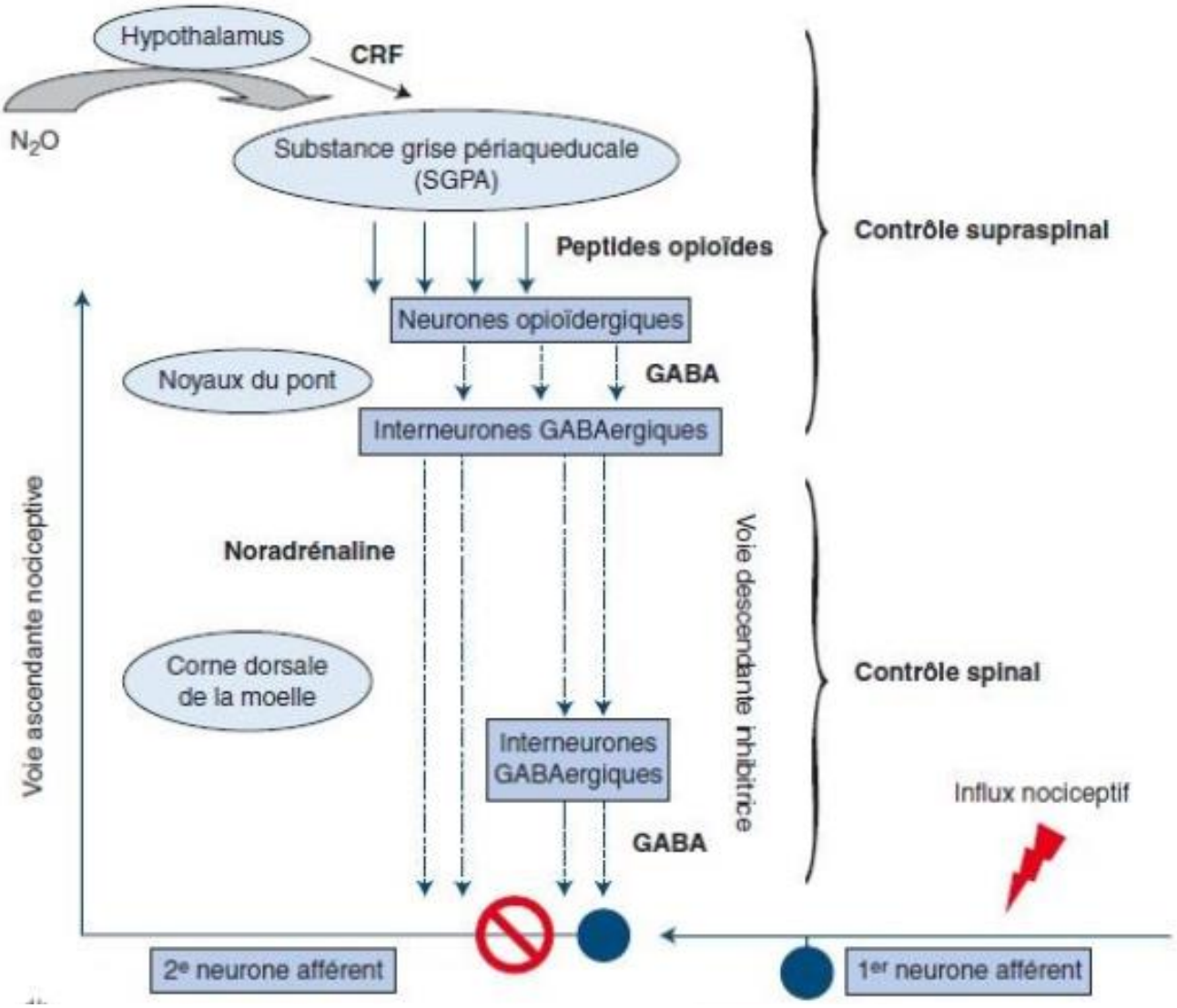


Figure 7 : action analgésique du protoxyde d'azote

CRF = Corticotropine releasing factor

Le protoxyde d'azote provoque une activation des neurones opioïdes dans la substance grise périaqueducale (SGPA) du mésencéphale via la libération de la corticotrophine. Les récepteurs opioïdes, sur les interneurones médiés par l'acide aminobutyrique (GABAergique), sont ainsi stimulés ce qui entraine une inhibition de ces interneurones inhibiteurs. Cette inhibition entraine une désinhibition des neurones excitateurs de la voie noradrénergique descendante. Le neurone noradrénergique descendant libère de la noradrénaline à ses extrémités dans la moëlle épinière qui stimule au moins deux récepteurs adrénergiques : un sous-type sur les interneurones GABAergiques et les récepteurs 2B-adrénergiques situés en post-synaptique sur le second neurone afférent. L'effet de la stimulation de ces deux ensembles de récepteurs dans la moëlle épinière diminue le déclenchement du neurone de second ordre et entraîne donc une réduction des impulsions douloureuses remontant les régions supraspinales. [30]

Ces récepteurs aux opiacés, par l'entremise de seconds messagers, influencent la probabilité d'ouverture de canaux ioniques ce qui leur permet par exemple de diminuer l'excitabilité des neurones. Cette baisse d'excitabilité serait à l'origine de l'effet euphorisant des opiacés (et donc du protoxyde d'azote) et serait médiée par les récepteurs mu et delta. Cet effet euphorisant impliquerait aussi un autre mécanisme faisant intervenir les interneurones inhibiteurs au GABA de l'aire tegmentale ventrale. En se fixant sur leurs récepteurs mu, les agonistes partiels des récepteurs opioïdes provoqueraient une diminution de la quantité de GABA relarguée. Or le GABA diminue normalement la quantité de dopamine relarguée dans le noyau accumbens. En inhibant un inhibiteur, le protoxyde d'azote augmente donc finalement la production de dopamine ce qui expliquerait son effet euphorisant. Ainsi, le protoxyde d'azote aurait pour cible la neurotransmission GABAergique inhibitrice par son action directe sur la sous-unité alpha des récepteurs aux benzodiazépines (Figure 8).[31]

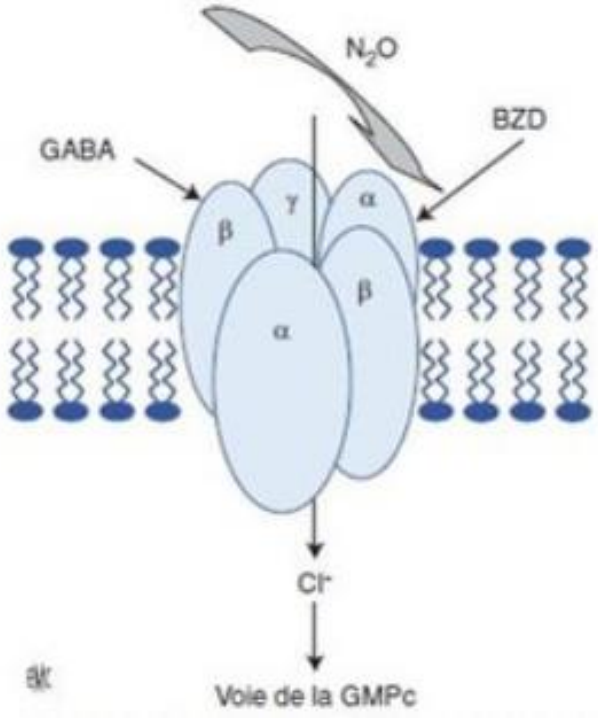


Figure 8 : Action sur la sous-unité alpha du récepteur GABA par le protoxyde d'azote [32]

GABA = acide gamma-aminobutyrique

BZD = benzodiazépine

GMPc = guanosine monophosphate cyclique

Une autre cible supposée est le récepteur glutamate de type NMDA (N-méthyl-D-aspartate), lequel est inhibé en présence de protoxyde d'azote, ce qui induit de fait une inhibition des courants transmembranaires et un effet proche de celui de la kétamine (= antagonistes NMDA).[33]

Le protoxyde d'azote possède également un effet inhibiteur sur l'enzyme méthionine synthétase au niveau hépatique et cortical par inactivation de la vitamine B12. Cet effet inhibiteur provoque une carence en méthionine et une capture de la molécule de tétrahydrofolate ce qui conduit à une déficience en vitamine B12 mais aussi à une baisse de la concentration intracellulaire de folates et enfin à une diminution de la synthèse de nucléotides.

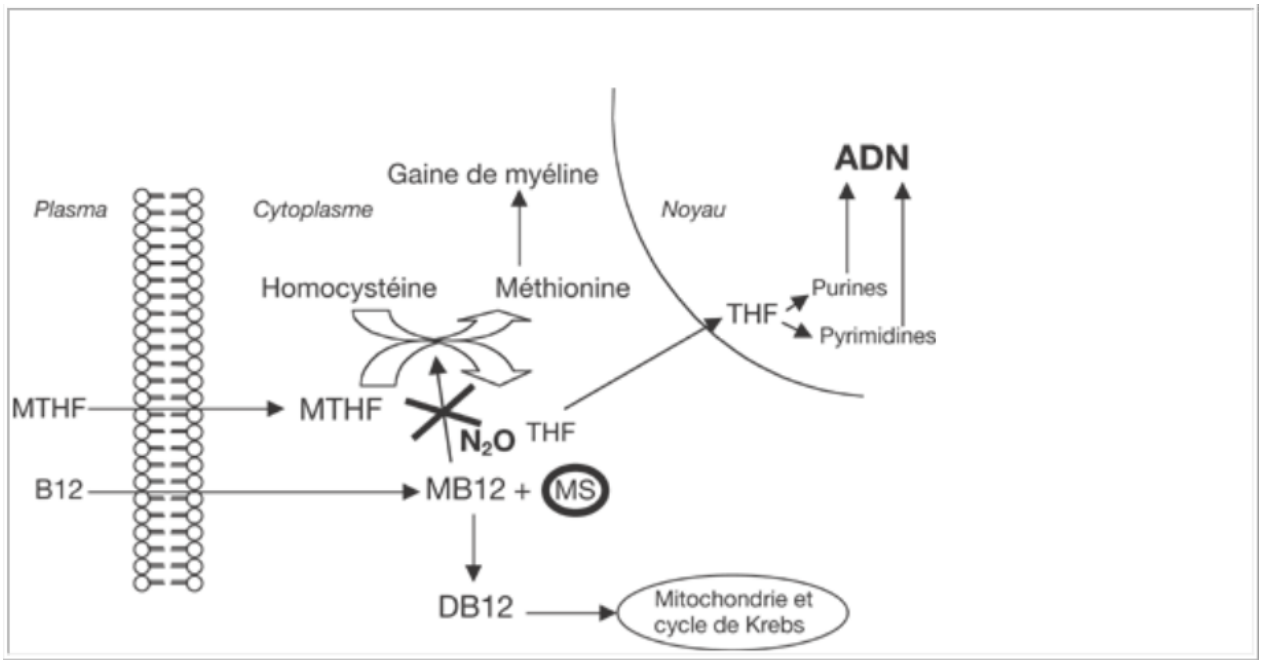


Figure 9 : mécanisme d'action du protoxyde d'azote sur l'inhibition de la méthylcobalamine 12[34]

Cette action d'origine enzymatique est due au fait que le protoxyde d'azote inactive la méthylcobalamine par oxydation de l'ion cobalt qu'elle contient et l'empêche de jouer son rôle de cofacteur de la méthionine synthétase. Ceci bloque ainsi les différentes cascades de synthèse d'éléments majeurs pour la cellule (Figure 9). [35]

Par ailleurs, le protoxyde d'azote semble affecter différentes régions cérébrales de préférence. L'inhalation a été démontrée pour activer le cortex cingulaire antérieur et désactiver les régions du cortex cingulaire postérieur, hippocampe, para-hippocampe et le cortex associatif (=cortex pré-strié) dans les deux hémisphères.[36] Ceci explique potentiellement les altérations cognitives constatées, ainsi que les déficits de mémoire qui seront discutés plus tard.[37]

1.4.2. Pharmacologie : propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

1.4.2.1. Pharmacocinétique

Le protoxyde d'azote est dépresseur du système nerveux central avec un effet dose-dépendant.

Son pouvoir anesthésique établi par la Concentration Alvéolaire Minimale (CAM), est plutôt faible et est estimé à 104 %.[38] Cette concentration (dans la littérature anglo-saxonne MAC) est un paramètre utilisé en anesthésiologie pour comparer la puissance des agents anesthésiques volatils. Elle est exprimée en pourcentage volumique donc une CAM de 1% signifie que pour un volume total de 100 ml de gaz alvéolaire, il faut un volume de 1mL d'agent anesthésique pour obtenir l'effet escompté. La CAM se caractérise ainsi comme la concentration de vapeur anesthésique dans les alvéoles pulmonaires qu'il faut atteindre pour que la moitié des sujets n'aient pas de réaction motrice à l'incision chirurgicale. Il en découle que le protoxyde d'azote ne peut être utilisé pour une anesthésie générale en conditions normobares.

- **Absorption**

La vitesse d'absorption par voie pulmonaire est très importante et compte tenu de sa grande diffusibilité et de sa faible solubilité, la concentration alvéolaire du protoxyde d'azote se rapproche de la concentration inhalée en moins de cinq minutes. [39]

- **Distribution/solubilité**

Il est fortement liposoluble, sa distribution dans les tissus est rapide, notamment le cœur, les reins et les autres tissus richement vascularisés. Il est à noter que le N_2O passe la barrière placentaire avec un ratio mère/fœtus dans le sang de 0,6.

Sa distribution se fait uniquement sous forme dissoute dans le sang. La concentration dans les tissus richement vascularisés, notamment le cerveau, est proche de la concentration inhalée, en moins de cinq minutes.

En ce qui concerne sa solubilité, il a un faible coefficient de solubilité dans l'eau ou l'huile ce qui explique sa rapidité d'action à l'instauration et sa rapidité d'élimination à l'arrêt de la prise.

- **Elimination**

Le N_2O ne subit aucune métabolisation et est éliminé rapidement par voie pulmonaire sous forme inchangée. De faibles quantités peuvent être éliminées par voie urinaire et cutanée.[40]

1.4.2.2. Propriétés pharmacodynamiques

Le protoxyde d'azote possède donc un faible coefficient de solubilité dans le sang, ce qui lui procure un effet anesthésique faible, un début d'action rapide et une élimination rapide à l'arrêt de l'administration.

Son pouvoir anesthésique faible explique que, pour l'anesthésie, il doit être utilisé en association avec d'autres anesthésiques volatils ou administrés par voie intraveineuse. En effet, une des propriétés de ce gaz en association avec d'autres agents volatils (halogénés notamment) tient au phénomène d'effet deuxième gaz. Ce phénomène provoque une diffusion plus rapide du protoxyde d'azote de l'alvéole au compartiment sanguin quand il est ajouté secondairement à un mélange de gaz contenant un agent halogéné. La concentration de ce dernier est alors accrue ce qui permet d'augmenter la vitesse d'induction. A contrario, lorsque l'on arrête l'administration de protoxyde d'azote, les concentrations alvéolaires augmentent vite par une diffusion rapide du sang vers l'alvéole et peuvent ainsi amener à une hypoxémie en cas d'hypoventilation alvéolaire et/ou en l'absence d'ajout d'oxygène au mélange de gaz respiré.[41]

Le pouvoir analgésique de ce gaz s'observe à de faible concentration et nous pouvons affirmer qu'il agit en augmentant le seuil douloureux. En effet, il est dépresseur de la transmission synaptique des messages nociceptifs et il active le système nerveux dont les neurones noradrénergiques jouent un rôle dans la nociception sympathique (comme vu précédemment dans la Figure 7).

Au niveau respiratoire, on observe une augmentation du rythme avec diminution du volume courant sans hypercapnie.

Au niveau cardiaque, on observe une dépression myocardique, à prendre en compte en cas d'insuffisance ventriculaire gauche. Il peut y avoir une baisse modérée de la contractilité, ce qui induit un effet mineur sur les conditions de charge ventriculaire gauche. Cette dépression circulatoire modérée est, en grande partie, compensée par l'élévation du tonus sympathique.

Il est à noter que le protoxyde d'azote possède aussi un effet amnésique faible et procure un très faible relâchement musculaire.

1.4.3. Effets secondaires

Le protoxyde d'azote possède différents effets indésirables lors de son administration qui, comme l'euphorie par exemple, sont parfois recherchés par les consommateurs. Certains effets secondaires sont rares et réversibles immédiatement à l'arrêt de l'inhalation : euphorie, rêve, paresthésies, modification des perceptions sensorielles, agitation.

La Global Drug Survey 2015 recense les prévalences de survenues de ces effets indésirables, même si tous ne sont pas renseignés, et permet de déterminer la fréquence et la gravité de ceux-ci. Ainsi, nous pouvons affirmer que les effets indésirables les plus fréquents sont aussi les moins graves et inversement.[42]

Tout d'abord, il est important de souligner que le conditionnement joue un rôle majeur dans la survenu d'un effet indésirable en particulier. Celui-ci est dû à sa prise directe depuis la sortie de la cartouche lors de son utilisation détournée : les gelures des lèvres, de la bouche, des

cordes vocales et des poumons. [43] En effet, le conditionnement sous haute pression dans les « cartouches » provoque une distension du gaz qui sera alors très froid à la sortie de cette dernière (la température d'un gaz diminue lors d'une expansion).

Les effets indésirables les plus fréquents et les moins graves qui ont été recensés sont les céphalées, les nausées, une vision troublée, une ataxie aigue et des hallucinations. Il est a noté que les vomissements peuvent provoquer un risque d'inhalation et de perte de motricité amenant parfois à des blessures.

Les moins fréquents mais aux finalités les plus graves sont des effets qui se manifestent la plupart du temps lors d'une prise concomitante d'une autre substance ou qui sont dus aux propriétés intrinsèques du gaz.

Le protoxyde d'azote étant un dépresseur du système nerveux central, un risque majeur de dépression de ce système est à prendre en compte lors de la prise d'autres substances simultanément tel que l'alcool ou les benzodiazépines.[44]

Le protoxyde d'azote, de par sa faculté à passer dans tous les espaces du corps contenant du gaz plus vite que l'azote ne s'en échappe, va potentiellement provoquer une augmentation de volume et/ou de pression dans ces compartiments. Il peut donc en résulter une distension du côlon ou de l'intestin, des dommages de l'oreille moyenne avec la rupture de la membrane tympanique, un pneumomédiastin [45] ou encore l'expansion d'un gaz intraoculaire qui peut engendrer une déficience visuelle grave.[46]

Le risque d'asphyxie corrélé à l'hypoxie provoquée par le protoxyde d'azote est à surveiller car ce dernier va prendre progressivement la place de l'oxygène dans l'organisme. Ainsi, l'exposition à de fortes concentrations de protoxyde d'azote a pour conséquence directe la perte de sensation de dyspnée et la suppression de la réaction à l'hypoxie provoquée par la perte de connaissance due à cette exposition au gaz. Ainsi, en l'absence de surveillance médicale ou à trop fortes concentrations, l'asphyxie voire le décès par arrêt respiratoire est possible même si l'hypoxie est généralement transitoire et bien tolérée chez une personne en bonne santé.

De plus, une exposition de longue durée ou fréquente au protoxyde d'azote, peut provoquer une anémie mégaloblastique. Ainsi, une granulocytopénie a été décrite pour une administration prolongée. Des cas de myéloneuropathie, de neuropathie et de dégénération combinée subaigüe ont également été rapportées suite à une utilisation prolongée ou fréquente. Cependant, chez des patients avec une déficience en vitamine B12, une toxicité neurologique a été observée après une seule exposition au protoxyde d'azote en anesthésie.[47]

D'autres effets indésirables ont été répertoriés tel que des effets cardiaques avec une arythmie brutale ou une bradycardie intense pouvant amener au décès [48] ; mais aussi des troubles du système nerveux tels que des crises convulsives généralisées ont été rapportées sans que la fréquence de survenue soit connue.

1.5. Conditionnement

1.5.1. Spécialités existantes

En France, 5 spécialités de MEOPA sont disponibles : ACTYNOX, ANTASOL, ENTONOX (Figure 10), KALINOX et OXYNOX. [49]

Figure 10 : Bouteilles et porte bouteille Entonox (source : formation MEOPA CHU Nantes)

Le protoxyde d'azote seul est lui aussi disponible mais uniquement sous le nom de protoxyde d'azote médicinal (code couleur : ogive bleu et corps blanc, Figure 11).

Figure 11 : bouteille de protoxyde d'azote médicinal (source : www.pangas.ch)

Le protoxyde d'azote possédant une utilisation alimentaire peut se retrouver dans d'autres conditionnements destinés à cet usage. Ainsi, les conditionnements alimentaires du protoxyde d'azote existent sous de nombreuses formes pouvant contenir un volume plus ou moins important comme illustré en Figure 12 et Figure 13.

Figure 12 : cartouche de 8g pour siphon à chantilly (source : www.amazon.fr)

Figure 13 : cartouche de 615g contenant l'équivalent de 84 cartouches normales (source : www.cream-deluxe.com)

1.5.2. Conservation (stockage)

Le protoxyde d'azote étant un gaz liquéfié sous pression, son emballage est majoritairement une bouteille ou « obus » fait en acier ou aluminium, sans soudure. Elles se composent d'un chapeau protecteur (tulipe), d'une ogive et d'un corps (fût). Ces bouteilles ou « obus » sont ré-éprouvées tous les dix ans par le fabricant du gaz et ces tests sont réalisés par une société agréée selon la norme E 29-761. Dans ce conditionnement, le gaz est en équilibre de phase, c'est-à-dire qu'il y a dans le contenant une coexistence entre phase liquide et gazeuse de ce même gaz.

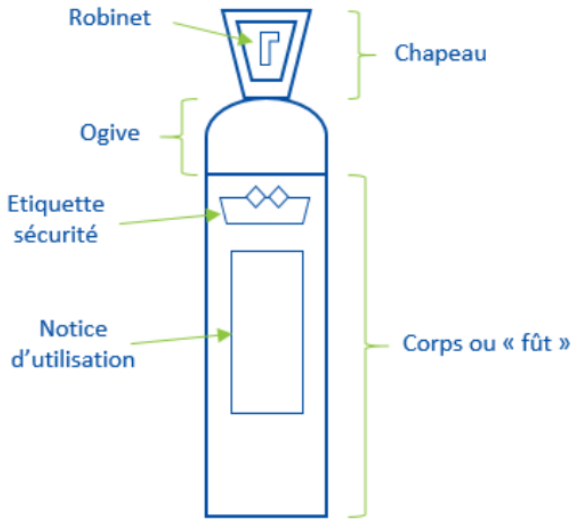


Figure 14 : composition d'une bouteille de gaz médicaux (source : OMEDIT)

Le protoxyde d'azote peut ainsi se retrouver dans différents types de « bouteilles » qui dépendent de son utilisation. En effet, lors de l'utilisation médicale de ce dernier, le gaz est conditionné dans des bouteilles (TAKEO, Figure 14 ; PRESENCE) de taille et de capacité variable de type B5 (5L) et B50 (47L). Sur ces bouteilles, certaines comprennent un robinet à manodétendeur intégré RDI (nom : PRESENCE chez Air Liquide) qui permet d'avoir une bouteille fiable lors de l'usage médical avec une large gamme de débits, une ouverture du détendeur

sécurisé, et un clapet anti-retour mais aussi un affichage permanent de la pression résiduelle. Ces manodétendeurs permettent d'utiliser le gaz à des pressions plus basses et ainsi de pouvoir l'administrer immédiatement sans montage du manomètre (Figure 15). Des réservoirs fixes de capacités variables sont parfois directement installés dans les établissements de santé et il est possible de trouver des « cadres » qui sont un groupement de plusieurs bouteilles de type 50 (Figure 16).

Figure 15 : bouteille Takeo avec robinet manodétendeur intégré et système d'affichage digital intelligent pour visualiser à tout moment l'autonomie restante (source : www.airliquidehealthcare.fr)

Figure 16 : Bouteille Présence avec robinet manodétendeur intégré (source : www.airliquidhealthcare.fr)

Figure 17 : Cadre de bouteille pour protoxyde d'azote médicinal (source : www.pangas.com)

Il est à noter que le MEOPA reste gazeux lors de son stockage ce qui nécessite des contraintes de température de stockage particulières. En effet, le protoxyde d'azote dans le mélange se liquéfie à des températures inférieures à -5 C° durant une quinzaine de minutes ce qui le fait tomber au fond de la bouteille. Ceci met en péril le traitement car le patient va tout d'abord inhaler un mélange très riche en oxygène puis ensuite de plus en plus concentré en protoxyde d'azote avec le risque d'inhalation de protoxyde d'azote pur. Les bouteilles de MEOPA doivent donc obligatoirement être stockées entre 0° C et 50° C.

Lorsque l'on a besoin de stocker une grande quantité d'azote (entre 1000 et 3000L), il est stocké à l'extérieur du bâtiment dans un évaporateur fixe qui est composé d'un réservoir à enveloppe en acier ou en aluminium et d'une inter-paroi en isolant thermique. Ce dernier permet le stockage sous forme de gaz liquéfié à basse température (-196 C° pour le N2) et sous pression de 10 à 15 bars.

Lors de son utilisation en usage domestique, le protoxyde d'azote se retrouve dans des cartouches ou « ampoule » en acier non-rechargeables (« whippits » en anglais) qui contiennent environ 10mL de protoxyde d'azote liquide sous pression ce qui représente 4 litres de gaz dans des conditions normobares (Figure 18). Ces cartouches sont vendues comme agent de moussage pour la crème chantilly fait maison ce qui signifie qu'il faut un syphon ou un « cracker » pour pouvoir vider ces dernières.

Figure 18 : Cartouche de protoxyde d'azote pur (source : lefigarro.fr)

1.5.3. Etiquetage

L'étiquetage est obligatoire pour les bouteilles et les « cadres ». Il doit figurer sur l'étiquette la composition du gaz, son numéro d'Autorisation de Mise sur le Marché, le numéro de lot, la date de péremption du gaz ou du mélange et la date de ré-épreuve du contenant.

En revanche, l'étiquetage des cartouches de protoxyde d'azote alimentaire est, à la différence du protoxyde d'azote médical, non obligatoire et n'est donc pas présent sur la majorité des contenants disponibles à la vente directe au particulier. Cet aspect réglementaire est en pleine évolution car la Loi n°2021-695 promulguée le 1er Juin 2021 obligera, comme nous le verrons au cours de la troisième partie, à un étiquetage spécifique.

2. Mésusage du protoxyde d'azote

L'usage récréatif du protoxyde d'azote est apparu conjointement avec la découverte de ce dernier et de ses effets euphorisants à la fin du XVIIIème siècle. Le protoxyde d'azote était donc utilisé à des fins récréatives bien avant que son potentiel médical ne soit mis en évidence. Ainsi, son usage récréatif a précédé son usage commercial même si par la suite ce dernier a supplanté le premier de par la découverte et la mise en application de ses propriétés analgésiques et anesthésiques.

Il fut utilisé dans un premier temps par la haute société londonienne lors de gala ou de « fête mondaine » mais aussi lors de fêtes foraines où la population pût s'essayer à ses effets au cours du XIXème siècle. Depuis la découverte de ses propriétés et la relative difficulté à s'en procurer selon les époques, le protoxyde d'azote a été pendant longtemps détourné de son usage par les différents professionnels de santé à qui l'accès était facilité : dentistes, anesthésistes et étudiants en médecine.

Or, comme nous l'avons évoqué plus haut, le mésusage dans la population générale faisant partie intégrante de l'histoire de ce gaz depuis sa découverte, son usage récréatif s'est développé et a connu des variations significatives durant les époques jusqu'à devenir de nos jours un problème, à part entière, de santé publique dans de nombreux pays du monde sans épargner la France à l'aube du XXIème siècle.

2.1. Propagation du mésusage

2.1.1. Présence dans le milieu médical

Les professionnels de santé sont particulièrement touchés par l'usage récréatif et abusif du protoxyde d'azote car ayant une facilité d'accès ainsi qu'une connaissance relative de ce gaz de par leur travail, ils sont plus enclins au mésusage.

Les professions médicales les plus concernées sont les anesthésistes, les dentistes, les étudiants en médecine et les médecins. L'hôpital possédant de grande quantité de protoxyde d'azote et de nombreuses « bouteilles », est un lieu propice au développement du mésusage. Ainsi, plusieurs agences ont signalé des vols qui ont été répertoriés dans un rapport fait à la demande de la Direction Générale de la Santé. Ce rapport révèle qu'un total de 62 vols de conditionnements de protoxyde d'azote (« bouteilles et obus ») ont eu lieu entre 1999 et 2007. Les données ont été recueillies auprès des 13 centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) existant à cette époque (il n'en existe plus que huit en 2021) et du réseau des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP).[50]

Un article du Dr BLANTON Alan en février 2006 démontre que le mésusage et l'addiction au protoxyde d'azote chez les dentistes existent et peuvent avoir de réelles conséquences néfastes. Il explique avoir été exposé la première fois, avec ses collègues de classe, lors de ses études en dentaire afin de connaitre les effets du protoxyde d'azote sur les patients. Dès lors, il raconte son expérience personnelle au cours de laquelle il fût dépendant au protoxyde d'azote durant treize ans.[51]

De plus, une étude française de Mars 2021 traitant de l'usage de protoxyde d'azote au sein d'une population d'étudiants en médecine, nous informe que la prévalence d'usage de ce gaz est élevée chez les étudiants en médecine. En effet, au cours de cette enquête 77% des étudiants en avaient déjà inhalé et 49,1% au cours des douze derniers mois. Un chiffre plus

éloquent est le taux des usagers réguliers qui était de 9,9% même si un « usage problématique » ne s'est retrouvé que chez un seul étudiant.[52]

2.1.2. Présence dans le domaine public

La consommation du protoxyde d'azote par le public s'est développée à partir d'une méthode d'administration différente de celle vue précédemment qui se rapprochait d'une administration médicale. En effet, le protoxyde d'azote utilisé est d'origine alimentaire, il provient de « cartouches » ou « whippits » qui permettent de recharger les siphons en gaz propulseur (N2O) afin de fabriquer de la crème chantilly. Ces cartouches que l'on peut voir dans la figure ci-dessous (Figure 19), contiennent entre 4L et 5L de gaz et sont disponibles à la vente en supermarché ou sur internet.

Figure 19 : Cartouche de protoxyde d'azote dans un "cracker" (source : openminded.com)

L'inhalation se fait principalement via une méthode qui est facile à trouver sur internet grâce à des vidéos tutorielles (YouTube, Dailymotion) et/ou des bogs/forum qui donnent des conseils d'utilisation. Cette méthode nécessite une cartouche, un ballon de baudruche et un « cracker ». Le cracker est un distributeur de gaz, uniquement disponible sur internet, permettant de libéré le gaz comprimé de la cartouche. L'usage récréatif se fait donc en vissant le cracker à la cartouche, ce qui permet de libérer le gaz en perforant cette dernière, et en adaptant un ballon de baudruche à la sortie du cracker ce qui permet d'obtenir un ballon rempli de protoxyde d'azote que l'on inhale ensuite.[53] L'utilisation du protoxyde d'azote est ainsi facilitée car ce système est transportable aisément et permet une utilisation directe et rapide comme nous pouvons le remarquer dans la figure 20 ci-dessous où peu de matériel est nécessaire.

Figure 20 : Cartouche de protoxyde d'azote mis en place dans un "cracker" accompagné d'un ballon de baudruche (source : Alcohol and drug foundation 2019)

Cette utilisation facilitée permet aux utilisateurs récréatifs une accessibilité accrue et une diffusion des pratiques de mésusage. Ainsi, l'utilisation récréative du protoxyde d'azote se retrouve lors d'événements festifs tel que des réunions étudiantes, des concerts, des soirées

privées, des festivals ou encore lors de « rave party » [54] même si l'utilisation quotidienne à domicile et sur le lieu de travail n'est pas exclue (Tableau 3).[55]

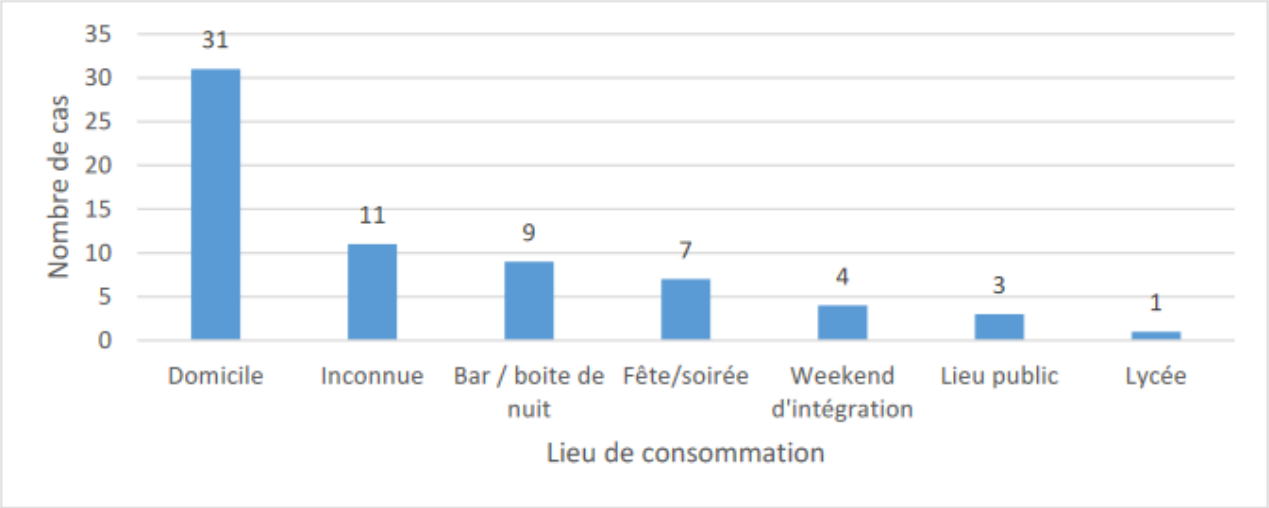


Tableau 3 : Lieux de consommation du protoxyde d'azote (source : Sicap)

2.1.3. Populations exposées et profils à risques

Le protoxyde d'azote possède de nombreuses caractéristiques, en tant qu'inhalant produisant des effets euphorisants, qui en font un produit accessible à tous « types » d'utilisateurs. En effet, l'inhalation comme mode d'administration de substances récréatives (drogue) est particulièrement populaire dans le milieu festif et parmi les populations jeunes sans omettre les professionnels de santé. De plus, la facilité d'accès et d'utilisation du produit ainsi que sa législation, que nous aborderons plus bas, permet à un large panel d'utilisateurs récréatifs dont les individus jeunes de s'en procurer.

Ainsi dans un rapport de l'OFDT datant de 2017, il est rapporté que les différents groupes de consommateurs comprennent les habitués des free-party qui consomment le protoxyde d'azote en association avec d'autres produits ; les collégiens et lycéens avides d'expérimentations

dans un cadre collectif et convivial ; des jeunes impliqués dans le trafic de stupéfiant mais aussi des prostitués. [56]

En ce qui concerne la répartition des cas dans la population, un rapport d'étude de toxicovigilance de l'ANSES sur une période allant de Janvier 2017 à Décembre 2019, indique une prédominance masculine parmi les personnes exposées au mésusage du protoxyde d'azote le ratio homme-femme étant de 1,4. Ce rapport nous indique aussi que les usagers sont majoritairement jeunes puisque l'âge médian était de 21 ans et que 54,5% des cas avaient entre 20 et 25 ans comme nous pouvons le constater dans le graphique de la Figure 21 ci-dessous. [57]

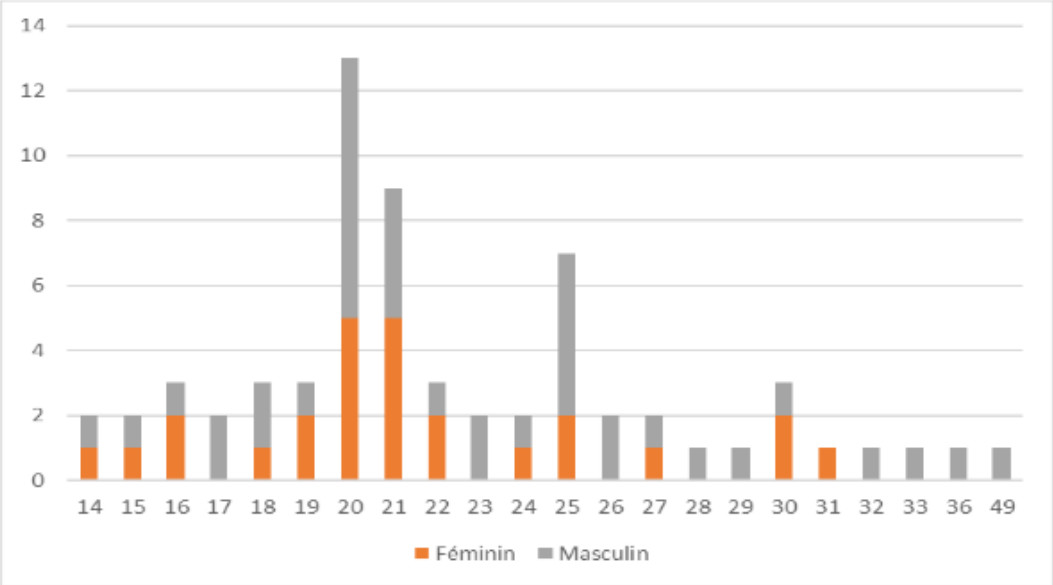


Figure 21 : Répartition par âge et par sexe des cas d'exposition rapportés au CAP entre le 01/01/2017 et le 31/12/2019 (source : Sicap)

En ce qui concerne la population mineur (enfant et adolescent), une étude réalisée par l'institut national d'abus de drogue aux Etats-Unis nous informe que 21,7 millions d'Américains âgés de plus de douze ans ont déjà consommé un inhalant au moins une fois dans leur vie ce qui confirme la précocité d'utilisation de ce type de drogue.

Nous pouvons ainsi avancer que les populations les plus exposées au mésusage du protoxyde d'azote sont :

- Les professionnels de santé travaillant à son contact
- Les jeunes ayant moins de 25 ans et les étudiants notamment masculins
- Les poly-consommateurs de drogues
- Les personnes ayant rapport avec le « monde de la fête » (« free party », « rave », « technivals », boîte de nuit, etc.)
- Les personnes en détresse psychologique et/ou sociale

Concernant les profils à risque de développer des symptômes graves suite au mésusage du protoxyde d'azote nous pouvons citer en premier lieu les poly-consommateurs de drogues qui s'exposent à la potentialisation des effets psycho actifs. En effet, les cas les plus graves rapportés par le rapport de l'ANSES sont liés à la prise concomitante d'autres produits psycho actifs (alcool, cannabis, amphétamines) qui accentue les effets du protoxyde d'azote comme les sentiments de dissociations et d'excitations. Ainsi, la figure 22 ci-dessous nous renseigne sur les proportions des autres produits consommés dans des cas d'exposition au protoxyde d'azote entre 2017 et 2019.

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

Figure 22 : Produits consommés dans des cas d'exposition au protoxyde d'azote rapportés aux CAP entre 2017 et 2019 (source : rapport ANSES)

D'autre part, les jeunes ayant moins de vingt-cinq ans et les personnes en détresse psychologique et/ou sociale sont des populations vulnérables à haut risque de mésusage et ayant

une prédisposition au mésusage intensif et à l'addiction même si cette dernière fait débat dans la littérature et sera discutée plus bas. Les usagers chroniques eux s'exposent inévitablement aux risques du mésusage que nous allons aborder dans la troisième partie et font donc partie intégrante des profils à risques.

2.1.4. Législation

En 2021, le protoxyde d'azote non-médical est un produit facile d'accès et très abordable (quelques dizaines de centimes d'euros pour une cartouche) de par une réglementation de vente qui n'a pas évolué depuis de nombreuses années même si de récentes propositions de loi visent à l'encadrer.

Ainsi, le protoxyde d'azote médical est classé sur la liste 1 des substances vénéneuses ce qui renforce sa réglementation pour son stockage et son utilisation. En revanche, le protoxyde d'azote en tant qu'additif alimentaire et auxiliaire technologique (gaz propulseur) est vendu librement dans le commerce ce qui permet de s'en procurer via internet, les magasins spécialisés et les supermarchés.

En effet, l'usage alimentaire comme gaz de compression dans les cartouches pour siphon à chantilly est soumis à la réglementation sur les auxiliaires technologiques. De par cette classification mais aussi de par le fait que l'industrie en produit d'importante quantité pour la fabrication de produits chimiques et alimentaires, le protoxyde d'azote ne peut pas être classé comme stupéfiant d'après le ministère de l'industrie en 1999. [58]

Toutefois, l'encadrement de la vente de protoxyde d'azote ainsi que le renforcement des actions de préventions est une préoccupation qui prend de l'ampleur au sein de la classe politique grâce aux groupes de travail du CFA (Comité Français des Aérosols) et de l'APEAS (Association Accompagner-Prévenir-Eduquer-Agir-Sauver) qui ont été auditionnés en 2015 et 2019. Ainsi, en 2019, une proposition de loi (n°438) visant à protéger les mineurs des usages dangereux du protoxyde d'azote par une interdiction de vente et un étiquetage spécifique a été adoptée par le

Sénat et transmise à l'Assemblée Nationale. Ce projet de loi que nous aborderons plus en détail dans la troisième partie de ce travail a été finalisé en Juin 2021 et en attendant son application nationale seuls des arrêtés municipaux ont été pris. Ils permettent d'interdire la vente du protoxyde d'azote aux mineurs ou la consommation dans les lieux publics.[59]

2.2. Epidémiologie de l'usage récréatif du protoxyde d'azote

2.2.1. Dans le monde

La découverte du protoxyde d'azote à la fin du XVIIIème siècle fût rapidement associée à son usage récréatif bien avant son usage médical comme nous avons pu le constater précédemment. Ainsi, son mésusage dans le monde débuta dans la société londonienne durant la période Victorienne puis il s'est popularisé dans les milieux festifs dès les années 1970 en Amérique du Nord et s'est répandu au Royaume-Uni ainsi qu'au Pays-Bas. L'utilisation détournée s'est plus ou moins propagée selon les époques et les pays sans pour autant avoir des données précises de cette utilisation.

Afin de remédier à ce manque de données sur la consommation du protoxyde d'azote dans le monde quelques études ont vu le jour ces dernières décennies. Une des premières études recensées a été faite aux Etats-Unis à partir d'un questionnaire anonyme adressé aux étudiants en médecine et en dentaire. Elle concluait que 20% d'entre eux avait utilisé au moins une fois le protoxyde d'azote comme substance récréative.[60]

Plus récemment, une étude à l'université d'Auckland en Nouvelle-Zélande fait état de la consommation de protoxyde d'azote chez les étudiants en première année en 2013. Cette étude démontre que 12% des 1360 personnes interrogées ont utilisé cette substance à but récréatif et que 3% l'ont inhalée au moins une fois par mois. Pour autant, 57% des étudiants étaient au courant de son utilisation récréative ce qui démontre que le mésusage du protoxyde d'azote chez les jeunes est bien connu de nos jours. En 2014, un questionnaire adressé aux « Clubbers » Néerlandais indique que 71 % des personnes interrogées avaient déjà utilisé le protoxyde d'azote et que 33% l'avaient fait au cours du dernier mois. [61]

Les données mondiales étant très éparses, la Global Drug Survey (GDS) qui inclut le protoxyde d'azote depuis 2014 permet de mieux aborder globalement la présence de l'usage récréatif mondial. En effet, la GDS est un organisme de recherche indépendant basé à Londres qui utilise une plateforme internet sécurisée afin de collecter anonymement les données

d'utilisation annuelles des drogues dans le monde. Ce recueil de données est l'étude mondiale la plus étendue sur l'utilisation des drogues mais possède certaines limites comme le fait que les contributeurs se déclarent d'eux-mêmes et que les consommations sont étudiées de manière rétrospective.

En 2020, le rapport de la GDS démontre ainsi une utilisation de plus en plus courante du protoxyde d'azote dans la population mondiale avec une constante augmentation entre 2015 et 2020 pour atteindre un total de 13,1% des personnes interrogées à ce jour comme nous pouvons le voir sur le graphique ci-dessous (Figure 23).

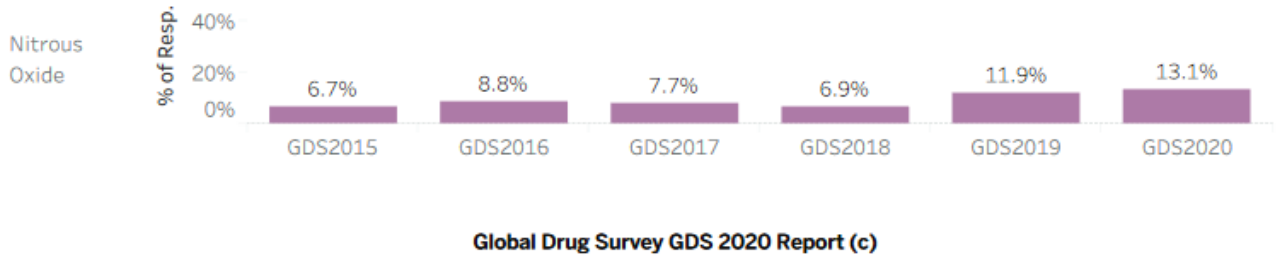


Figure 23 : consommation récréative de protoxyde d'azote au cours des 12 derniers mois comparée au cinq années précédentes (source : Global Drug Survey)

Afin de compléter ces données d'utilisation, le rapport de 2014 nous indique que la prévalence à vie entière au Royaume-Unis était de 38% et aux Etats-Unis de 29% [62]. En 2015, de nouvelles données recueillies grâce à un questionnaire plus approfondi font état d'une inquiétude des utilisateurs pour leur santé qui a triplé passant de 2,5% à 7,5% ou encore que 4% d'entre eux signalent des symptômes correspondants à une neuropathie périphériques. [63]

En conclusion, les données nous indiquent que le Royaume-Uni possède la plus importante prévalence d'utilisation du protoxyde d'azote sous forme récréative devant les Etats-Unis, les autres pays d'Europe et l'Australie. [64] Ainsi, le protoxyde d'azote qui fait partie du « TOP 20 de la prévalence d'usage de drogues des 12 mois précédant » de la GDS était en 2016 la septième drogue la plus populaire à travers le monde [65].

2.2.2. En France

En France, les données d'utilisation détournées du protoxyde d'azote sont recueillies par les Centres Anti-Poison et de Toxicovigilance (CAPTV) et par le réseau des Centres d'Evaluation et d'Information de Pharmacovigilance (CEIP). Grâce aux données recensées, l'ANSM a sollicité l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) pour un rapport d'étude de toxicovigilance en 2019 qui nous permettent d'avoir des chiffres concrets sur le mésusage du protoxyde d'azote en France.

Les premiers cas d'utilisations détournées ont été rapportés au Centre Antipoison (CAP) de Marseille en 1996, puis au réseau des CEIP en 1998 ce qui indique que sa diffusion en France commence à s'élargir à partir de la fin des années 90.

L'étude de Toxicovigilance, qui a analysé les cas enregistrés par les CAP entre le 1er janvier 2017 et le 31 Décembre 2019, a recensée 66 cas durant cette période dont 46 pour l'année 2019 ce qui démontre une nette augmentation des pratiques de mésusages du protoxyde d'azote. Nous y apprenons que la moyenne d'âge des consommateurs était de 21 ans mais aussi que les régions Hauts-de-France et Ile-de-France étaient les plus concernées avec environ 16 cas chacune. De plus, il est rapporté que les fréquences de consommations sont très variables ainsi que les quantités consommées qui peuvent aller de quelques cartouches par jour à plusieurs centaines pour un même patient.[66]

Les graphiques suivants permettent de visualiser la répartition régionale (figure 24) et départementale (Figure 25) des cas d'expositions en France afin de proposer une représentation géographique détaillée de ce mésusage dans notre pays.

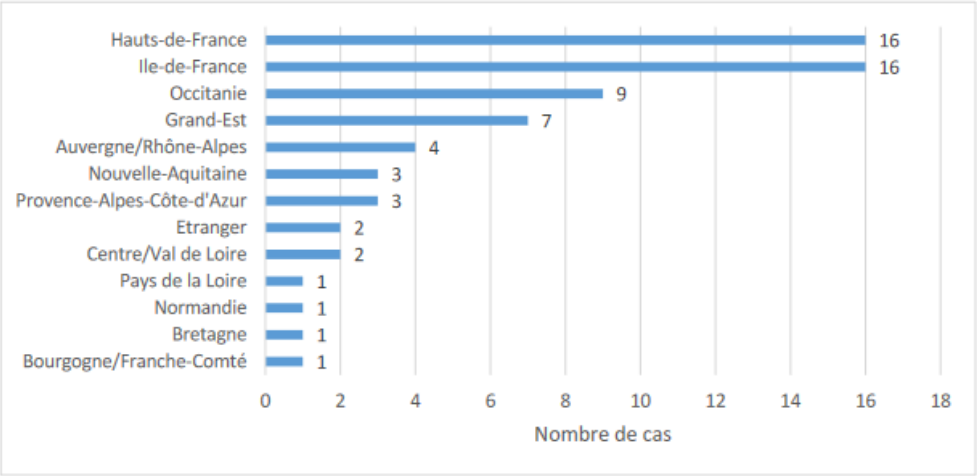


Figure 24 : Répartition régionale des cas d'exposition au protoxyde d'azote rapportés aux CAP (source : Sicap)

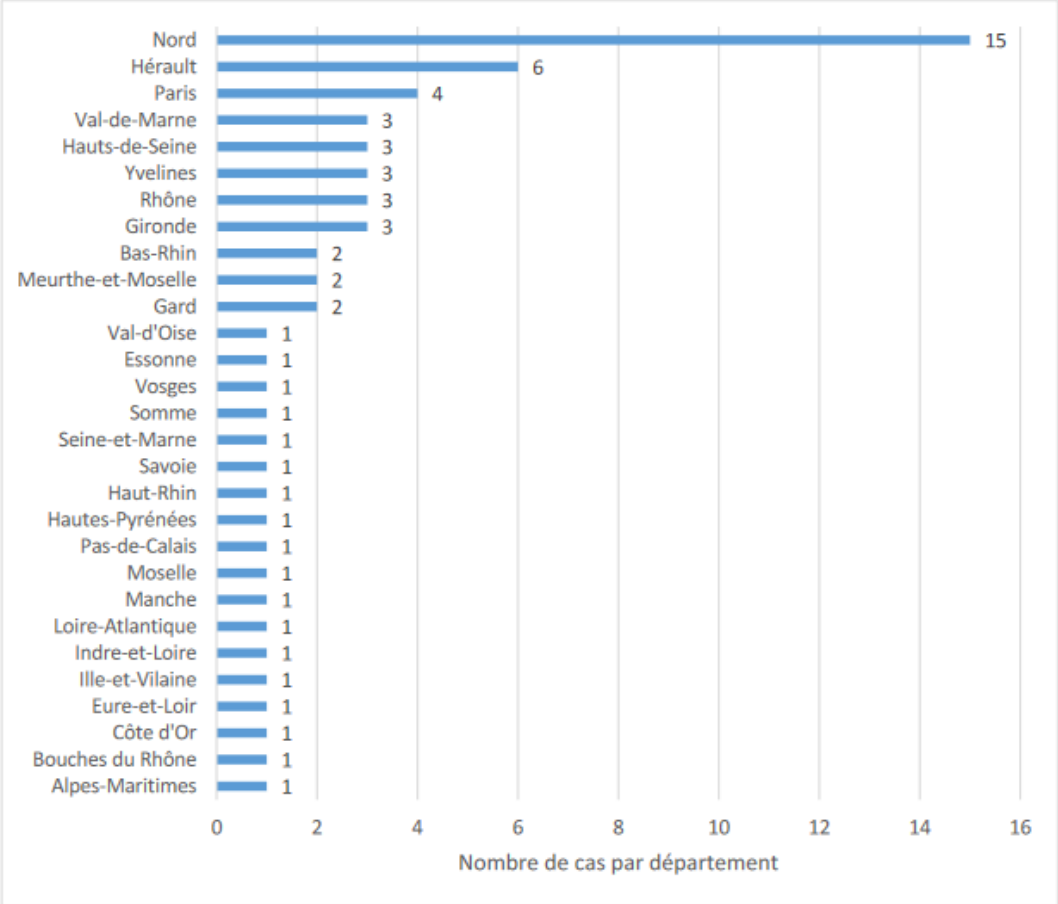


Figure 25 : Répartition départementales des cas d'exposition au protoxyde d'azote rapportés aux CAP (source : Sicap)

En comparaison, le rapport sur l'utilisation détournée du protoxyde d'azote de 2007 qui prend en compte les cas déclarés à partir de 1999 jusqu'en 2007, fait état de 19 cas d'utilisations détournées volontaires dont 8 avec un usage régulier. [67]

Afin d'étayer ces chiffres, depuis 1999, le dispositif Tendances récentes et nouvelles drogues (TREND) qui comprend huit sites en France (Bordeaux, Lille, Lyon, Marseille, Metz, Paris, Rennes et Toulouse) de l'Office Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT) pose un regard scientifique sur les phénomènes émergents dans le champ des drogues, décrit les populations particulièrement consommatrices et enquête sur la diffusion de substances consommées dans des cadres festifs. Ce dispositif constate que des usages détournés sont rapportés de façon sporadique depuis 1999 mais qu'à partir de 2015 il devient très disponible sur les scènes festives alternatives. Pour finir, il est rapporté qu'à partir de 2017 de nombreuses cartouches vides de protoxyde d'azote jonchent les trottoirs de Lille ce qui confirme le caractère massif des consommations et sa visibilité croissante dans l'espace publique. [68]

Une étude réalisée par le Centre d'Evaluation et d'Information sur la pharmacodépendance et l'Addictovigilance (CEIP-A) de Bordeaux entre le 1er Janvier 2015 et le 31 Décembre 2017 auprès de 10 066 étudiants âgés en moyenne de 21 ans révèle que le protoxyde d'azote était la deuxième substance la plus consommée après le cannabis. Ainsi, 24,1% des étudiants consultés en avaient déjà consommé au cours de leur vie et que 13,5% étaient des consommateurs actuels.[69] De plus, une autre étude dénommée COSYS qui comprend 78 000 étudiants du même âge moyen (21 ans) entre 2017 et 2018 indique que la prévalence d'usage est à la hausse chez les hommes (6,2%) comme chez les femmes (3%).[70]

2.3. Risques dus aux mésusages chroniques et aigus du protoxyde d'azote (toxicologie)

Le mésusage chronique ou aigu du protoxyde d'azote n'est pas sans risques pour le consommateur. En effet, de nombreux effets indésirables de différents types ont été décrits dans la littérature. Ces risques encourus peuvent être très divers et variés allant des risques neurologiques, psychiatriques ou encore hématologiques, aux risques cardiovasculaires.

Nous allons traiter dans un premier temps la carence en vitamine B12 provoquée par l'inhalation de protoxyde d'azote puis dans un second temps détailler les risques aigus et graves encourus lors du mésusage. La toxicité du protoxyde d'azote sera ainsi abordée car elle s'explique en grande partie par l'inactivation de la vitamine B12 comme nous allons pouvoir le démontrer.

2.3.1. Carence en Vitamine B12

La Vitamine B12 est une molécule complexe, composée d'un noyau corrinoïde, comprenant un atome de cobalt d'où elle tire son autre appellation : la Cobalamine. Elle est le cofacteur de deux enzymes essentielles du métabolisme : la méthionine synthase et la méthylmalonyl-CoA mutase ; et existe sous plusieurs formes afin de pouvoir interagir avec celles-ci.

- **Mécanisme d'action et conséquence dans l'organisme**

Le protoxyde d'azote possède la propriété d'oxyder l'ion Cobalt I (CO+) en Cobalt III (Co3+) de la vitamine B12 (cobalamine) ce qui a pour conséquence d'inactiver irréversiblement cette dernière et donc d'entrainer une carence en vitamine B12. Cette propriété du protoxyde d'azote provoque des conséquences qui peuvent être délétères pour l'organisme à de nombreux niveaux.

Afin de mieux appréhender les conséquences de l'inactivation de la Vitamine B12, il est nécessaire de connaitre son mode d'action.

Lorsque la vitamine B12 est sous la forme de méthylcobalamine, elle est le cofacteur de la méthionine synthase qui catalyse la re-méthylation de l'homocystéine en méthionine. Ainsi, la vitamine B12 est transformée en méthyl-cobalamine dans le cytoplasme des cellules et c'est sous cette forme qu'elle va pouvoir agir comme co-enzyme, via son interaction avec la méthionine synthétase (Figure 26). Cette action de Co-enzyme va permettre de transformer l'homocystéine en méthionine ce qui permet de renouveler la S-adénosyl méthionine (SAM), donneur de méthyle pour de nombreuses réactions de méthylation dont celles qui jouent un rôle dans la synthèse des composants de la myéline et donc des gaines de myélines entourant les neurones. De plus, ce complexe d'enzyme va permettre de transformer le 5-méthyl-tétrahydrofolate en tétrahydrofolate qui est le précurseur de la thymidine-monophosphate, elle-même nécessaire à la fabrication d'ADN. [71] Par ce biais, le protoxyde d'azote est donc responsable d'une démyélinisation des nerfs périphériques. [72]

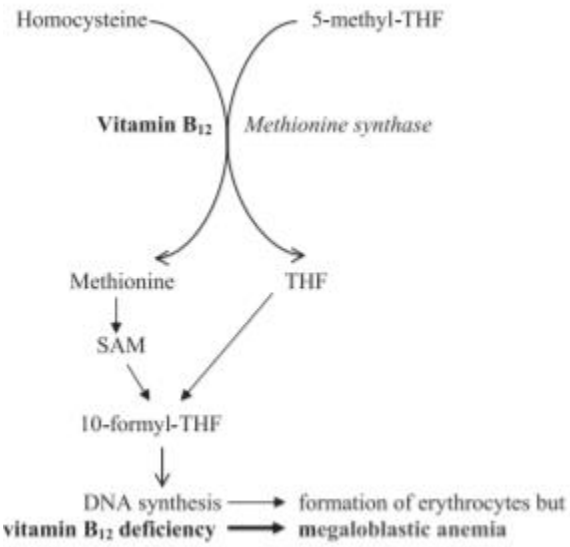


Figure 26 : schéma de l'inactivation de la vitamine B12 sous forme de méthycobalamine (source : Recreational nitrous oxide use : prévalence and risks. 2015)

Lorsque la vitamine B12 est sous la forme d'adénosylcobalamine, elle est le cofacteur de la méthylmalonyl-CoA mutase. Cette dernière est une enzyme qui intervient dans le métabolisme des acides gras et des acides aminés ramifiés en transformant le méthylmalonyl-CoA en succinyl-CoA nécessaire au maintien du cycle de Krebs notamment. (Figure 27)

Le déficit en adénosylcobalamine provoqué par la consommation de protoxyde d'azote entraine ainsi une accumulation d'acide méthylmalonique (AMM) dans l'organisme ce qui crée une perturbation de la synthèse des différents lipides.

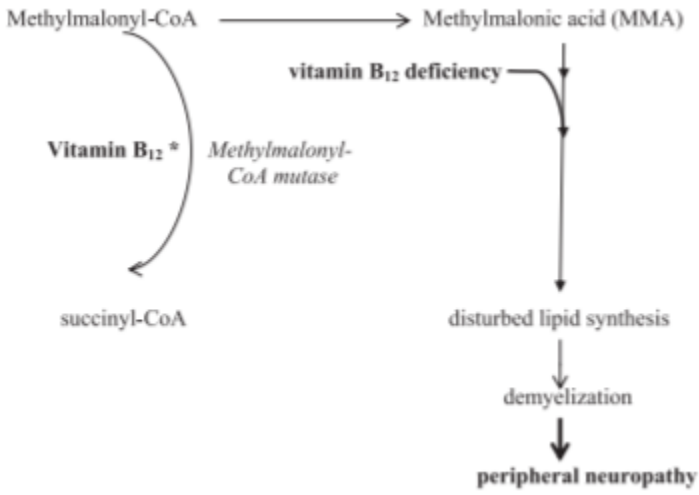


Figure 27 : schéma de l'inactivation de la vitamine B12 sous forme d'adénosylcobalamine (source : Recreational nitrous oxide use : prévalence and risks. 2015)

La vitamine B12, par son rôle dans la transformation du méthyl-tétrahydrofolate en tétrahydrofolate, est indispensable dans la synthèse des acides nucléiques. Par conséquent, une anomalie du métabolisme de la vitamine B12 est responsables d'anomalies hématologiques telle qu'une anémie macrocytaire, une leucopénie voir une pancytopénie.[73]

Les conséquences métaboliques de l'inactivation de la vitamine B12 par le protoxyde d'azote sont donc (Figure 28) :

- Une altération de la synthèse d'ADN qui conduit à une anémie mégaloblastique[74]
- Une dé-myélinisation progressive des neurones due à l'accumulation d'acide méthylmalmonique qui crée une perturbation de la synthèse des lipides ce qui peut induire une neuropathie périphérique et une neuropathie cervico-thoracique.[75]
- Une déstabilisation du cycle de Krebs par manque de Succinyl-CoA

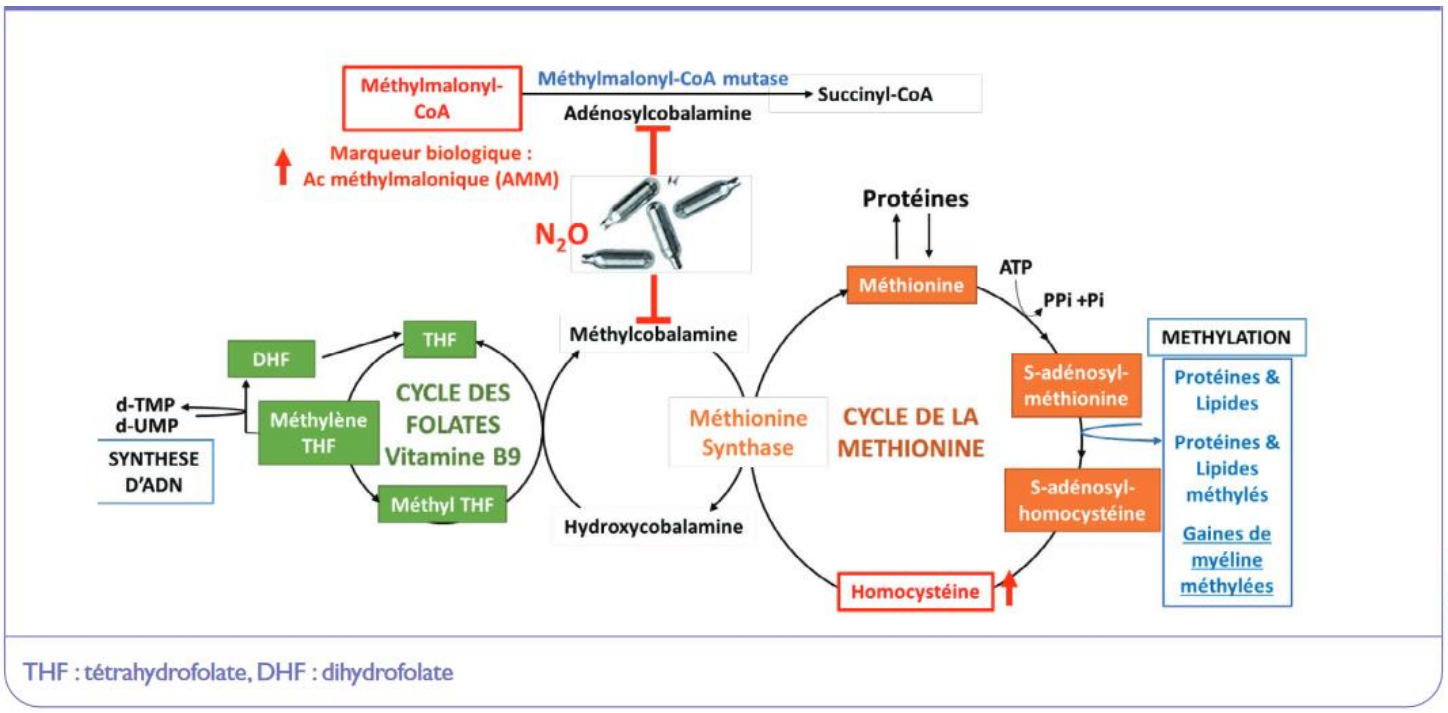


Figure 28 : Représentation schématique des voies métaboliques inhibés par le protoxyde d'azote (source : revue francophone des laboratoire n°535)

Nous pouvons conclure que le déficit en vitamine B12 induit par l'inhalation de protoxyde d'azote provoque un déficit enzymatique fonctionnel. En effet, la cobalamine est présente dans l'organisme mais sous forme inactive du fait du caractère irréversible de son inactivation par le protoxyde d'azote.

Une étude faite par Royston et al. en 1988 démontre par l'expérience que la ventilation d'un sujet avec 70% de protoxyde d'azote durant trois à quatre heures provoque un épuisement de la capacité de coenzyme de la vitamine B12. Ainsi, il faudrait inhaler 180 cartouches « whippits » qui contiennent quatre litres de protoxyde d'azote gazeux, ce qui correspond à 750 litres de protoxyde d'azote, pour arriver à cet épuisement du stock de vitamine B12 active. [76]

- **Traitement**

Afin d'endiguer cette carence en vitamine B12, quelques solutions existent même si l'arrêt de l'utilisation du protoxyde d'azote entraine rapidement une amélioration de l'état tout comme l'administration de vitamine B12 [77] malgré la récupération puisse prendre des mois via ce traitement.[78] Une autre possibilité de traitement est l'administration orale de méthionine qui permet de réduire le délai de récupération car cette dernière est un produit nécessaire à la fabrication de la méthionine synthase.[79]

Il est à noter que les déficits en vitamine B12 ne sont pas provoqués uniquement par le protoxyde d'azote et que d'autres étiologies peuvent accroitre ce déficit comme un apport exogène insuffisant (végétaliens), une absorption inadéquate de celle-ci (personnes âgées : achlorhydrie, troubles de l'intestin grêle, anémie pernicieuse provoquée par une gastrite métaplasique atrophique auto-immune) une utilisation inadaptée (déficit en transporteur : transcobalamine I et II par exemple), ou encore par des médicaments (antiacides, Metformine)

2.3.2. Risques dus au mésusage aigu

La toxicité aiguë du protoxyde d'azote est majoritairement retrouvée lors de mésusage récréatifs, associé ou non à une pharmacodépendance. Le mésusage aigu entraine donc une toxicité aiguë dont le nombre de cas est en augmentation, comme le démontre une étude australienne réalisée dans les services d'urgences où le nombre de passage liés au mésusage du protoxyde d'azote a été multiplié par six entre 2016 et 2018.[80]

- Hypoxie :

L'inhalation d'une grande quantité de protoxyde d'azote en l'absence d'oxygène est le premier mécanisme du risque d'hypoxie induit par le mésusage aigu du protoxyde d'azote. S'en suit le second mécanisme qui est l'hypoxie de diffusion intervenant à l'arrêt de l'inhalation du protoxyde d'azote. Cette hypoxie de diffusion ou effet Fink se produit car le protoxyde d'azote se dissout rapidement dans le sang mais aussi que l'azote est encore moins soluble que le protoxyde d'azote ce qui a pour conséquence que le débit du gaz qui quitte l'alvéole pulmonaire vers la circulation pulmonaire est supérieur au débit de gaz qui quitte la circulation vers l'alvéole. Ainsi, le volume du poumon diminue ce qui concentre les gaz dans cet organe et entraine ainsi une hypoxie aiguë qui est majorée par l'utilisation du protoxyde d'azote pur (ou en grande concentration). Par ailleurs, des cas de décès attribués à des arrêts cardiaques hypoxiques dans le contexte de mésusages aigus de protoxyde d'azotes ont été rapportés dans la littérature [81].

- Diffusion dans les cavités gazeuses closes :

Le protoxyde d'azote comme nous l'avons vu précédemment est beaucoup plus soluble que l'azote (trente-cinq fois plus) ce qui fait qu'il diffuse dans les espaces corporels contenant de l'air par échange avec l'azote (tube digestif, sinus de la face, cavité thoraciques, ect …). Ainsi, lors du mésusage aigu et donc d'une inhalation en grande quantité sur une courte période, le protoxyde d'azote provoque une augmentation du volume de ces espaces[82].

- Barotraumatisme :

L'inhalation de grandes quantités de protoxyde d'azote sous pression issues directement de cartouche ou de bonbonnes, ou à l'aide d'un dispositif inadapté, peuvent provoquer des pneumothorax, des pneumomédiastins [83] ou encore des perforations tympaniques.[84]

- Brûlures :

Lors de l'utilisation de bonbonnes en contexte récréatif, de nombreux cas de brûlures cutanées et de muqueuses sévères ont été recensées.[85] Lors d'inhalation directe et prolongée, la température du gaz vaporisé est d'environ -55°C ce qui provoque des brûlures thermiques graves des voies aérodigestives supérieures. De plus, l'énergie consommée par la vaporisation entraîne

le refroidissement du contenant (enthalpie de vaporisation) ce qui refroidit de manière considérable les parois du contenant et est responsable de brûlures thermiques graves des zones de contact avec la cartouche ou la bonbonne.

- Manifestation neuropsychiatriques aiguës

En plus des effets euphorisants, anxiolytiques et sédatifs déjà décrits, il existe d'autres manifestations neuropsychiatriques induits par l'usage détourné aigu du protoxyde d'azote. L'anxiété et les hallucinations sont particulièrement rapportées lors de l'usage récréatif ce qui peut être à l'origine de comportement dangereux et peut causer des traumatismes graves voir parfois mortels.[86]

Les risques de vulnérabilité des usagers sont aussi à souligner car le consommateur récréatif de protoxyde d'azote peut être, à cause des manifestations neuropsychiatriques induites, non maître de lui-même. En effet, l'administration forcée de protoxyde d'azote ou à l'insu de la victime pourrait en faire une substance de choix pour la soumission chimique (substance disponible, à l'effet amnésiant, et non détectable en analyse toxicologique).

2.3.3. Risques dus au mésusage chronique

L'exposition chronique à une substance peut être considérée comme telle lorsque celle-ci excède trois mois. Ainsi, cette exposition chronique implique notamment les professionnels de santé qui utilisent le protoxyde d'azote dans leur pratique mais également les consommateurs récréatifs qui sont de plus en plus nombreux. Les effets indésirables les plus recensés parmi les cinquante-neuf cas présentant des symptômes indésirables suite à l'inhalation de protoxyde d'azote retenus dans le rapport d'étude commandé par l'ANSES sont majoritairement neurologiques et neuromusculaires, pour autant les autres ne doivent pas être négligés car plus de dix pour cent des cas rapportés font état respectivement d'effets indésirables généraux (asthénie, malaise, hyperthermie), digestifs, cardiovasculaires, psychiques et respiratoires. Les proportions des différents effets indésirables sont ainsi représentées sous forme de graphique ci-dessous dans la Figure 29.

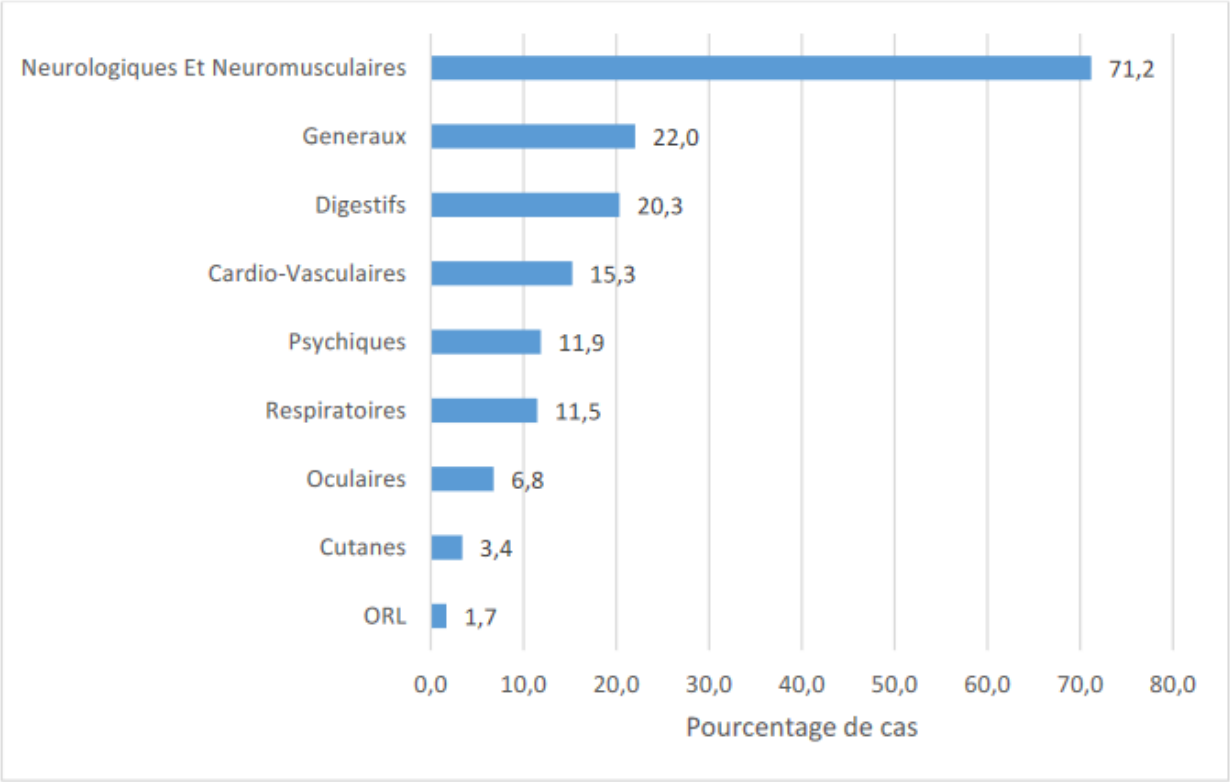


Figure 29 : Pourcentage de personnes, parmi les 59 exposées, ayant présenté au moins un symptôme de la classe (source : Sicap)

2.3.3.1. Neurologiques et neuromusculaires

Les risques de symptômes neurologiques et neuromusculaires sont les plus fréquemment rencontrés lors du mésusage du protoxyde d'azote comme nous l'indique le rapport d'étude demandé par l'ANSES et publié en 2020. Ainsi, parmi les 42 cas qui ont déclaré ces symptômes, les signes moteurs et sensitifs tels que des paresthésies, des tremblements des extrémités ou des douleurs musculaires sont rapportés par 73,8% d'entre eux. Les céphalées, vertiges, troubles de l'équilibre représente eux 50% des symptômes rencontrés. Ces symptômes neurologiques et musculaires étant rarement uniques cela explique le nombre et la proportion importante de ceux-ci dans le recueil de donnée. Le tableau 4 ci-dessous reprend les différents symptômes neurologiques et musculaires en les classant et en dénombrant la proportion de chacun.

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

Tableau 4 : Détails des symptômes neurologiques et neuromusculaire (source : Sicap)

De plus, comme nous l'avons vu dans le mécanisme d'inhibition de la vitamine B12 par le protoxyde d'azote, les symptômes neurologiques peuvent affecter la régularité de la gaine de myéline au niveau de la moëlle épinière et ainsi provoquer un œdème qui sera réversible. Pour autant, une démyélinisation plus conséquente peut apparaitre après une consommation excessive ou chronique provoquant la perte d'axone qui elle est irréversible : c'est une myélopathie.[87] Si cette myélopathie touche à la fois les cordons postérieurs et latéraux on peut parler de sclérose combinée subaiguë.[88]

Une polyneuropathie ou neuropathie périphérique est aussi possible, elle se caractérise par une perte de perception sensorielle au niveau des extrémités dans un premier temps et pouvant se développer secondairement jusqu'à la paralysie aigue des membres inférieurs. [89]

Afin d'étayer ces propos, une revue systématique de la littérature se basant sur les études de cas entre 1900 et 2016, réalisé par GARAKANI et coll.., apporte des précisions chiffrées sur les troubles neurologiques encourus lors de l'usage abusif du protoxyde d'azote. Ainsi, parmi les 91 cas retenus, 72 présentaient des troubles neurologiques. Ces troubles se déclinent en myéloneuropathie pour 31 cas, en dégénération subaiguë combinée pour 17 cas, en polyneuropathie pour 15 cas et en myélopathie pour 14 cas. Lorsque le traitement par

cyanocobalamine (vitamine B12) a pu être instauré, c'est-à-dire pour 59 cas, il a permis de conclure que 10 ont été guéris mais que 46 ne l'ont été que partiellement et qu'enfin 3 ont gardés des symptômes. [90]

Les symptômes neurologiques et neuromusculaires étant nombreux et différents, le tableau 5 ci-dessous permet d'avoir une définition précise des symptômes évoqués dans ce paragraphe.

Symptômes	Définition
Algies neurologiques ou neuromusculaires	Douleur d'origine neurologique ou neuromusculaire
Aphasie ou troubles du langage/dysarthrie	Perturbation acquise de la production et/ou de la compréhension du langage oral ou écrit
Céphalées	Plainte douloureuse centrée sur la région crânienne
Convulsions/crise clonique	Manifestation clinique de l'hyperactivité paroxystique d'un groupe de neurones localisée ou généralisée / Contractions musculaires involontaires, intenses et généralisées
Fasciculations / myoclonies	Contractions musculaires, brusques et brèves, involontaires intéressant une partie ou la totalité d'un muscle voire un groupe musculaire / Fasciculation : décharge spontanée d'une unité motrice isolée, ne déclenchant pas de mouvement
Hyperesthésie	Exacerbation des différents modes de la sensibilité
Hypoesthésie/anesthésie	Diminution ou perte de le sensibilité
Hypotonie	Diminution du tonus musculaire
Myélopathie	Souffrance de la moelle épinière de causes variées
Myopathie	Nom générique donné aux différentes affections du système musculaire
Neurologique ou neuromusculaire : autre signe	Signe neurologique ou neuromusculaire non présents dans ce thésaurus.
Neuropathie périphérique	- Polynévrite : Atteinte bilatérale et symétrique à prédominance distale sans systématisation tronculaire ni radiculaire - Multinévrite : atteinte simultanée ou successive de plusieurs troncs nerveux, le plus souvent asymétrique et asynchrone - Mononévrite : atteinte d'un seul nerf
Paresthésies	Fourmillements, engourdissements, picotements
Troubles de l'équilibre/ataxie	Incoordination des mouvements volontaires
Vertiges	Illusion de mouvement du malade par rapport aux objets environnants ou des objets/au malade

Tableau 5 : Définition des symptômes neurologiques et neuromusculaires (source : CCTV 2011)

2.3.3.2. Psychiatriques

Les symptômes psychiatriques de l'abus du protoxyde d'azote se présentent sous la forme de changement de personnalité plus ou moins marquant allant jusqu'à des comportements violents, mais aussi par des troubles de l'humeur comme un syndrome dépressif ou de l'hypomanie. [91] De plus, les hallucinations, les troubles délirants, la paranoïa, l'agitation et la confusion sont des symptômes relevés dans différentes études dont celle menée par l'équipe du professeur GARAKANI.[92]

Ces symptômes psychiatriques possèdent des signes avant-coureurs comme un état confusionnel, un état dépressif, une agitation, une asthénie ou encore des troubles de la mémoire, qui peuvent aider à la prise en charge rapide du patient.

De nombreuses revues de la littérature ou d'articles font ainsi mention de ces troubles psychiatriques lors de mésusages ce qui en fait un risque réel et accru par la poly-consommation de drogues. Ainsi, dans une étude de 2019 qui comprend une des premières séries de cas sur les manifestations psychiatriques dues à un trouble sévère de l'utilisation du protoxyde d'azote, la plupart des sept patients admis dans un centre psychiatrique à la ville de TAIPEI ont déclaré des comportements suicidaires ou violents. Dans cette étude, la prévalence élevée des antécédents psychiatriques et de consommation de différentes drogues a été décrite ainsi que la forte probabilité d'avoir un trouble psychotique induit par la substance. [93]

Le risque de symptômes psychiatriques est le plus souvent associé au risque de symptômes neurologiques vu précédemment, car la surconsommation, le mésusage et l'exposition chronique au protoxyde d'azote entrainent une action délétère sur la vitamine B12 et ses co-cofacteurs sans oublier l'hypothèse selon laquelle cela pourrait être lié aux propriétés antagonistes non-compétitif des récepteurs NMDA. Le site exact du mécanisme physiopathologique n'est pour le moment pas encore reconnu mais ceci pourrait expliquer les hallucinations, l'agitation et la désorientation provoquées par le protoxyde d'azote. .[94]

Une autre étude sur le rat émet l'hypothèse qu'un effet sur le système mésolimbique (lésions neuronales dans les cortex cingulé et rétrosplénial postérieur) et une augmentation de la concentration en dopamine pourrait donner une explication aux risques de psychose.[95]

Ces symptômes peuvent être réversibles à l'arrêt de l'exposition au protoxyde d'azote et sont traités par une supplémentation en vitamine B12 comme les symptômes neurologiques.[96] Pour autant, ces comportements psychotiques ne doivent pas rester sans surveillance et doivent la plupart du temps être traités par un traitement anti-psychotique.[97]

Ces risques psychiatriques sont donc à prendre en compte lors de la prise en charge d'un patient et sont à différencier des risques neurologiques qui accompagnent ces symptômes. Ces patients présentent parfois des comportements suicidaires ou violents qui requièrent une attention clinique mais aussi une attention sociétale avec un suivi renforcé.

2.3.3.3. Hématologiques

Le protoxyde d'azote, en agissant sur la vitamine B12 comme nous avons pu le décrire précédemment, peut à la suite d'une exposition chronique provoquer une diminution des cellules hématopoïétiques ce qui entraine, dans les cas les plus graves, des anémies mégaloblastiques, des leucopénies ou encore des thrombocytopénies.[98 99]

En effet, la vitamine B12 étant une co-enzyme nécessaire à la synthèse d'ADN et les cellules hématopoïétiques étant synthétisées dans la moëlle osseuse, la prolifération de ces dernières est fortement diminuée par l'utilisation de protoxyde d'azote. Le gaz en provoquant l'inactivation de la méthylcobalamine, induit une diminution du taux de méthionine sérique et une diminution du 5,10-méthyltétrahydrofolate qui prend part au cycle de fabrication de la thymine présent dans l'ADN.[100] Les lignées cellulaires à régénération rapide sont ainsi impactées et un déficit cellulaire peut ainsi survenir même chez les patients les plus jeunes.[101]

Cette diminution de la synthèse des cellules hématopoïétiques se fait en fonction de la durée et de la fréquence des inhalations mais n'est toujours pas définie précisément car le pool

cellulaire de la moëlle osseuse est aussi mobilisable par l'organisme afin de faire face à cette diminution. Ainsi, après plusieurs jours d'exposition chronique et d'épuisement du pool cellulaire, des déficits en cellules hématopoïétiques sont des risques imputables au mésusage du protoxyde d'azote.

2.3.3.4. Cardio-vasculaires

Les risques cardiovasculaires sont possibles lors de l'administration de protoxyde d'azote mais restent rares. Ainsi, les réponses cardiovasculaires à des concentrations croissantes de protoxyde d'azote (20%, 40%, 60%) administrées durant 15 minutes et 2h ont été mesurées lors d'une étude réunissant 30 patients sains en 1980. Cette étude a démontré que le protoxyde d'azote stimule le système cardiovasculaire de manière transitoire et que cela peut être lié à l'excitation du système nerveux central lors d'une anesthésie incomplète associée ou non à une augmentation de la Pa CO_2. Lors de l'expérience où les cobayes ont inhalé durant 15 minutes du protoxyde d'azote à 60%, la pression partielle en CO_2 au niveau du sang artériel ($PaCO_2$) a augmenté de manière significative, tout comme la fréquence cardiaque, le volume systolique, le débit cardiaque, la pression artérielle moyenne et la pression veineuse centrale. [102]

En outre, un cas de thrombose isolé de la veine corticale a été décelé récemment lors d'une exposition récréative chez une jeune femme chinoise [103] et d'autres complications comme un syndrome coronarien aigu avec élévation du segment ST [104] ou comme une embolie pulmonaire ont déjà été rapportés.[105]

Par ailleurs, une étude de 2008 sur la fonction endothéliale lors d'une anesthésie par protoxyde d'azote a conclu que l'homocystéine a augmenté ce qui a altéré de façon manifeste la fonction endothéliale. En effet, lorsque le taux d'homocystéine dans le sang est élevé cela peut donner lieu à une hypercoagulabilité sanguine et in fine des thromboses. [106] Ainsi, l'anesthésie à partir du protoxyde d'azote et son mésusage pourrait être un facteur de risque de morbidité cardiovasculaire.[107]

2.3.3.5. Autres risques

L'inhalation de protoxyde d'azote lors d'usage récréatif peut entrainer dans de rares cas d'autres complications dues aux effets du gaz lui-même ou de sa technique d'administration.

L'asphyxie est un risque pouvant entrainer, dans les cas les plus graves, la mort de l'utilisateur. Lorsque le protoxyde d'azote est inhalé, il prend la place de l'oxygène dans les poumons créant une hypoxie qui, si elle n'est pas interrompue, engendre l'asphyxie. Une inhalation continue en milieux clos ou dans des sacs plastiques favorise l'apparition de ce risque lorsque le taux de protoxyde d'azote dans l'air inspiré est supérieur à 70%.[108] Ainsi, en 2015, un total de 52 décès durant les 30 années précédentes a été recensé dont 17 au Royaume-Uni entre 2006 et 2012. [109]

Le risque d'inhalation des vomissements est aussi un risque de l'inhalation aigüe du protoxyde d'azote. Lorsque la concentration de ce dernier est supérieur à 66%, les réflexes de toux et de protection du larynx ne sont plus observés ce qui associé à une prise de substance émétisante (alcool par exemple) majore ce risque. [110]

Le mésusage peut engendrer des effets indésirables cutanés rares et réversibles comme une hyperpigmentation cutanée qui peut être ciblée (les mains particulièrement) ou diffuse sur tout le corps. [111]

Il est important de noter que le protoxyde d'azote n'est pas établi comme cancérogène ni génotoxique mais qu'il induit une baisse de la fertilité [112], une augmentation des avortements spontanés [113] , et des effets sur le développement fœtal [114] .

En outre, le protoxyde d'azote qui est utilisé pour l'usage récréatif est la plupart du temps d'origine alimentaire et non médical ce qui peut engendrer des impuretés dans le gaz car il nécessite moins de contrôle que pour un gaz destiné à être inhalé médicalement. Ainsi, d'autres substances neurotoxiques peuvent être présentes dans les cartouches pour crème chantilly et entrainer des effets indésirables supplémentaires dus à ces autres substances.[115] [116]

Dans le but de résumer notre travail portant sur les risques associés au mésusage chronique du protoxyde d'azote, le tableau 6 récapitule les différentes classes de symptômes et de signes cliniques ainsi que leurs proportions.

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

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

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

Tableau 6: Description des classes de symptômes et signes cliniques associés à la consommation de protoxyde d'azote et rapportés aux CAP (source : 2019-SA-0216 Protoxyde d'azote)

2.3.4. Addiction

L'addiction est décrite par l'INSERM comme une pathologie cérébrale définie par une dépendance à une substance ou une activité, avec des conséquences délétères. [117]

La définition de l'institut Nord-Américain des drogues est légèrement plus complète et plus précise : L'addiction est une affection cérébrale chronique, récidivante, caractérisée par la recherche et l'usage compulsif de drogue, malgré la connaissance de ses conséquences nocives. [118]

Le diagnostic de l'addiction est établi via le Manuel Diagnostique et statistiques des troubles mentaux datant de 2013 : DSM 5, crée par l'American Psychiatric Association qui répertorie les critères d'addiction fixés par les instances internationales de santé mentale. Les critères du DSM V sont présentés dans le Tableau 7 ci-dessous. Une autre classification existe et permet d'établir un diagnostic de la dépendance : c'est la classification Statistique Internationale des maladies et des problèmes de santé (CIM-10) créée par l'Organisation Mondiale de la Santé.

Ce diagnostic repose ainsi sur des critères bien définis qui comprennent par exemple le « craving » qui est un besoin impérieux et irrépressible de consommer la substance, la perte de contrôle de soi, ou encore la poursuite de la consommation malgré la prise de conscience des troubles qu'elle engendre.[119]

La notion de dépendance est centrale dans le phénomène de l'addiction ; en effet la prise prolongée et répétée de la substance est un facteur favorisant cette notion qui fait partie intégrante de cette pathologie. La dépendance est souvent diagnostiquée par un changement de comportement du consommateur face au protoxyde d'azote : sensation de mal être lorsqu'il n'en consomme pas, augmentation de la dose, besoin d'acheter la substance plus souvent (liste non exhaustive).

La notion de tolérance peut aussi être abordée lorsque l'on parle d'addiction et plus particulièrement avec le protoxyde d'azote car son mésusage peut être intense avec plusieurs dizaines de cartouches consommées dans la même journée. La tolérance est la diminution progressive de l'effet thérapeutique ou recherché alors que la dose administrée est la même sur

une période donnée. Le consommateur peut ainsi augmenter les doses afin de retrouver l'effet recherché. Cette notion peut être particulièrement délétère avec l'utilisation du protoxyde d'azote de façon récréative car il augmente le temps et le nombre d'inhalation et donc le risque de survenu d'effets indésirables graves comme l'asphyxie par exemple.

ADDICTION À UNE SUBSTANCE : CRITÈRES DSM-5

Les questions suivantes reprennent les critères d'addiction à une substance selon le DSM-5 (alcool, tabac, cannabis, opiacés, cocaïne ...). Ces questions se rapportent à l'utilisation d'une seule et même substance sur une période de 12 mois. Un score de gravité peut-être calculé en fonction du nombre de symptômes présents.

L'addiction à une substance est un mode d'utilisation inadapté d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance, cliniquement significative, caractérisé par la présence de deux (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de douze mois :	**Non**	**Oui**
1 - La substance est souvent prise en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu		
2 - Il existe un désir persistant ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation de cette substance		
3 - Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir la substance, utiliser la substance ou récupérer de ses effets		
4 - Il existe un craving ou une envie intense de consommer la substance		
5 - L'utilisation répétée de la substance conduit à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison		
6 - Il existe une utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets de la substance		
7 - Des activités sociales, occupationnelles ou récréatives importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation de la substance		
8 - Il existe une utilisation répétée de la substance dans des situations ou cela peut être physiquement dangereux		
9 - L'utilisation de la substance est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par cette substance		
10 - Il existe une tolérance, définie par l'un des symptômes suivants : - besoin de quantités notablement plus fortes de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré - effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité de la substance		
11 - Il existe un sevrage, caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes : - syndrome de sevrage caractérisé à la substance - la substance (ou une substance proche) est prise pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.		

Cotation : attribuer 1 point en cas de réponse « oui ». Le score total au questionnaire est obtenu par la somme des points aux différents items.

Score < 2 : Absence d'addiction
Score de 2 à 3 : Addiction légère
Score de 4 à 5 : Addiction modérée
Score ≥ 6 : Addiction sévère

Tableau 7 : Critère DSM-5 traduit par Addictauvergne (source : Addictauvergne.fr)

Dans la littérature scientifique, quelques cas de consommateurs récréatifs possèdent des caractéristiques de dépendance au protoxyde d'azote telle que l'apparition d'une tolérance (augmentation progressive de la consommation afin d'obtenir le même effet) ou encore la dépendance psychologique. De plus, les mécanismes d'actions de ce gaz mis en évidence comme son action d'agoniste sur les récepteurs opioïdes libérant ainsi des béta-endrophines ; mais aussi son action sur les interneurones inhibiteurs au GABA qui augmentent la libération de dopamine ; vont dans le sens d'une substance qui possède des caractéristiques favorables à la dépendance. Pour autant, le protoxyde d'azote n'est pas classé comme substance pouvant provoquer une addiction et il n'existe aucune recommandation pour la prise en charge des sujets dépendants à ce dernier.[120]

3. Discussion (analyse du mésusage)

L'augmentation de la consommation du protoxyde d'azote à but récréatif ainsi que sa prépondérance à être détourné de son usage « culinaire » (cartouche pour siphon à chantilly) impose un suivi de cette consommation.

3.1. Le suivi de ce mésusage en France (par l'addictovigilance, les CEIP et les CAP)

Le mésusage du protoxyde d'azote fait l'objet d'une surveillance active par les Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP), les centres anti-poisons (CAP) et le réseau d'addictovigilance de l'ANSM. L'addictovigilance est la surveillance des cas d'abus et de dépendance associés à la consommation de toute substance possédant un effet psychoactif qu'elle soit médicamenteuse ou non. Ainsi, un réseau national de surveillance composé des CEIP et des CAP a été mis en place pour recueillir et analyser les cas.

En Février 2007, un rapport du comité de coordination de toxicovigilance sur la déviation d'utilisation du protoxyde d'azote est fait suite à la demande de la Direction Générale de la Santé (DGS). Ce rapport indique à l'époque que les cas rapportés sont majoritairement dus à des déviations d'usage mais que l'usage détourné du protoxyde d'azote semble moins important qu'à la fin des années 90 et au début des années 2000. Cette diminution serait due à l'application de mesures de sécurisation de stockage par les établissements sanitaires et industrielles.[121] Pour autant, cette demande de rapport fait suite à une interrogation provenant du Danemark et donc de l'évolution constante du mésusage dans d'autres pays d'Europe (Grande-Bretagne) et du monde (Etats-Unis) comme nous avons pu le constater dans la partie épidémiologique abordée plus avant.

Fin 2018, une synthèse des résultats des « tendances récentes et nouvelles drogues » réalisée communément par l'Observatoire Français des Drogues et Toxicomanie (OFDT) et le CedrAgir met en évidence une consommation de protoxyde d'azote visible dans la ville de Lille et en recrudescence dans les milieux festifs mais aussi au cours de soirées étudiantes.[122]

En Juin 2020, un rapport d'étude de toxicovigilance, demandé par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé (ANSM), a donc souhaité mettre à jour l'enquête d'addictovigilance menée par les CEIP afin de compléter les données du réseau d'addictovigilance par celles du réseau des Centres Anti-Poison (CAP). Cette étude de toxicovigilance a révélé une prépondérance des expositions au protoxyde d'azote contenu dans les cartouches pour siphon à chantilly, et non plus au protoxyde d'azote médical comme par le passé. De plus, trente-neuf cas différents (aucun élément ne permettait de rapprocher les cas issus des deux réseaux) d'exposition au protoxyde d'azote non médical ont été répertoriés par ces deux réseaux durant la période du 1er Janvier 2018 au 31 Décembre 2019 ; ce qui a démontré une augmentation inquiétante de la consommation de protoxyde d'azote à but récréatif en France ces dernières années.[123]

En France, la déclaration de cas d'abus graves et de pharmacodépendance grave en lien avec la prise d'une substance psychoactive est obligatoire par tout professionnel de santé. Ainsi, les données recueillies par ce réseau national ainsi que les analyses qui en découlent permettent aux autorités de santé de mettre en place des plans d'actions et des recommandations, destinés aux professionnels de santé mais aussi au grand public, en fonction des conclusions qui en ont été tirées.

3.2. Impact sur la santé publique

La consommation de protoxyde d'azote est un problème de santé publique à cause du mésusage, de l'abus et du détournement de cette substance d'une part et d'autre part à cause des effets indésirables néfastes importants pouvant survenir lors de sa mauvaise utilisation ; sans oublier les problèmes de consommation chronique récemment mis en évidence dans les derniers rapports de l'ANSES.

En effet, le protoxyde d'azote seul et les substances en contenant (MEOPA par exemple) ont été banalisés depuis sa découverte, de la part du personnel soignant mais aussi de la part des patients. Le protoxyde d'azote étant considéré par les patients et les soignants comme « sûr » et « peu dangereux », en atteste sa dénomination répandue depuis toujours dans la population générale : le gaz hilarant ou euphorisant.

Il est évident que le protoxyde d'azote pose un problème de santé publique, particulièrement chez les jeunes de moins de 25 ans et les étudiants mais pas seulement, notamment en termes d'apparition d'effets indésirables tel que les effets neurologiques et neuromusculaires, les effets psychiatriques, les gelures de la face ou encore les risques d'asphyxie. Ainsi, l'Association Accompagner-Prévenir-Eduquer-Agir-Sauver (APEAS) qui réalise en France des interventions dans les établissements scolaires sur les risques liés à l'inhalation de substances volatiles, a relevé la tendance actuelle et croissante de consommation de protoxyde d'azote. Afin de corroborer ces propos, l'APEAS a signalé le décès d'un jeune étudiant en 2016 suite à une consommation excessive de protoxyde d'azote lors d'une soirée de Nouvel An. [124]

Cette problématique de Santé Publique vis-à-vis du mésusage du protoxyde d'azote n'est d'ailleurs pas nouvelle lorsque l'on fait part de l'expérience vécue par certains de nos pays voisins tel que le Royaume-Uni ou d'autres pays dans le monde (Etats-Unis). En effet, le détournement d'utilisation du protoxyde d'azote à des fins récréatives, à partir de cartouches pour siphon à chantilly, a été d'une ampleur sans précèdent et à l'origine de plusieurs dizaines de décès par an à partir des années 90 dans ces pays. En France aussi, cette notion de Santé Publique est associée au protoxyde d'azote et à son mésusage depuis quelques temps, en atteste les travaux sur

l'inhalation de substances volatiles à usage récréatif menés par l'ANSES accompagnés du Comité français des aérosols (CFA), des CAP, des réseaux d'addictovigilance, du TREND, des CEIP et de l'OFDT.

En outre, dès 2017, le TREND a relayé dans sa synthèse de l'année que les consommations sont devenues visibles dans la ville de Lille avec beaucoup de cartouches (« whippits ») retrouvées de façon continuelle et massive dans l'espace publique (le long des trottoirs, aux abords de certaines épiceries de nuit mais aussi dans des lieux festifs et de deal). Ces consommations posent ainsi des problèmes sanitaires et environnementaux de par la pollution omniprésente qu'elles engendrent sur la voirie. Ainsi, le mésusage de protoxyde d'azote constitue un motif de préoccupation pour les citoyens de Lille mais aussi pour les différents professionnels de santé [125].

Une autre donnée à prendre en compte est le regard qu'apporte la société sur la consommation de certaines substances par un individu, ce qui entraine ou non la prise de conscience des risques du mésusage du protoxyde d'azote par son consommateur et son entourage. En effet, le choix du consommateur à consommer du protoxyde d'azote plutôt que de l'alcool, du cannabis, ou d'autres produits stupéfiants à des fins récréatives est surement motivé par la différence de regard que la société apporte à sa consommation même si les profils de poly-consommateurs sont de plus en plus nombreux. Ainsi, lors de la découverte du produit ainsi que lors de la consommation, le regard que l'on porte sur un consommateur de gaz « hilarant » qui donne l'apparence d'être inoffensif et rapidement réversible est sensiblement moins lourd et socialement plus acceptable que la prise de médicaments anxiolytiques (benzodiazépines par exemple), le fumeur de cannabis, le buveur excessif d'alcool ou encore la prise de toutes autres substances psychotiques.

Par conséquent, il devient primordial de renforcer les actions d'informations et de préventions car la consommation récréative et non-encadrée du protoxyde d'azote n'est en aucun cas un événement anodin, aussi bien en raison des effets pharmacologiques immédiats que pour les conséquences sur le long terme lors d'une prise quotidienne ou excessive.

3.3. Les nouvelles mesures prises pour lutter contre le mésusage du protoxyde d'azote : Loi n°2021-695

L'utilisation détournée du protoxyde d'azote pur à des fins récréatives prenant de l'ampleur et étant de plus en plus fortement relayée par la presse ces dernières années, le gouvernement au travers des différentes enquêtes menées par les CAPTV a promulgué, le 1er Juin 2021, une loi tendant à prévenir les usages dangereux du protoxyde d'azote : Loi n°2021-695.[126]

Cette loi entend protéger les jeunes des usages dangereux du protoxyde d'azote car son mésusage concerne majoritairement les jeunes adultes dans un contexte festif et se répand de plus en plus chez les adolescents.[127]

Le texte de loi avait été déposé au Parlement le 5 Avril 2019 par la sénatrice Valérie LETARD et par 93 de ses collègues de tout horizon politique, puis a été adopté à l'unanimité en première lecture mais avec quelques modifications par le Sénat le 11 Décembre 2019 puis par l'Assemblée Nationale le 25 Mars 2021.

Cette Loi cible en priorité les vendeurs mal intentionnés et les trafiquants en interdisant la vente (ou l'offre) de protoxyde d'azote aux mineurs, quel que soit le conditionnement, dans :

- Tous les commerces
- Les lieux publics
- Sur internet : les sites de commerce en ligne devront indiquer sur leurs pages internet cette interdiction de vente aux mineurs

L'article L. 3611-3 énonce ces restrictions d'accès mais mentionne aussi l'interdiction de vendre et de distribuer tous produit spécifiquement destinés à faciliter l'extraction de protoxyde d'azote afin d'en obtenir des effets psychoactifs.

Ainsi, un amendement (article L. 3611-2), proscrit la vente de protoxyde d'azote ou de tout autre produit similaire dans des quantités qui ne peuvent s'expliquer par son usage traditionnel

tout comme la vente et/ou la distribution de « crackers » ou de ballons dédiés à l'usage détourné de cette substance.

De plus, un délit de provocation a été créé dans l'article L. 3611-1, qui fait encourir une amende de 15 000 euros le fait de provoquer un mineur à faire un usage détourné d'un produit de consommation courante pour en obtenir des effets psychoactifs alors que le texte initial ne visait que l'usage détourné.

En outre, cette loi possède en titre II un volet sur la prévention des usages détournés et dangereux notamment avec l'article L. 3621-1 qui oblige les industriels à apposer sur chaque unité de conditionnement des produits contenants ce gaz, une mention indiquant la dangerosité de l'usage détourné du protoxyde d'azote sans quoi ils ne pourront être commercialisés. Cette partie de la loi sur la prévention prévoit aussi d'élargir l'information annuelle s'adressant aux collégiens et lycéens sur les dangers des drogues en incluant l'usage récréatif du protoxyde d'azote dans les conduites addictives et sur leurs risques.

Néanmoins, l'interdiction ne s'applique pas aux majeurs sauf dans certains lieux comme les bars, les discothèques, les débits de boissons temporaires (foires, fêtes publiques ...) et bureaux de tabacs (Article L. 3611-3)

Le vide juridique concernant les mésusages du protoxyde d'azote non médical est donc en partie comblé par cette loi car son statut d'additif alimentaire autorisé de classe I (E 942) et d'auxiliaire technologique en tant que gaz propulseur ne permettait pas de pouvoir statuer et d'agir sur son utilisation détournée. Pour autant, l'âge médian des cas enregistrés était de 21 ans selon le rapport de l'ANSES de Juin 2020, ce qui indique que les restrictions induites par cette loi ne permettront pas immédiatement de diminuer son mésusage dans la population générale sans oublier son impact sur les adultes qui devrait rester minime au vu des recommandations citées ci-dessus. Cette loi est, tout de même, une avancée majeure dans l'encadrement des usages récréatifs de produits à effets psychoactifs tel que le protoxyde d'azote car il y avait une réelle nécessité de combler ce vide juridique au nom de la protection des mineurs vis-à-vis de cette substance.

Cette Loi n°2021-695 suit une tendance internationale à l'encadrement des usages récréatifs du protoxyde d'azote puisque de nombreux Etats se sont emparés de la question comme l'Espagne, les Pays-Bas, la Belgique, Taïwan ou encore le Danemark en régulant ou interdisant la vente du protoxyde d'azote sur leur territoire pour les mineurs mais aussi en limitant le nombre de cartouches que peut acheter un particulier (exemple : loi entrée en vigueur au Danemark le 10 Juin 2020).

Il est à noter que le protoxyde d'azote médical possède, à la différence du protoxyde d'azote « alimentaire », une réglementation stricte en étant inscrit sur la liste 1 des substances vénéneuses et en étant réservé à l'usage hospitalier depuis l'application de l'arrêté du 21 Décembre 2001 qui met en pratique la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de protoxyde d'azote. Ainsi, cette réglementation se traduit aujourd'hui par un niveau désormais presque nul de détournement du protoxyde d'azote médical à des fins récréatives car un seul cas sur soixante-six étudiés dans le rapport de l'Anses a été rapporté.

Ceci peut amener à penser que l'encadrement de la vente du protoxyde d'azote non médical ainsi que sa consommation abusive et détournée vont avoir un impact direct sur la santé publique mais il reste nécessaire d'agir au-delà de la présente Loi en priorisant la prévention à tous les niveaux.

3.4. Connaissance et prévention des professionnels de santé ainsi que de la population

Toute politique de lutte contre la consommation récréative de substance psychoactives telle que le protoxyde d'azote ne peut être réellement efficace sans être accompagnée d'une politique rigoureuse et intense de sensibilisation et de prévention, notamment à destination des jeunes mais aussi des professionnels de santé susceptibles de les prendre en charge.

3.4.1. Prévention et connaissance des professionnels de santé

Face à l'augmentation constante ces dernières années de la consommation récréative et abusive de protoxyde d'azote, les professionnels de santé ont un rôle prépondérant à jouer dans l'identification, la sensibilisation et la prévention de ce mésusage. En effet, pouvant être confrontés aux personnes ayant des effets indésirables ou des complications dues à l'usage détourné du protoxyde d'azote, une prise de conscience ainsi qu'une connaissance accrue de ce phénomène leur est nécessaire. Les professionnels de santé concernés sont les médecins généralistes, les pédiatres, les infirmiers et médecins scolaires, les psychologues, les pédopsychiatres, les psychiatres, les neurologues, les hématologues, sans oublier les médecins du travail ainsi que les professionnels de santé des services d'urgence et de réanimation.

Dans un premier temps, notons tout de même que de nombreux praticiens ont fait l'expérience de l'usage détourné du protoxyde d'azote durant leurs études comme le démontre l'analyse de Ternon and Al. chez les étudiants en médecine. [128] Ainsi, le mésusage du protoxyde d'azote médical, grâce à la facilité d'accès sur leur lieu de travail, leur est connu mais cette connaissance est moindre en ce qui concerne la population générale ou l'accès à cette substance est différent. En effet, de nouvelles données doivent être transmises aux professionnels de santé afin qu'ils puissent apporter une prise en charge adaptée à l'évolution de la consommation récréative par les jeunes. Ainsi, une documentation sur la facilité d'accès et le faible coût du

protoxyde d'azote en ville mais aussi sur les conséquences de son mésusage est utile pour tout professionnel de santé afin de déceler et de prévenir au mieux les comportements à risque.

Les cas d'intoxications se multipliant et les répercussions en termes de neurotoxicité et troubles hématologiques pouvant être graves, une alerte des praticiens (cliniciens) sur ce détournement est indispensable pour de meilleurs diagnostics des intoxications aiguës, pour une prise en charge rapide et optimale des complications (notamment neurologiques) et l'orientation en addictologie en cas de trouble de l'usage.

Ces dernières années, le réseau des centres d'Addictovigilance ainsi que l'Agence Régionale de Santé du Nord ont ainsi communiqué sur la recrudescence du mésusage du protoxyde d'azote auprès des cliniciens afin d'attirer leur attention sur ce phénomène.[129] Un courrier de l'ARS daté du 27 Mai 2019 fait ainsi état de la consommation récréative de protoxyde d'azote pur (plus particulièrement dans le Nord de la France), du public le plus touché par ce mésusage, des effets recherchés mais aussi des risques d'une consommation ponctuelle ou chronique. Ce courrier insiste aussi sur la nécessité de notifier les cas rencontrés auprès de l'ARS afin de permettre s'en savoir plus sur ce phénomène en progression (Annexe 1). Ce signalement est essentiel afin de collecter des informations sur les consommateurs, leur mode de consommation mais aussi afin de pouvoir procurer des chiffres représentatifs de ce mésusage aux Centres d'Addictovigilance qui par la suite vont faire l'objet d'une évaluation. L'Association des centres d'addictovigilance a quant à elle publié en Février 2019 le bulletin n°9 qui synthétise les fréquences d'usage et les risques de l'usage détourné de capsules de protoxyde d'azote afin d'en informer les professionnels de santé.

En ce qui concerne la formation des professionnels de santé au contact de ce mésusage et de la possible addiction à la substance, le site « intervenir-addiction.fr » permet d'avoir un support de formation transposable au mésusage chronique du protoxyde d'azote en pouvant aider à améliorer le repérage et l'évaluation des conduites addictives mais aussi en permettant de modifier sa façon de conduire un entretien ou encore en localisant les structures d'addictologie sur son territoire.[130]

En outre, le rôle des professionnels de santé n'est pas uniquement de prendre en charge les complications somatiques mais aussi et surtout d'orienter le consommateur vers un professionnel d'addictologie si nécessaire ; c'est-à-dire un consommateur qui possède des difficultés pour contrôler sa consommation ou encore pour prendre en compte les poly-consommations associées.

3.4.2. Prévention et connaissance des populations à risques

L'usage détourné et abusif du protoxyde d'azote se répandant de plus en plus dans la population générale ces dernières années, il apparait nécessaire d'informer mais aussi d'éduquer les possibles futurs consommateurs et les consommateurs avérés des risques encourus. Ainsi, la consommation de protoxyde d'azote étant une pratique récréative en recrudescence chez les jeunes, des campagnes d'informations auprès de ceux-ci sont un élément primordial dans la politique de prévention de l'usage des substances psychoactives.

En effet, les consommateurs assimilent clairement ce détournement d'usage à une prise anodine et inoffensive pour différentes raisons telles que la vente libre au public des cartouches de protoxyde d'azote alimentaire, l'absence de connaissance des risques graves encourus, mais aussi aux vues de la brièveté et réversibilité de ses effets. Cette minimisation, éclairée ou à son insu, des risques potentiels par le consommateur associé au faible coût financier et à une vitesse très rapide d'apparition et de disparition des effets recherchés, tend à provoquer une consommation excessive du protoxyde d'azote en plus de son mésusage.

Une accentuation de la communication sur les dangers potentiels et avérés de l'inhalation du protoxyde d'azote comme l'hypoxie, les troubles de l'équilibre, les paresthésies lors d'utilisation intense, ou encore les risques chroniques avec par exemple les atteintes neurologiques sévères, doit être mise en œuvre vis-à-vis des consommateurs afin de décourager le plus possible les incitations à en consommer. Dans le but de toucher les populations cibles et notamment les plus jeunes, cette communication doit débuter en milieu scolaire par le biais des infirmiers ou des médecins scolaires, par les associations intervenant dans les établissements

éducatifs (collège, lycée, université), ou encore par la promotion de sites internet comme Drogues-info-service. Dans le même temps, une communication ciblée doit être menée dans les lieux festifs tel que les bars, les boîtes de nuit, les festivals, et auprès des associations étudiantes universitaires afin que les consommateurs puissent prendre conscience des risques graves encourus.

Cette stratégie de renforcement de la prévention des mésusages de produit de consommation courante, comme le protoxyde d'azote, est indispensable auprès des jeunes et de leur entourage mais elle doit nécessairement s'intégrer dans des interventions traitantes plus généralement sur la prévention des consommations de produits psychoactifs et des addictions. En effet, il ne faut pas trop focaliser les messages et les actions sur le protoxyde d'azote au risque de ne pas avoir l'effet escompté en attirant l'attention sur ce seul produit et ainsi créer un désir de « découverte » d'un nouveau produit jusqu'à lors qualifié comme bénin pour les non-consommateurs.

Compte tenu des risques, la consommation récréative de protoxyde d'azote est absolument déconseillée, cependant certains usagers consommateurs ne souhaitant pas interrompre leurs pratiques, la diffusion de messages de conseils de réduction des risques et de compréhension des effets néfastes du mésusage du protoxyde d'azote est indispensable.

C'est pourquoi le site Drogue-info-service

[131], la Global Drug Survey de 2015 [132] , le site anglosaxon de prévention « Just Say N_2O » [133] , ou encore le prospectus du CEIP-A d'Ile-de-France (Annexe 3) (liste non-exhaustive) proposent des conseils de réduction des risques pertinents aux consommateurs :

- Ne pas inhaler le gaz directement en sortie de cartouche, de siphon ou de cracker (tube qui permet de percer les cartouches) afin d'éviter tout risque de gelures des lèvres, de la bouche, et des cordes vocales.
- Se protéger les mains pour tenir la cartouche ou le cracker lors de l'expulsion du gaz.
- Éloigner les bouteilles ou cartouches de toute flamme (briquet, bougie, cigarette…). Le protoxyde d'azote étant inflammable.

- Éviter de consommer debout et préférer une position assise ou couchée afin d'éviter tout risque de chutes et de traumatismes.
- Ne pas multiplier les prises malgré la brièveté des effets du produit.
- Aspirer de l'air avant de respirer le ballon pour diminuer les risques d'asphyxie.
- Ne pas inspirer et expirer en continu dans le ballon : risque d'asphyxie (manque d'oxygène) ou de perte de connaissance. Respirer de l'air entre les prises afin de toujours assurer un bon apport en oxygène.
- Éviter les aérosols d'air sec et les bonbonnes vendues sur internet dont la composition est plus aléatoire.
- Ne pas utiliser de sac plastique ou de masque qui recouvrent le nez et la bouche pour inhaler le protoxyde d'azote : risque d'asphyxie.
- Attention à ne pas confondre avec les cartouches de couleur jaune qui contiennent du CO_2.
- Éviter les mélanges (alcool, cannabis et autre produits)
- Ne pas consommer seul, mais avec des gens de confiance dans un contexte rassurant.
- Ne pas consommer si on se sent fatigué, stressé, mal ou qu'on éprouve de l'appréhension.
- Ne pas conduire de véhicule car le seuil de vigilance est abaissé.

3.5. Ressources et outils sur le mésusage du protoxyde d'azote

Les professionnels de santé ainsi que les intervenants auprès des usagers peuvent être accompagnés par différents documents qui ont pour but d'améliorer la diffusion d'informations sur la dangerosité et les risques du mésusage du protoxyde s'azote. Ainsi, nous proposons quelques supports de documentation qui nous ont parus pertinents et important dans la compréhension de ce mésusage que ce soit pour les professionnels de santé mais aussi à l'intention du public. Ces documents qui se présentent sous différentes formes sont des supports sur lesquelles nous pouvons nous appuyer afin de permettre une meilleure compréhension des risques encourus mais aussi afin de mieux propager les consignes simples de réduction des risques.

- Outils d'informations pour les professionnels de santé :
    - Bulletin de l'Association des centres d'addictovigilance n°9, Février 2019 : synthèse sur les fréquences d'usage et risques concernant l'usage détourné de capsules de protoxyde d'azote : Annexe 2
    - Communiqué de l'association des CEIP du 5 Novembre 2019 : Annexe 3
    - Fiche pédagogique en ligne sur le site Drogue-info-service, rubrique « Dico des drogues » : informations sur le protoxyde d'azote, effets, complications, conseils de réduction des risques[134]

- Outils sur les conseils pratiques de réduction des risques pour les consommateurs de protoxyde d'azote :
    - Prospectus Association Spiritek (Caarud, CJC) : Annexe 4
    - Prospectus Centre d'addictovigilance Ile de France : Annexe 5
    - Vidéo de l'association FreeForm : https://www.youtube.com/watch?v=CDRVGyymM74

- Prospectus élaboré par l'Association Charonne-Oppelia en y associant les jeunes accompagnés par les équipes de prévention spécialisée d'ArcEA (Seine13) et de la Fondation Jeunesse Feu-Vert 75 - Juin 2020 : Annexe 6
- Prospectus Addict ’o’ news rédigé par les Centres d’addictovigilance de Lyon, Lille et Nantes en Novembre 2019 : Annexe 7

3.6. Rôle du pharmacien – Prise en charge à l'officine

Le pharmacien d'officine de par ses connaissances scientifiques, sa disponibilité et son accessibilité inégalée dans le domaine de la santé (maillage territorial très important, à l'écoute et sans rendez-vous, gratuité du conseil, entité ayant pignon sur rue) est un maillon essentiel dans la prise en charge du mésusage du protoxyde d'azote comme pour tous les autres potentiels dérives d'utilisation de produits qui peuvent être néfaste pour la santé du consommateur. Ainsi, l'implication des pharmaciens aux réseaux d'addictovigilance s'est faite dès la première heure et a permis d'optimiser la qualité de la prise en charge globale des patients. Cette implication permet un dialogue constant entre le consommateur et un professionnel de santé mais aussi une prise en charge et un suivi adapté à chaque patient.

En effet, les pharmaciens d'officine sont largement impliqués au quotidien dans la lutte contre toutes formes de mésusages et d'addiction comme le code de déontologie l'implique :

- « Le pharmacien exerce sa mission dans le respect de la vie et de la personne humaine. Il doit contribuer à l'information et l'éducation du public en matière sanitaire et sociale. Il contribue notamment à la lutte contre les toxicomanies, les maladies sexuellement transmissibles et le dopage » art R.4235-2 du CSP.
- « Les pharmaciens sont tenus de prêter leur concours aux actions entreprises par les autorités compétentes en vue de la protection de la santé » art R.4235-8 du CSP

Ainsi, le pharmacien étant le premier et le dernier maillon de la chaîne thérapeutique mais aussi un professionnel de santé de proximité à la formation pluridisciplinaire, son rôle dans l'éducation et la prévention du mésusage du protoxyde d'azote est prépondérant afin d'identifier les possibles consommateurs récréatifs et de repérer les différents symptômes médicaux-sociaux liés à ce mésusage. Son rôle est donc essentiel dans ce domaine à certains points de vue comme il peut l'être avec d'autres substances provoquant un problème de santé publique et qui peuvent être consommés de manière concomitante (tabac, alcool, cannabis, cocaïne, liste non exhaustive) :

- Lutte contre le mésusage et les abus des médicaments (analyse pharmaceutique et addictovigilance entre autres)
- Educateur de santé de proximité : Tabac (substituts nicotiniques), Alcool, drogues illicites (cannabis, amphétamines, anabolisants, hallucinogènes et autres)

Ce rôle d'éducateur de santé de proximité du pharmacien d'officine est primordial dans la lutte contre le mésusage du protoxyde d'azote de par sa position stratégique car il peut atteindre les populations les plus marginalisées pour les intégrer dans le système de soin. En outre, c'est un interlocuteur d'accès aisé pour les familles ou les malades cherchant des informations fiables sur toutes les formes de mésusages et donc du protoxyde d'azote.

La loi HPST (hôpital, patients, santé, territoire) promulguée le 21 Juillet 2009 a par ailleurs renforcé le rôle du pharmacien d'officine dans la prévention primaire (soin de premier secours, coopération entre professionnels de santé et accompagnement des patients) mais aussi et surtout dans le repérage des conduites addictives afin de promulguer des conseils et d'orienter le patient vers les professionnels de santé adéquats.

Le pharmacien est donc le relais essentiel pour les actions relatives à la prévention, aux soins, mais aussi à la réduction des risques en matière de mésusage et d'abus du protoxyde d'azote médical ou non-médical. Grâce à ces compétences et à son rôle, le pharmacien d'officine peut en effet repérer de manière anticipée une conduite à risque, écouter un usager, un parent ou un ami, conseiller et, le cas échéant, orienter vers une structure généraliste ou spécialisée.

L'Ordre des Pharmaciens a ainsi rappelé les recommandations et conduites à tenir face à la hausse des intoxications au protoxyde d'azote dans une alerte du 25 Novembre 2021 :

- En cas d'urgence, prévenir les secours (15 ou 112) ;
- Face à des symptômes inquiétants ou inhabituels liés à un usage détourné de protoxyde d'azote, de contacter son Centre antipoison ou son Centre d'addictovigilance
- De déclarer tout cas grave lié à un abus, une dépendance ou un usage détourné avec le protoxyde d'azote sur le site : signalement-sante.gouv.fr

- En cas de difficulté à contrôler et/ou à stopper sa consommation dans un contexte d'usage détourné, de consulter un médecin ou une structure spécialisée dans la prise en charge des addictions, telle qu'une "consultation jeunes consommateurs " qui propose un service, gratuit et confidentiel, d'accueil, d'écoute, de conseil et, si nécessaire, une orientation. Toutes les informations sont disponibles sur : www.drogues-info-service.fr

4. Conclusion

Le protoxyde d'azote, aussi connu sous le nom de « gaz hilarant » ou « proto », est un gaz qui a vu son usage détourné depuis la découverte de ses propriétés euphorisantes à la fin du XVIIIème siècle. Ce mésusage, connu mais peu documenté, a pris de l'ampleur ces dernières décennies dans les pays anglo-saxons (Etats-Unis, Grande Bretagne, Nouvelle-Zélande), en Europe (Danemark, Belgique, Pays-Bas) et donc aussi en France, s'étendant à de nouveaux lieux ainsi qu'à de nouveaux types de consommateurs comme les collégiens et lycéens. Cette consommation étant connue en milieu festif alternatif depuis la fin des années 90 (rave party, free party…), nous avons pu constater qu'elle s'est étendue à d'autres contextes tel que les soirées étudiantes, les festivals, les week-ends d'intégration, les bars et boîtes de nuit ou même tout simplement dans l'espace privé (à domicile) et dans la rue. Cette extension est corrélée à l'augmentation des cas d'inhalation de protoxyde d'azote à but récréatif en France observée par les CAP entre 2017 et 2019 mais aussi à l'international par la GDS depuis 2014 ; confirmant ce qui est observé par les réseaux d'addictovigilance et la littérature scientifique. En outre, de nouveaux types de consommation sont observés avec des prises répétées, voir quotidiennes, des prises au long cours et en grandes quantités, mais aussi des associations avec d'autres substances psychoactives responsables des cas les plus graves rapportés.

En étudiant ces différents types de consommations détournées et les profils des consommateurs rapportés grâce à l'étude de toxicovigilance de l'ANSES, nous avons constaté en France une prédominance masculine parmi les personnes exposées au mésusage du protoxyde d'azote car le ratio homme-femme est de 1,4 mais aussi que les usagers sont majoritairement de plus en plus jeunes puisque l'âge médian est de 21 ans. De plus, de nombreux rapports font état en France de nouveaux modes de consommations dominés par l'utilisation de cartouches alimentaires de protoxyde d'azote pur (« whippits ») destinées normalement à la fabrication de crèmes chantilly « maison » ou encore par des bonbonnes de grandes contenances vendues spécifiquement à cette fin récréative, facilement accessibles en grande surface ou sur internet.

Les manifestations cliniques de ce mésusage peuvent entrainer de graves séquelles sur la santé du consommateur comme nous avons pu le constater lors de l'évaluation des risques, avec une prépondérance neurologique due au mécanisme d'action du protoxyde d'azote et à son passage au niveau du système nerveux central. Le protoxyde d'azote, en exerçant un effet inhibiteur sur la méthionine synthétase au niveau hépatique et cortical par inactivation de la vitamine B12, entraine un risque de myélopathies et de troubles neurologiques élevé en cas d'inhalations détournées et abusives. De plus, son action antagoniste des récepteurs à NMDA associée à son action sur les récepteurs GABA, sans omettre son action agoniste partiel sur les récepteurs opioïdergiques qui procure au protoxyde d'azote un potentiel addictif encore méconnu mais dont il est de plus en plus question face à son mésusage.

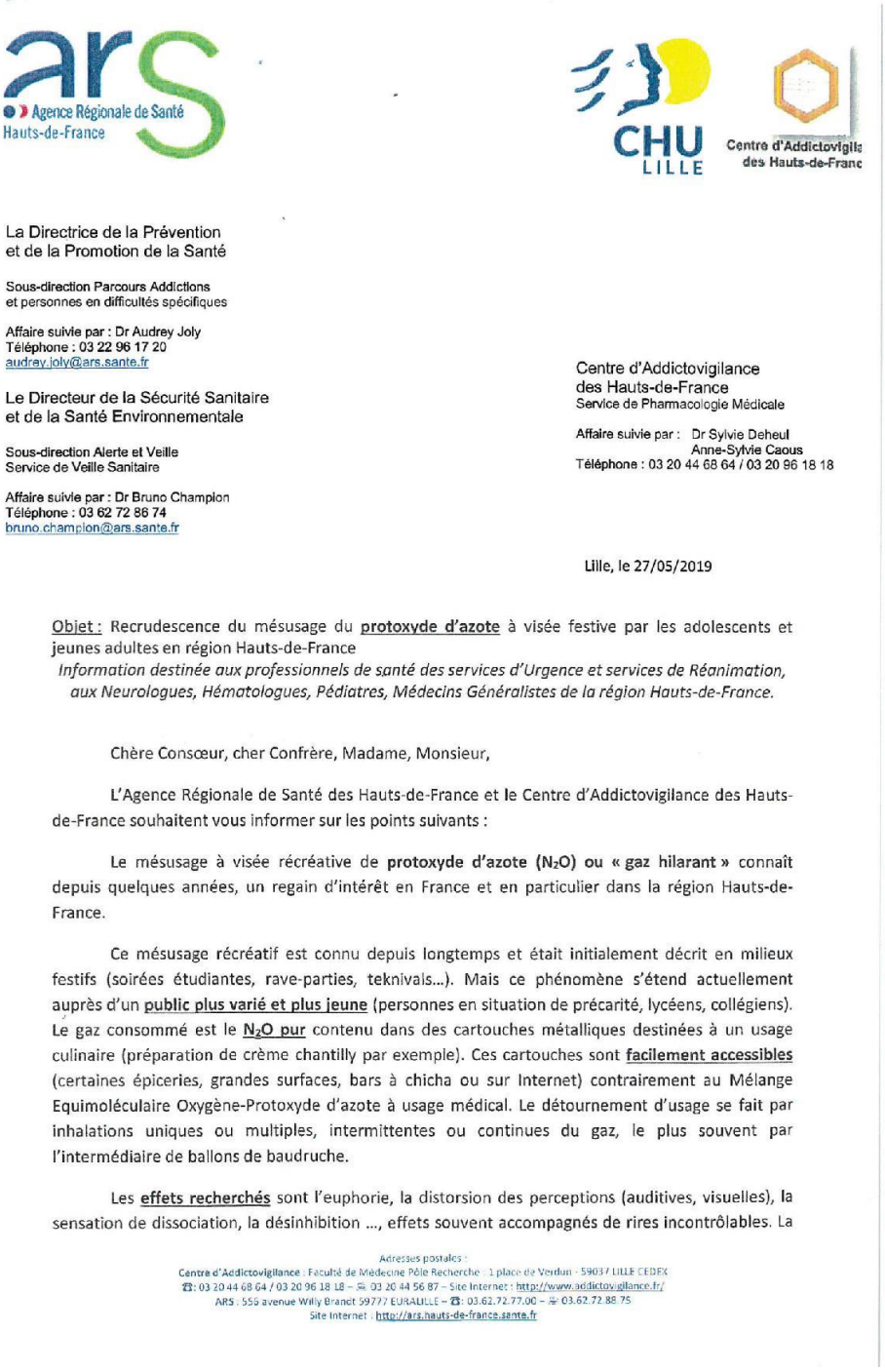
Cependant, en détaillant les différentes complications, aigües et chroniques, liées à la consommation détournée du protoxyde d'azote et en mettant en évidence leur gravité, nous pouvons constater qu'elles ne concernent pas la majorité des consommateurs et des consommations mais surtout que ces complications apparaissent méconnues du grand public tout autant que des professionnels de santé.

Nous avons pu constater au cours de ce travail une évolution significative de la législation française du point de vue de l'accès au produit avec la Loi n°2021-695 qui tend surtout à protéger les jeunes des usages dangereux du protoxyde d'azote en interdisant entre autres la vente de protoxyde d'azote aux mineurs quel qu'en soit le conditionnement mais aussi en interdisant cette vente aux adultes dans les débits de boissons et de tabacs. De plus, une mention indiquant la dangerosité de l'usage détourné du protoxyde d'azote est devenue obligatoire sur chaque unité de conditionnement des produits contenant ce gaz. Ces avancées majeures dans l'encadrement et la réglementation de la vente libre de protoxyde d'azote en France sont un atout dans la lutte contre le mésusage et l'idée reçu de l'innocuité de l'inhalation détournée du protoxyde d'azote.

Pour autant, un renforcement de la communication auprès du jeune public, de façon appropriée selon la catégorie d'âge concerné, serait à mettre en œuvre en même temps qu'une campagne de sensibilisation et d'éducation aux risques encourus auprès des consommateurs. Cette nécessité d'informer davantage les consommateurs et les publics cibles prend racine dans la croyance populaire que l'inhalation du protoxyde d'azote est inoffensive et anodine aux vues de la brièveté et la réversibilité de ses effets mais aussi de sa facilité d'accès.

5. Annexes

Annexe 1



ars Agence Régionale de Santé Hauts-de-France

CHU LILLE — Centre d'Addictovigila des Hauts-de-Franc

La Directrice de la Prévention
et de la Promotion de la Santé

Sous-direction Parcours Addictions
et personnes en difficultés spécifiques

Affaire suivie par : Dr Audrey Joly
Téléphone : 03 22 96 17 20
audrey.joly@ars.sante.fr

Le Directeur de la Sécurité Sanitaire
et de la Santé Environnementale

Sous-direction Alerte et Veille
Service de Veille Sanitaire

Affaire suivie par : Dr Bruno Champion
Téléphone : 03 62 72 86 74
bruno.champion@ars.sante.fr

Centre d'Addictovigilance
des Hauts-de-France
Service de Pharmacologie Médicale

Affaire suivie par : Dr Sylvie Deheul
Anne-Sylvie Caous
Téléphone : 03 20 44 68 64 / 03 20 96 18 18

Lille, le 27/05/2019

Objet : Recrudescence du mésusage du **protoxyde d'azote** à visée festive par les adolescents et jeunes adultes en région Hauts-de-France

Information destinée aux professionnels de santé des services d'Urgence et services de Réanimation, aux Neurologues, Hématologues, Pédiatres, Médecins Généralistes de la région Hauts-de-France.

Chère Consœur, cher Confrère, Madame, Monsieur,

L'Agence Régionale de Santé des Hauts-de-France et le Centre d'Addictovigilance des Hauts-de-France souhaitent vous informer sur les points suivants :

Le mésusage à visée récréative de **protoxyde d'azote (N_2O) ou « gaz hilarant »** connaît depuis quelques années, un regain d'intérêt en France et en particulier dans la région Hauts-de-France.

Ce mésusage récréatif est connu depuis longtemps et était initialement décrit en milieux festifs (soirées étudiantes, rave-parties, teknivals...). Mais ce phénomène s'étend actuellement auprès d'un **public plus varié et plus jeune** (personnes en situation de précarité, lycéens, collégiens). Le gaz consommé est le **N_2O pur** contenu dans des cartouches métalliques destinées à un usage culinaire (préparation de crème chantilly par exemple). Ces cartouches sont **facilement accessibles** (certaines épiceries, grandes surfaces, bars à chicha ou sur Internet) contrairement au Mélange Equimoléculaire Oxygène-Protoxyde d'azote à usage médical. Le détournement d'usage se fait par inhalations uniques ou multiples, intermittentes ou continues du gaz, le plus souvent par l'intermédiaire de ballons de baudruche.

Les **effets recherchés** sont l'euphorie, la distorsion des perceptions (auditives, visuelles), la sensation de dissociation, la désinhibition ..., effets souvent accompagnés de rires incontrôlables. La

Adresses postales :
Centre d'Addictovigilance : Faculté de Médecine Pôle Recherche - 1 place de Verdun - 59037 LILLE CEDEX
☎: 03 20 44 68 64 / 03 20 96 18 18 – 🖷: 03 20 44 56 87 – Site Internet : http://www.addictovigilance.fr/
ARS : 556 avenue Willy Brandt 59777 EURALILLE – ☎: 03.62.72.77.00 – 🖷: 03.62.72.88.75
Site Internet : http://ars.hauts-de-france.sante.fr

durée des effets après une inhalation unique est de 2 à 3 minutes et leur intensité varie selon les individus, la quantité de produit consommée et le contexte de la consommation (consommation concomitante d'autres produits par exemple).

Cette consommation même ponctuelle comporte des **risques** variables selon la dose inhalée, la ventilation en air ambiant entre les inhalations de N_2O et les substances consommées de manière concomitante. Ainsi, les effets suivants peuvent survenir : vomissements, désorientation, incoordination motrice, troubles du rythme cardiaque, perte de conscience, perte des réflexes de toux et de protection du larynx. Le consommateur peut donc s'exposer à un risque de chute et à un risque d'inhalation des vomissements. Le risque majeur est **l'hypoxie** et ses complications notamment cardiaques (des cas de décès notamment suite à des consommations intenses ont déjà été décrits dans la littérature).

Quant aux effets liés à une **consommation répétée ou chronique**, ils sont encore peu décrits. Parmi ceux-ci, l'oxydation de la **vitamine B12** par le N_2O pouvant entraîner une carence symptomatique avec ou sans anémie, atteintes du système nerveux (myélites, polyneuropathies) et hyperhomocystéinémie, pouvant être à l'origine de séquelles, commence à être signalée auprès du réseau des Centres d'Addictovigilance. D'autre part, une évolution vers une **dépendance** au produit ne peut pas être exclue chez certains consommateurs.

La connaissance de ces problématiques par les professionnels de santé est essentielle pour une prise en charge rapide et adaptée de ces patients. La notification des cas rencontrés est indispensable pour permettre d'en savoir davantage sur ce phénomène en expansion. C'est pourquoi nous vous demandons de bien vouloir **notifier les cas** que vous serez amenés à observer, auprès du point focal de l'ARS (ars-hdf-signal@ars.sante.fr) en vue d'une évaluation par le Centre d'Addictovigilance.

Pour plus d'informations, vous trouverez ci-joint, le **bulletin** édité par le réseau des centres d'Addictovigilance et consacré au protoxyde d'azote.

Vous remerciant de votre aide et restant à votre disposition pour de plus amples informations,

Cordialement,

Sylvianne STRYNCKX

Eric POLLET

Le Directeur de la Sécurité Sanitaire
et de la Santé Environnementale

Eric POLLET

Pr. Régis BORDET

Adresses postales :
Centre d'Addictovigilance : Faculté de Médecine Pôle Recherche : 1 place de Verdun - 59037 LILLE CEDEX
☎ : 03 20 44 68 64 / 03 20 96 18 18 - 🖷 03 20 44 56 87 – Site Internet : http://www.addictovigilance.fr/
ARS : 556 avenue Willy Brandt 59777 EURALILLE – ☎ : 03.62.72.77.00 - 🖷 03.62.72.88.75
Site Internet : http://ars.hauts-de-france.sante.fr

Annexe 2

n° 9
Janvier 2019

Addictovigilance

Bulletin de l'Association des Centres d'Addictovigilance
www.addictovigilance.fr

Article rédigé par les CEIP-Addictovigilance de Nantes et Lille

Protoxyde d'azote

« Proto », « gaz hilarant » et cartouches métalliques qui jonchent certains trottoirs : de quoi s'agit-il?

Le protoxyde d'azote était utilisé comme « gaz hilarant » dans les foires dès la seconde moitié du 19ème siècle. A partir du milieu du 20ème siècle, son utilisation médicale se développe dans l'anesthésie et l'antalgie. En parallèle, il est utilisé dans l'industrie comme gaz propulseur, notamment pour les aérosols de crème chantilly ou pour les cartouches destinées aux siphons à chantilly. Ce sont actuellement ces cartouches, ou capsules, qui font l'objet d'un détournement d'usage : le gaz est inhalé pour obtenir un effet euphorisant, « hilarant »... et, après leur utilisation festive, les capsules se retrouvent parfois sur les trottoirs.

Points clés : à partir des données du réseau d'addictovigilance

Protoxyde d'azote pur : un usage récréatif inquiétant du gaz culinaire

L'usage récréatif du protoxyde d'azote est connu depuis longtemps, mais ces dernières années, et plus encore ces derniers mois, les cas d'abus et de dépendance au protoxyde d'azote pur déclarés aux Centres d'Addictovigilance (CEIP-A) sont en hausse et rapportent des conséquences graves.

Cette utilisation concerne principalement **des jeunes adultes, notamment des étudiants, dans un contexte festif ou récréatif.** Dans l'étude I-share, réalisée par le Centre d'Addictovigilance de Bordeaux entre 2015 et 2017 auprès de plus de 10 000 étudiants de l'enseignement supérieur (âge moyen 21 ans), **le protoxyde d'azote est la deuxième substance la plus consommée après le cannabis** : 24,1% en ont consommé au cours de leur vie ; 13,5% sont des consommateurs actuels. Cette utilisation a également été rapportée, plus récemment chez **des adolescents (collégiens, lycéens).**

Le protoxyde d'azote est associé à d'autres substances psychoactives dans deux tiers des cas. Le protoxyde d'azote consommé n'est pas le gaz pur médicinal mais **toujours celui contenu dans les cartouches/capsules destinées aux siphons à chantilly. Ces cartouches sont disponibles en vente libre, sans limite de quantité. Le nombre de cartouches consommées peut être élevé par soirée,** des consommations de 2000 cartouches/semaine sont rapportées dans la littérature.

L'existence de « bars à proto » est signalée.

Aérosols de crème chantilly prêts à l'emploi, cartouches ou capsules de protoxyde d'azote destinés aux siphons à chantilly.

Grande disponibilité sur internet (sites grand public ou sites spécialisés)

Des risques sur la santé :

Risques immédiats dans l'utilisation récréative : **brûlures par le froid** du gaz libéré directement depuis la cartouche (lèvres, gorge, voire œdème pulmonaire pouvant entraîner le **décès**), **ASPHYXIE** liée au manque d'oxygène et troubles cardiaques induits, **perte de connaissance** et risque de chute, perte des réflexes de la toux et de la déglutition (**risque mortel** de fausse-route notamment des vomissements) ; **troubles neurologiques** (désorientation temporo-spatiale, troubles de la vigilance, vertiges) ; **troubles psychiques** (attaques de panique) ; **surdosage** avec troubles moteurs et cardiorespiratoires **potentiellement létaux.**

Les risques en cas d'utilisation régulière :

- Risques **psychiques** (troubles de l'humeur, hallucinations, idées suicidaires...), risques **neurologiques** (troubles de la mémoire...), risques **cardiovasculaires** (troubles du rythme, hypotension...)
- **RISQUES LIÉS À UN DÉFICIT EN VITAMINE B12** : **myélopathies souvent irréversibles,** troubles neurologiques (paresthésies, désorientation temporo-spatiale...), anémie, hyperhomocystéinémie...
- **DÉPENDANCE**

Le protoxyde d'azote : un gaz, deux statuts, les mêmes risques

Propriétés du protoxyde d'azote

Le protoxyde d'azote est un gaz comburant, incolore, d'odeur et de saveur légèrement sucrées. Sa formule chimique est N_2O. Ses propriétés physico-chimiques lui permettent d'être utilisé comme **gaz propulseur notamment dans les produits alimentaires (crème chantilly)**.

Ce gaz est dépresseur du système nerveux central avec un effet dose-dépendant. Son mécanisme d'action n'est pas totalement expliqué. L'absorption par voie pulmonaire est très rapide, la concentration cérébrale est proche de la concentration inhalée, en moins de cinq minutes. Il ne subit aucun métabolisme et est éliminé par voie pulmonaire en quelques minutes.

Les effets cliniques du protoxyde d'azote sont liés à son passage au niveau central :

- l'antalgie, l'anesthésie faible
- la relaxation, détente : « sédation consciente »

} Les effets cliniques recherchés dans l'utilisation médicale

- **l'euphorie et l'hilarité (d'où son nom de « gaz hilarant »)**
- **la distorsion des perceptions, les effets hallucinatoires voire dissociatifs**

} Les effets recherchés dans l'usage récréatif

Protoxyde d'azote : un gaz, deux contextes d'utilisation

Le gaz à usage médical	Le gaz propulseur
- Adjuvant en anesthésie générale - Adjuvant en analgésie en bloc opératoire, salle de travail - Analgésie de courte durée des actes douloureux ou en cas de douleur légère à modérée, sédation en soins dentaires, analgésie en obstétrique	- **Gaz propulseur culinaire (cartouches/capsules pour siphon à chantilly** et aérosol prêt à l'emploi) - Agent comburant dans les laboratoires et industrie électronique, automobile et aérospatiale.
Utilisé en mélange avec l'oxygène, à des concentrations comprises entre 50 et 70 %; le MEOPA est un mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote	Utilisé pur
Liste 1, le MEOPA suit une partie de la réglementation des stupéfiants. Protoxyde d'azote pur : réservé à l'usage hospitalier ; MEOPA : sortie de la réserve hospitalière pour usage professionnel	**Vente libre, Supermarchés, épiceries, internet, magasins spécialisés**

Qu'en est-il du MEOPA (mélange oxygène/protoxyde d'azote) ?

un médicament au rapport bénéfice/risque élevé, mais aussi détourné

Des cas d'abus mais aussi de pharmacodépendance majeure chez les patients et les professionnels de santé sont rapportés au réseau des CEIP-A. Chez les patients, il s'agit souvent de jeunes, avec une focalisation importante sur le produit, à l'origine de tensions avec les professionnels de santé ; ils présentent un comportement de transgression pour obtenir le MEOPA (demandes réitérées, exagération des symptômes…) et recherchent au-delà de l'effet antalgique, une sensation de bien-être, d'anxiolyse. Des détournements d'usage à visée récréative (patients, professionnels de santé, étudiants) sont également rapportés.

Les articles et reportages dans les médias à propos du protoxyde d'azote ont été nombreux ces derniers mois. En mai 2018, le réseau des CEIP-A a rédigé un rapport, présenté à l'ANSM dont un résumé est disponible sur le site de l'agence. En décembre 2018, le rapport Tendances de l'OFDT signalait « la popularité renouvelée du gaz hilarant ». Rapports, articles scientifiques, médias : tous soulignent la consommation en hausse du protoxyde d'azote dans une population jeune avec une méconnaissance des risques liés à la consommation

Ce gaz, inscrit sur la liste 1 des substances vénéneuses lorsqu'il est utilisé comme médicament, et qui, lorsqu'il s'agit du MEOPA, suit une partie de la réglementation des stupéfiants, est également disponible en supermarché ou sur internet sans limite de quantité : c'est le paradoxe du protoxyde d'azote.

N'hésitez pas à nous contacter pour toute question sur les médicaments et substances psychoactifs, pour toute déclaration de cas d'abus ou de pharmacodépendance par téléphone, par fax ou par e-mail :

Centre d'Addictovigilance (CEIP-A) des Hauts-de-France

Service de Pharmacologie – Faculté de Médecine Pôle Recherche – 1 place de Verdun 59037 LILLE CEDEX

Tél. : 03 20 96 18 18 ou 03 20 44 68 64 - Fax. : 03 20 44 56 87 - e-mail : pharmacodependance@chru-lille.fr

Annexe 3

Communiqué de l'Association Française des Centres d'Addictovigilance

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

Le 5 novembre 2019

L'Association Française des Centres d'Addictovigilance alerte sur l'augmentation de l'usage non médical du protoxyde d'azote en France et sur l'augmentation des complications sanitaires graves, notamment des atteintes neurologiques sévères survenues dans le cadre d'une consommation massive et/ou prolongée de ce protoxyde d'azote.

Ces atteintes neurologiques se caractérisent par des polyneuropathies axonales sensitivo-motrices, d'expression quelquefois sévère avec signes de dénervation active, et par des scléroses combinées de la moelle. La toxicité du protoxyde d'azote est liée à une inactivation et/ou carence en vitamine B12 qu'il induit en interagissant avec le métabolisme de celle-ci. Des travaux récents suggèrent également une toxicité axonale directe du protoxyde d'azote, expliquant une progression de la symptomatologie neurologique malgré l'arrêt du protoxyde d'azote et le traitement par vitamine B12 [1]. La survenue de 8 cas d'atteintes neurologiques graves signalées par le CEIP-Addictovigilance de Lille dans la seule région des Hauts-de-France, depuis le début de l'année 2019, est particulièrement préoccupante.

La présence de nombreuses cartouches métalliques retrouvées sur la voie publique témoigne de l'importance et de la facilité d'accès au protoxyde d'azote sur l'ensemble du territoire français. Ces cartouches destinées à un usage culinaire (utilisé comme gaz propulseur pour la préparation de crèmes) sont détournées de leur usage et inhalées le plus souvent *via* des ballons. Les effets recherchés par les usagers, souvent des adolescents et des jeunes adultes, sont notamment l'euphorie, la distorsion des perceptions (auditives, visuelles…), la sensation de dissociation, le « flottement », et la désinhibition [2-3]. La durée de ces effets est brève (2-3 minutes) conduisant souvent à des prises répétées. Cette pratique comporte des risques aigus bien identifiés : nausées, céphalées, confusion, chute, perte de connaissance, asphyxie ou arythmie [3]. Des cas de décès ont même été rapportés. Elle comporte également des risques liés à des usages répétés comme les atteintes neurologiques graves citées plus haut. Certaines atteintes neurologiques sont irréversibles, observées après des usages, massifs, voire quotidiens (usage facilité par des bonbonnes « smartwhip » contenant l'équivalent de 80 à 100 cartouches), faisant suspecter une addiction qui entretient les consommations. L'évolution défavorable de ces complications peut être évitée, par un diagnostic immédiat, un arrêt rapide et total des consommations ainsi qu'une prise en charge diagnostique et thérapeutique spécialisée en Neurologie pour mise en place d'une vitaminothérapie.

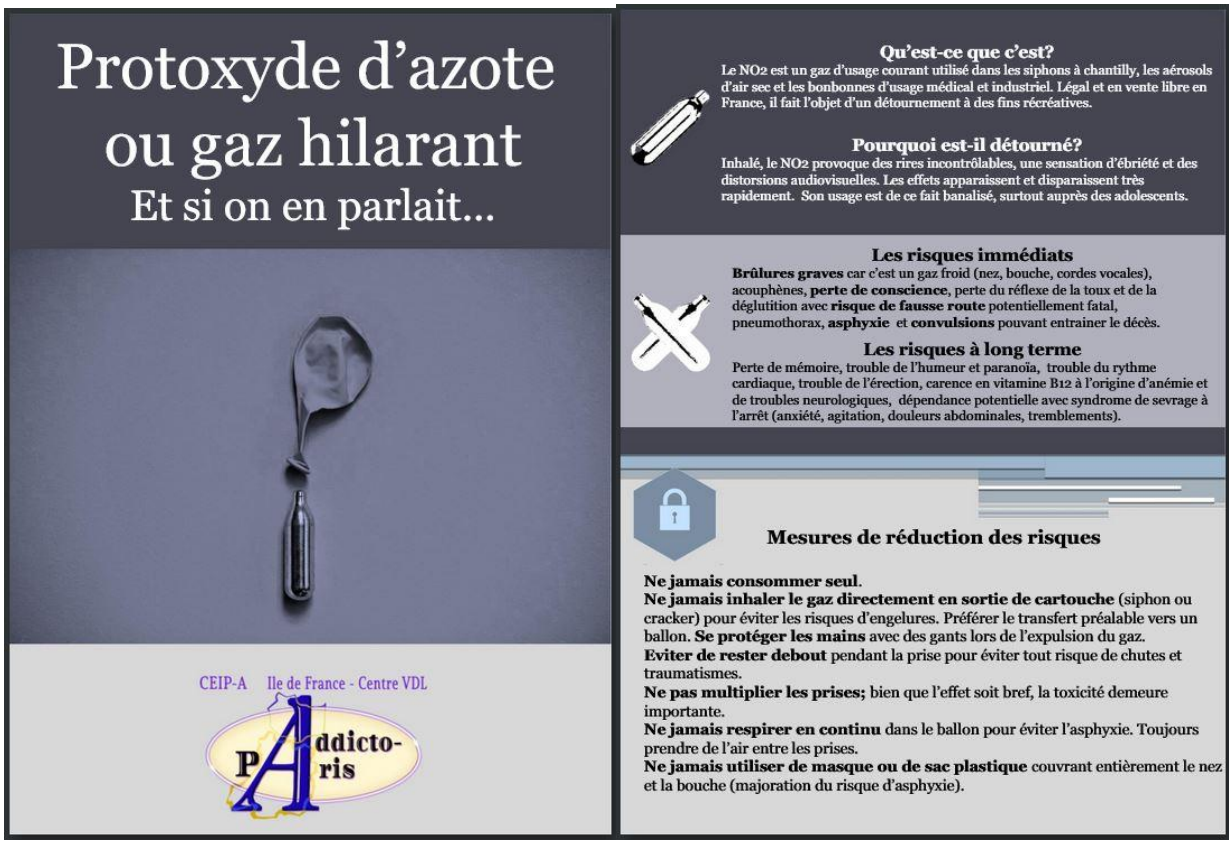
L'Association Française des centres d'Addictovigilance est particulièrement inquiète de l'ampleur de cette situation, qui l'a amenée à alerter à plusieurs reprises les pouvoirs publics [2-3] et encore en CSP Psychotropes, Stupéfiants et Addiction en Septembre 2019 [4]. Dans l'attente des démarches administratives, règlementaires et industrielles en cours par les pouvoirs publics, l'Association souhaite sensibiliser tous les professionnels de santé concernés par ce phénomène (infirmiers et médecins scolaires, médecins généralistes, professionnels des urgences, services de Neurologie, CSAPA*, CAARUD*…) ainsi que les associations d'usagers afin d'optimiser l'information, la prévention, le repérage et la prise en charge clinique, addictologique et thérapeutique de ces patients.

[1] Tani J, et al. Elucidating Unique Axonal Dysfunction Between Nitrous Oxide Abuse and Vitamin B12 Deficiency. Front Neurol. 2019 Jul 9;10:704. PubMed PMID: 31354607
[2] Bulletin national d'Addictovigilance. Le protoxyde d'azote, janvier 2019 (accessible via www.addictovigilance.fr)
[3] Centre d'Evaluation et d'information sur la Pharmacodépendance (CEIP) -Addictovigilance de Nantes Rapport national d'addictovigilance (résumé *via* https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ce8ce8158f1d0a7427961adc5d9bc54b.pdf)
[4] CSP : Comité Scientifique Permanent Psychotropes, stupéfiants et addictions. 19 septembre 2019 (https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/1a0fc72bdfeb9f26017128df3dbe50b4.pdf
*CSAPA : Centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie ; CAARUD : Centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues

Annexe 4

Qu'est ce que c'est ?
Le protoxyde d'azote est un gaz utilisé à des fins diverses (de l'anesthésie à la pulvérisation de crème fouettée).
En milieux festifs, il est utilisé pour ses effets psychoactifs. Il est généralement consommé dans des ballons.
Quels sont les effets ?
Lorsque le proto est inhalé, il provoque une montée rapide et chaleureuse. C'est lors de la descente qui survient rapidement que les effets désirés vont se faire sentir.
Il peut s'agir de fous rires (pas systématiques, mais généralement communicatifs), de distorsion des sons, des idées nouvelles.
Cela dure peu de temps et des vertiges peuvent être ressentis.
Quels sont les risques ?
Vertiges, perte de connaissance
A long terme, risques de dommages sur le système nerveux et la moelle osseuse (paralysie partielle, impuissance, dommages neurologiques…)
Risques de brûlures des voies respiratoires, de la bouche et des poumons par le froid si le gaz est inhalé directement depuis la bonbonne.
Risques de confusion des bonbonnes de N2O avec des bonbonnes de CO2 (bien lire l'étiquette ou la capsule, vérifier que le conteneur est argenté (jaune = CO2 = toxique).
ASSOCIATION SPIRITEK
Réduction des risques :
La réduction des risques absolue reste l'abstinence.
Assieds-toi avant de consommer, il y a des risques de perte d'équilibre et/ou de connaissance.
Ne consomme jamais directement depuis la bonbonne, utilise exclusivement les ballons
Attention aux briquets et cigarettes, le proto est très inflammable
Ne consomme pas si tu es enrhumé, car tu risques de faire exploser ton tympan sous la pression.
Fais beaucoup de pauses entre les inhalations,ne consomme pas tout le ballon d'un coup.
N'oublie pas de respirer de l'air entre les inhalations de protoxyde d'azote.
Ne pas conduire sous l'effet du produit
Eviter les mélanges :
N2O + dépresseurs (alcool, kétamine, GHB) :
Augmentation des risques de coma et d'arrêt respiratoire.
N2O + stimulants (cocaïne, speed, MDMA/Ecstasy...) :
Effets du N2O masqué par les stimulants : risques amplifiés de surdose.
N2O + hallucinogènes (cannabis, lsd, champignons) :
Risques de bad trip.

Annexe 5


Protoxyde d'azote
ou gaz hilarant
Et si on en parlait...
CEIP-A Ile de France - Centre VDL
Addicto-Paris
Qu'est-ce que c'est?
Le NO2 est un gaz d'usage courant utilisé dans les siphons à chantilly, les aérosols d'air sec et les bonbonnes d'usage médical et industriel. Légal et en vente libre en France, il fait l'objet d'un détournement à des fins récréatives.
Pourquoi est-il détourné?
Inhalé, le NO2 provoque des rires incontrôlables, une sensation d'ébriété et des distorsions audiovisuelles. Les effets apparaissent et disparaissent très rapidement. Son usage est de ce fait banalisé, surtout auprès des adolescents.
Les risques immédiats
Brûlures graves car c'est un gaz froid (nez, bouche, cordes vocales), acouphènes, perte de conscience, perte du réflexe de la toux et de la déglutition avec risque de fausse route potentiellement fatal, pneumothorax, asphyxie et convulsions pouvant entrainer le décès.
Les risques à long terme
Perte de mémoire, trouble de l'humeur et paranoïa, trouble du rythme cardiaque, trouble de l'érection, carence en vitamine B12 à l'origine d'anémie et de troubles neurologiques, dépendance potentielle avec syndrome de sevrage à l'arrêt (anxiété, agitation, douleurs abdominales, tremblements).
Mesures de réduction des risques
Ne jamais consommer seul.
Ne jamais inhaler le gaz directement en sortie de cartouche (siphon ou cracker) pour éviter les risques d'engelures. Préférer le transfert préalable vers un ballon. Se protéger les mains avec des gants lors de l'expulsion du gaz.
Eviter de rester debout pendant la prise pour éviter tout risque de chutes et traumatismes.
Ne pas multiplier les prises; bien que l'effet soit bref, la toxicité demeure importante.
Ne jamais respirer en continu dans le ballon pour éviter l'asphyxie. Toujours prendre de l'air entre les prises.
Ne jamais utiliser de masque ou de sac plastique couvrant entièrement le nez et la bouche (majoration du risque d'asphyxie).

CEIP-A Ile de France - Centre VDL
Addicto-Paris
Prenez soin de vous!
Des questions sur vos consommations?
Contactez nous!
Tel: 01 40 05 42 70
Mail: ceip.addictovigilance-paris.lrb@aphp.fr
Le CEIP-A de Paris vous tient au courant !
Suivez notre actualité sur:
addictovigilance.aphp.fr
@AddictoParis
ceipa addicto

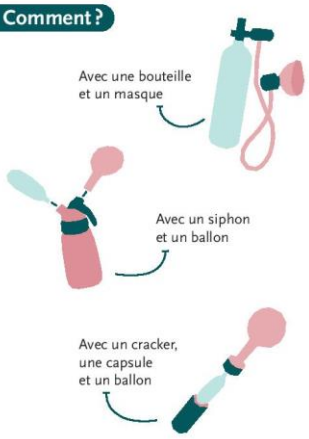
Annexe 6 :

Qu'est-ce que c'est ?

Il s'agit d'un gaz (N_2O aussi appelé gaz hilarant) utilisé dans la pâtisserie et par les médecins, majoritairement les dentistes, comme gaz anesthésiant, dans le cadre d'**un protocole médical strict**. Même si les médecins l'utilisent il comporte des risques et des effets secondaires dangereux. Consommé pour le loisir, ses effets durent 2 à 3 minutes.

En vente libre **MAIS PAS SANS DANGER!**
Le caractère légal n'évite pas le danger : souviens-toi des risques du tabac et de l'alcool !

Comment ?



Réduire les risques

- **Consommer assis** pour ne pas tomber
- Faire attention aux briquets et aux cigarettes (le proto est **inflammable**)
- Faire attention aux **brûlures** utiliser un cracker type «VIP» (avec un revêtement en caoutchouc notamment) ou se protéger les mains
- Laisser le temps au gaz de se réchauffer en consommant dans le ballon, et **surtout pas directement sur le siphon**
- Consommer avec des des **personnes de confiance** pour éviter les accidents
- **Respirer le gaz par intermittence** en respirant de l'air normal pour reprendre de l'oxygène
- Se mettre dans un **lieu aéré**
- **Ne pas consommer tous les jours** pour ne pas s'habituer et garder les effets
- **Ne pas multiplier les ballons** malgré les effets courts et rapides

ATTENTION :

Si tu as par exemple de **l'asthme, de l'hypertension,** etc, sois très prudent avec ce produit

Ne conduis **ni voiture, ni deux-roues** (moto, scooter, etc.) après avoir pris du proto.

Faire attention aux mélanges

Évite les mélanges (alcool, cannabis, produits hallucinogènes etc).

L'utilisation avec **la chicha** dans un espace fermé renforce **les risques d'asphyxie et de perte de connaissance.**

Conception graphique et illustrations : Marjorie Carry

Charonne

Le protoxyde d'azote

Le proto ou les ballons

Flyer élaboré par l'Association Charonne-Oppelia en y associant les jeunes accompagnés par les équipes de prévention spécialisée d'ArcEA (Seine13) et de la Fondation Jeunesse Feu-Vert 75 (Rébeval).

la Consult' Charonne

Permanence téléphonique et prise de rendez-vous au **06 85 76 13 88**

Des effets hilarants :

Des effets pas si marrants :

Manque d'oxygène (indispensable au fonctionnement du cerveau et des organes), qui peut **entraîner une asphyxie** (perte de connaissance «on tombe dans les pommes»)

Risque de brûlures si on est en contact direct avec la capsule

Perte du réflexe de la toux avec un **risque de «fausse route»**

Risque de chutes

Autres effets possibles :

Nausées / vomissements, diarrhées
Vertiges
Maux de tête
Pensées brouillées, perte de mémoire
Perte de repères, du temps / de l'espace

MAIS AUSSI des problèmes neurologiques avec :

Diminution des sens (vue, audition, toucher)
Difficulté à coordonner les mouvements, à parler
Fourmillements / engourdissements des doigts / des orteils
Fatigue importante qui dure dans le temps

Effets sur le long terme :

Hallucinations visuelles
Troubles de l'érection
Humeur changeante (parano)
Palpitations et cœur qui bat trop vite
Trous de mémoire
Besoin de prendre des doses plus fortes pour garder les mêmes effets
Lors de l'arrêt après des prises importantes et prolongées : anxiété, agitation, maux de ventre, etc...

Possibles problèmes neurologiques qui sont parfois définitifs :
engourdissements des doigts et des orteils, difficulté à marcher, sensations de décharges électriques dans la nuque, paralysie des jambes, etc.

Annexe 7 :

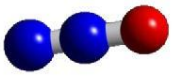
ADDICTOVIGILANCE LYN Service Hospitalo-Universitaire de Pharmacotoxicologie

Addict'o'News

n°1 Novembre 2019

Document rédigé avec l'aide des centres d'addictovigilance de Lille et Nantes

Le protoxyde d'azote : N_2O, *proto* ou *gaz hilarant*



gaz inorganique, inerte, ininflammable et comburant
gaz très volatile, incolore à odeur/saveur légèrement sucrée

Pharmacodynamie, pharmacocinétique

Mécanisme d'action mal élucidé : impliquerait les systèmes opioïde, GABAergique et glutamatergique endogènes
Dépression centrale dose-dépendante, fonction de la concentration dans l'air inspiré
Absorbé principalement par inhalation, effets d'apparition rapide (< 30 s) et de courte durée (quelques minutes)
Non métabolisé et éliminé sous forme inchangée par voie pulmonaire

Usage médical

Gaz N_2O pur : adjuvant en **anesthésie générale**, réservé usage hospitalier et **toujours associé à de l'oxygène**

Gaz MEOPA (mélange **équimolaire avec oxygène**) : **analgésie** de courte durée des actes douloureux ou en cas de douleur légère à modérée ou en obstétrique, **sédation** en soins dentaires

Usage domestique

Gaz N_2O pur : utilisé **comme propulseur dans cartouches / capsules pour siphons culinaires** (et aérosols prêt à l'emploi)

Usage industriel

Agent comburant dans les laboratoires, l'industrie électronique, automobile et aérospatiale.

Usage détourné

A visée récréative par jeunes adultes et adolescents en contexte festif
Concerne désormais les cartouches pour siphons ou, depuis peu, les *smartwhips*
Effets recherchés :
- **désinhibition, euphorie, hilarité**
- **distorsion des perceptions visuelles et auditives**

Parfois associé à d'autres psychoactifs

Des cas d'abus /de dépendance, parfois sévères, existent également avec le gaz médical MEOPA :

- patients traités avec focalisation sur le produit et comportement de transgression, demandes réitérées, exagération des symptômes... pour l'obtenir. L'effet recherché n'est plus seulement l'antalgie mais une sensation de bien-être ou une anxiolyse
- détournements d'usage à visée récréative également décrits parmi les professionnels de santé.

La réglementation s'appliquant au protoxyde d'azote est différente selon que l'on considère :

- **le gaz médical** = liste 1 des substances vénéneuses voire réglementation stupéfiants pour partie avec le MEOPA
- **les cartouches pour siphons culinaires** = aucune réglementation particulière, accès libre et sans limite en supermarché ou sur internet

Toxicologie du protoxyde d'azote et risques pour la santé : somatiques et psychiatriques

Exposition aiguë : complications liées à l'hypoxie dose-dépendante

- selon concentration inspirée, risque majeur avec protoxyde d'azote pur
- dépression centrale jusqu'à perte de connaissance, risques de chutes et de traumatisme
- perte des réflexes de toux et de protection du larynx, avec possible inhalation bronchique
- **peut aller jusqu'à l'anoxie et au décès**

Exposition aiguë : gelures et brûlures au froid

- au niveau de l'oropharynx : œdème
- selon modalités de prise (gaz non détendu, inhalé directement depuis le contenant)

Exposition chronique : déficit en vitamine B12 active

neuropathies sensitivomotrices (démyélinisation) — **anémie mégaloblastique**

Exposition chronique : troubles psychiatriques et pharmacodépendance

Des sources concordantes

- cas d'abus et désormais de pharmacodépendance rapportés au réseau d'addictovigilance : rapport présenté à l'ANSM en mai 2018 (résumé disponible en ligne) et bulletin février 2019 sur www.addictovigilance.fr
- « popularité renouvelée du gaz hilarant » signalée dans le dernier rapport « Tendances 2018 » de l'OFDT
- nombreux articles et reportages dans les médias

Rapports, articles scientifiques/médicaux, médias : tous soulignent la consommation en hausse du **protoxyde d'azote sous forme de cartouches** dans une **population jeune avec une méconnaissance** ou **sous-estimation des risques liés à la consommation**.

Focus en population estudiantine

Étude i-Share [1] : cohorte sur la Santé des étudiants français

Menée auprès de plus de 10.000 étudiants entre 2015 et 2017 (âge moyen 21 ans)

2ème produit le plus consommé après le cannabis

- **24,1%** des étudiants l'ont ***expérimenté***
- **13,5%** sont consommateurs **actuels**

Etude COSYS [2] : 1er observatoire français des usages de substances psychoactives

Plus de 78.000 étudiants (âge moyen 21 ans) interrogés en 2017 et 2018 : consommations depuis le début de l'année universitaire ; données spécifiques au N_2O

Une prévalence d'usage à la hausse

Homme 2017	Femme 2017	Homme 2018	Femme 2018
5,8 %	2,8 %	6,2%	3,0 %

1. Perino J et al, Consommation de substances psychoactives : un état des lieux au sein des étudiants de la cohorte i-Share. Thérapie, 2018;73(6):575.
2. French Study on COgnitive Enhancement and Consumption of Psychoactive Substances Among Youth Students; https://fr.calameo.com/read/00577440177c65419464a

N'hésitez pas à nous contacter pour toute question sur les médicaments & produits psychoactifs, pour toute déclaration de cas d'abus ou de pharmacodépendance
par téléphone : 04.72.11.69.97
par e-mail : ceip.addictovigilance@chu-lyon.fr
par fax : 04.72.11.69.85

Bibliographie

[1] « XIX. Observations on Different Kinds of Air. », *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* 62 (31 décembre 1772): 147-264, https://doi.org/10.1098/rstl.1772.0021.
[2] G. Randhawa et A. Bodenham, « The Increasing Recreational Use of Nitrous Oxide: History Revisited », *British Journal of Anaesthesia* 116, nº 3 (mars 2016): 321-24, https://doi.org/10.1093/bja/aev297.
[3] M. Goerig et J. Schulte am Esch, « History of Nitrous Oxide—with Special Reference to Its Early Use in Germany », *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 15, nº 3 (septembre 2001): 313-38, https://doi.org/10.1053/bean.2001.0165.
[4] Goerig et Schulte am Esch.
[5] Goerig et Schulte am Esch.
[6] L. Baydala, « Inhalant Abuse », *Paediatrics & Child Health* 15, nº 7 (septembre 2010): 443-54.

[7] Baydala; Amir Garakani et al., « Neurologic, Psychiatric, and Other Medical Manifestations of Nitrous Oxide Abuse: A Systematic Review of the Case Literature: Toxic Effects of Nitrous Oxide Abuse », *The American Journal on Addictions* 25, nº 5 (août 2016): 358-69, https://doi.org/10.1111/ajad.12372.

[8] Wan-Hsi Chien, Ming-Chyi Huang, et Lian-Yu Chen, « Psychiatric and Other Medical Manifestations of Nitrous Oxide Abuse: Implications From Case Series », *Journal of Clinical Psychopharmacology* 40, nº 1 (janvier 2020): 80-83, https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001151.

[9] Isabelle Brusset et al., « Description, production, utilisations et précautions d'usage », s. d., 76.

[10] « Protoxyde d'azote (FT 267). Généralités - Fiche toxicologique - INRS », consulté le 31 mars 2021, https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_267&section=generalites.

[11] PubChem, « Nitrous Oxide », consulté le 31 mars 2021, https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/948.

[12] Valerie Prince et Kelly R. Turpin, « Treatment of Alcohol Withdrawal Syndrome with Carbamazepine, Gabapentin, and Nitrous Oxide », *American Journal of Health-System Pharmacy: AJHP: Official Journal of the American Society of Health-System Pharmacists* 65, nº 11 (1 juin 2008): 1039-47, https://doi.org/10.2146/ajhp070284.
[13] Peter Nagele, Charles F. Zorumski, et Charles Conway, « Exploring Nitrous Oxide as Treatment of Mood Disorders: Basic Concepts », *Journal of Clinical Psychopharmacology* 38, nº 2 (avril 2018): 144-48, https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000837.

[14] Nagele, Zorumski, et Conway.

[15] Mike Jay, « The Atmosphere of Heaven: The 1799 Nitrous Oxide Researches Reconsidered », *Notes and Records of the Royal Society* 63, nº 3 (20 septembre 2009): 297-309, https://doi.org/10.1098/rsnr.2009.0006.

[16] Wolfgang Buhre et al., « European Society of Anaesthesiology Task Force on Nitrous Oxide: A Narrative Review of Its Role in Clinical Practice », *British Journal of Anaesthesia* 122, nº 5 (mai 2019): 587-604, https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.01.023.

[17] Michael G. Richardson et al., « Nitrous Oxide During Labor: Maternal Satisfaction Does Not Depend Exclusively on Analgesic Effectiveness », *Anesthesia & Analgesia* 124, nº 2 (février 2017): 548-53, https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001680.

[18] Frances E. Likis et al., « Nitrous Oxide for the Management of Labor Pain: A Systematic Review », *Anesthesia & Analgesia* 118, nº 1 (janvier 2014): 153-67, https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3182a7f73c.

[19] I O'Sullivan, « Nitrous oxide in emergency medicine », *Emergency Medicine Journal* 20, nº 3 (1 mai 2003): 214-17, https://doi.org/10.1136/emj.20.3.214.

[20] Nagele, Zorumski, et Conway, « Exploring Nitrous Oxide as Treatment of Mood Disorders ».

[21] « Protoxyde d'azote (FT 267). Généralités - Fiche toxicologique - INRS ».

[22] Nagele, Zorumski, et Conway, « Exploring Nitrous Oxide as Treatment of Mood Disorders ».

[23] « Résumé des caractéristiques du produit - PROTOXYDE D'AZOTE MEDICINAL AIR LIQUIDE SANTÉ FRANCE, gaz pour inhalation, pour évaporateur fixe - Base de données publique des médicaments », consulté le 16 février 2021, http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63729455&typedoc=R.

[24] « Résumé des caractéristiques du produit - PROTOXYDE D'AZOTE MEDICINAL AIR LIQUIDE SANTÉ FRANCE, gaz pour inhalation, pour évaporateur fixe - Base de données publique des médicaments ».

[25] « Protoxyde d'azote (FT 267). Généralités - Fiche toxicologique - INRS ».

[26] Boutron Claire et al., « Utilisations détournées du protoxyde d\'azote », *Annales de Toxicologie Analytique*, 2000, 6.

[27] A. Ratcliff, C. Burns, et C. L. Gwinnutt, « The Contribution of Medical Nitrous Oxide to the Greenhouse Effect », *Health Trends* 23, nº 3 (1991): 119-20.

[28] M.A. Gillman, « Analgesic (Sub Anesthetic) Nitrous Oxide Interacts with the Endogenous Opiod System: A Review of the Evidence », *Life Sciences* 39, nº 14 (octobre 1986): 1209-21, https://doi.org/10.1016/0024-3205(86)90181-5.

[29] Mark A. Gillman et Frederick J. Lichtigfeld, « Clinical Role and Mechanisms of Action of Analgesic Nitrous Oxide », *International Journal of Neuroscience* 93, nº 1-2 (janvier 1998): 55-62, https://doi.org/10.3109/00207459808986412.

[30] Robert D. Sanders et al., « Biologic Effects of Nitrous Oxide », *Anesthesiology* 109, nº 4 (1 octobre 2008): 707-22, https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181870a17.

[31] M Dzoljic, W Erdmann, et M R Dzoljic, « Visual Evoked Potentials and Nitrous Oxide-Induced Neuronal Depression: Role for Benzodiazepine Receptors », *British Journal of Anaesthesia* 77, nº 4 (octobre 1996): 522-25, https://doi.org/10.1093/bja/77.4.522.

[32] P Richebé et al., « Faut-il supprimer le protoxyde d'azote au bloc opératoire ? », s. d., 27.

[33] Vesna Jevtovic-Todorovic et al., « A Comparative Evaluation of the Neurotoxic Properties of Ketamine and Nitrous Oxide », *Brain Research* 895, nº 1-2 (mars 2001): 264-67, https://doi.org/10.1016/S0006-8993(01)02079-0.

[34] Richebé et al., « Faut-il supprimer le protoxyde d'azote au bloc opératoire ? »

[35] R. B. Layzer, R. A. Fishman, et J. A. Schafer, « Neuropathy Following Abuse of Nitrous Oxide », *Neurology* 28, nº 5 (1 mai 1978): 504-504, https://doi.org/10.1212/WNL.28.5.504.

[36] Ferenc E. Gyulai et al., « In Vivo Imaging of Human Limbic Responses to Nitrous Oxide Inhalation »:, *Anesthesia & Analgesia* 83, nº 2 (août 1996): 291-98, https://doi.org/10.1097/00000539-199608000-00016.

[37] Thomas Brouette Anton Raymond, « Clinical Review of Inhalants », *American Journal on Addictions* 10, nº 1 (janvier 2001): 79-94, https://doi.org/10.1080/105504901750160529.

[38] Ola Stenqvist, « Nitrous Oxide Kinetics », *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 38, nº 8 (novembre 1994): 757-60, https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1994.tb03997.x.

[39] Stenqvist.

[40] S. Einarsson et al., « NITROUS OXIDE ELIMINATION AND DIFFUSION HYPOXIA DURING NORMO- AND HYPOVENTILATION », *British Journal of Anaesthesia* 71, nº 2 (août 1993): 189-93, https://doi.org/10.1093/bja/71.2.189.

[41] Einarsson et al.

[42] Jan van Amsterdam, Ton Nabben, et Wim van den Brink, « Recreational Nitrous Oxide Use: Prevalence and Risks », *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 73, nº 3 (décembre 2015): 790-96, https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2015.10.017.

[43] Randhawa et Bodenham, « The Increasing Recreational Use of Nitrous Oxide ».

[44] Claire Boutron et al., « Utilisations détournées du protoxyde d'azote », *Annales de Toxicologie Analytique* 12, nº 3 (2000): 208-13, https://doi.org/10.1051/ata/2000013.

[45] J P LiPuma, J Wellman, et H P Stern, « Nitrous Oxide Abuse: A New Cause of Pneumomediastinum. », *Radiology* 145, nº 3 (décembre 1982): 602-602, https://doi.org/10.1148/radiology.145.3.7146387.

[46] Jan van Amsterdam, Ton Nabben, et Wim van den Brink, « Recreational Nitrous Oxide Use: Prevalence and Risks », *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 73, nº 3 (décembre 2015): 790-96, https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2015.10.017.

[47] Garakani et al., « Neurologic, Psychiatric, and Other Medical Manifestations of Nitrous Oxide Abuse ».

[48] Garakani et al.

[49] « Protoxyde d'azote : substance active à effet thérapeutique », VIDAL, consulté le 2 novembre 2021, https://www.vidal.fr/medicaments/substances/protoxyde-d-azote-18811.html.

[50] Jocelyne Arditti et Catherine Messina-Gourlot, « Rapporteurs : Luc de Haro, CAPTV de Marseille », s. d., 12.

[51] Alan Blanton, « Nitrous Oxide Abuse: Dentistry's Unique Addiction », *The Journal of the Tennessee Dental Association* 86, nº 4 (2006): 30-31.

[52] Adrien Ternon et al., « Usage de protoxyde d'azote au sein d'une population d'étudiants en médecine. État des lieux de la consommation. Recherche de facteurs associés à cette consommation : stress lié au travail et usage problématique d'autres substances », *Therapies* 76, nº 2 (mars 2021): 175, https://doi.org/10.1016/j.therap.2021.01.037.

[53] Christopher P Alderman et Karin Nyfort-Hansen, « Nitrous Oxide Abuse in a Community Setting: Case Report », *The Australian Journal of Hospital Pharmacy* 30, nº 3 (juin 2000): 109-10, https://doi.org/10.1002/jppr2000303109.

[54] Boutron et al., « Utilisations détournées du protoxyde d'azote ».

[55] A. J. Suruda et J. D. McGlothlin, « Fatal Abuse of Nitrous Oxide in the Workplace », *Journal of Occupational Medicine.: Official Publication of the Industrial Medical Association* 32, nº 8 (août 1990): 682-84.

[56] « Synthèses annuelles des résultats TREND par sites - OFDT », consulté le 8 novembre 2021, https://www.ofdt.fr/regions-et-territoires/reseau-des-sites-trend/syntheses-annuelles-des-resultats-trend-par-sites/.

[57] « RAPPORT TOXICOVIGILANCE de l'Anses relatif au protoxyde d'azote - Etude des cas rapportés aux Centres antipoison entre le 1er janvier 2017 et le 31 décembre 2019 | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail », consulté le 26 mai 2021,

https://www.anses.fr/fr/content/rapport-toxicovigilance-de-lanses-relatif-au-protoxyde-d%E2%80%99azote-etude-des-cas-rapport%C3%A9s-aux.

[58] Arditti et Messina-Gourlot, « Rapporteurs : Luc de Haro, CAPTV de Marseille ».

[59] « RAPPORT TOXICOVIGILANCE de l'Anses relatif au protoxyde d'azote - Etude des cas rapportés aux Centres antipoison entre le 1er janvier 2017 et le 31 décembre 2019 | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ».

[60] van Amsterdam, Nabben, et van den Brink, « Recreational Nitrous Oxide Use », décembre 2015.

[61] Jennifer Ng et al., « Nitrous Oxide Use in First-Year Students at Auckland University », *The Lancet* 361, nº 9366 (avril 2003): 1349-50, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13045-0.

[62] « The Global Drug Survey 2014 Findings. », Report (Global drugs survey, 2014), http://www.globaldrugsurvey.com/facts-figures/the-global-drug-survey-2014-findings/.

[63] « The Global Drug Survey 2015 findings | Global Drug Survey », consulté le 7 septembre 2021, https://www.globaldrugsurvey.com/the-global-drug-survey-2015-findings/.

[64] Stephen J Kaar et al., « Up: The Rise of Nitrous Oxide Abuse. An International Survey of Contemporary Nitrous Oxide Use », *Journal of Psychopharmacology* 30, nº 4 (avril 2016): 395-401, https://doi.org/10.1177/0269881116632375.

[65] Adam Winstock et al., « Global Drugs Survey 2016. An Overview of Our Key Findings. », Report (Global Drug Survey, juin 2016), https://www.globaldrugsurvey.com/.

[66] « RAPPORT TOXICOVIGILANCE de l'Anses relatif au protoxyde d'azote - Etude des cas rapportés aux Centres antipoison entre le 1er janvier 2017 et le 31 décembre 2019 | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ».

[67] Arditti et Messina-Gourlot, « Rapporteurs : Luc de Haro, CAPTV de Marseille ».

[68] « Substances psychoactives, usagers et marchés : les tendances récentes (2017-2018) - Tendances 129 - décembre 2018 - OFDT », consulté le 26 mai 2021, https://www.ofdt.fr/publications/collections/periodiques/lettre-tendances/substances-psychoactives-usagers-et-marches-les-tendances-recentes-2017-2018-tendances-129-decembre-2018/.

[69] Elsevier Masson, « Consommation de substances psychoactives : un état des lieux au sein des étudiants de la cohorte i-Share », EM-Consulte, consulté le 26 mai 2021, https://www.em-consulte.com/article/1254112/alerteM.

[70] « Premier Observatoire Français des Usages actuels de Substances psychoactives chez les étudiants », *Addictovigilance Paris* (blog), 8 février 2019, http://addictovigilance.aphp.fr/2019/02/08/premier-observatoire-francais-des-usages-actuels-de-substances-psychoactives-chez-les-etudiants/.

[71] van Amsterdam, Nabben, et van den Brink, « Recreational Nitrous Oxide Use », décembre 2015.

[72] Justine Blin et al., « La toxicologie du protoxyde d'azote », *Revue Francophone des Laboratoires* 2021, nº 535 (octobre 2021): 48-53, https://doi.org/10.1016/S1773-035X(21)00252-5.

[73] Blin et al.

[74] J.F. Nunn, « CLINICAL ASPECTS OF THE INTERACTION BETWEEN NITROUS OXIDE AND VITAMIN B12 », *British Journal of Anaesthesia* 59, nº 1 (janvier 1987): 3-13, https://doi.org/10.1093/bja/59.1.3.

[75] Philip G Richardson, « Peripheral Neuropathy Following Nitrous Oxide Abuse », *Emergency Medicine Australasia* 22, nº 1 (février 2010): 88-90, https://doi.org/10.1111/j.1742-6723.2009.01262.x.

[76] Barbara D. Royston et al., « Rate of Inactivation of Human and Rodent Hepatic Methionine Synthase by Nitrous Oxide », *Anesthesiology* 68, nº 2 (1 février 1988): 213-16, https://doi.org/10.1097/00000542-198802000-00006.

[77] Ru-Jen Lin et al., « Subacute Combined Degeneration Caused by Nitrous Oxide Intoxication: Case Reports », *Acta Neurologica Taiwanica* 20, nº 2 (juin 2011): 129-37.

[78] Alan L. Diamond et al., « "Whippets"-Induced Cobalamin Deficiency Manifesting as Cervical Myelopathy », *Journal of Neuroimaging* 14, nº 3 (juillet 2004): 277-80, https://doi.org/10.1111/j.1552-6569.2004.tb00251.x.

[79] Charles B. Stacy, Alessandro Di Rocco, et Randall J. Gould, « Methionine in the Treatment of Nitrous-Oxide-Induced Neuropathy and Myeloneuropathy », *Journal of Neurology* 239, nº 7 (juillet 1992): 401-3, https://doi.org/10.1007/BF00812159.

[80] Anna Bethmont et al., « Increasing Illicit Use of Nitrous Oxide in Presentations to NSW Emergency Departments », *Medical Journal of Australia* 211, nº 9 (novembre 2019): 429, https://doi.org/10.5694/mja2.50377.

[81] Björn Bäckström, Bengt Johansson, et Anders Eriksson, « Death from Nitrous Oxide », *Journal of Forensic Sciences* 60, nº 6 (novembre 2015): 1662-65, https://doi.org/10.1111/1556-4029.12879.

[82] Sanders et al., « Biologic Effects of Nitrous Oxide ».
[83] Rory McDermott et al., « Recreational Nitrous Oxide Inhalation as a Rare Cause of Spontaneous Pneumomediastinum », *BMJ Case Reports* 2015 (21 septembre 2015): bcr2015209750, https://doi.org/10.1136/bcr-2015-209750.
[84] H. Jeddy et al., « Pneumomediastinum Secondary to Barotrauma after Recreational Nitrous Oxide Inhalation », *Case Reports in Gastrointestinal Medicine* 2016 (2016): 4318015, https://doi.org/10.1155/2016/4318015.
[85] Marcel Libertus Johannes Quax et al., « Frostbite Injury: An Unknown Risk When Using Nitrous Oxide as a Party Drug », *Acta Chirurgica Belgica*, 1 juillet 2020, 1-4, https://doi.org/10.1080/00015458.2020.1782160.
[86] Garakani et al., « Neurologic, Psychiatric, and Other Medical Manifestations of Nitrous Oxide Abuse ».
[87] John Williamson, Saif Huda, et Dinesh Damodaran, « Nitrous Oxide Myelopathy with Functional Vitamin B_{12} Deficiency », *BMJ Case Reports* 12, nº 2 (février 2019): e227439, https://doi.org/10.1136/bcr-2018-227439.
[88] C. Chaugny et al., « Carence en vitamine B12 par toxicité du protoxyde d'azote : une cause méconnue de sclérose combinée de la moelle », *La Revue de Médecine Interne* 35, nº 5 (1 mai 2014): 328-32, https://doi.org/10.1016/j.revmed.2013.04.018.
[89] Michaela Cartner, Michael Sinnott, et Peter Silburn, « Paralysis Caused by "Nagging" », *Medical Journal of Australia* 187, nº 6 (septembre 2007): 366-67, https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2007.tb01283.x.
[90] Garakani et al., « Neurologic, Psychiatric, and Other Medical Manifestations of Nitrous Oxide Abuse ».
[91] Sophia L. Wong et al., « Nitrous Oxide (N_2O)-Induced Acute Psychosis », *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien Des Sciences Neurologiques* 41, nº 5 (septembre 2014): 672-74, https://doi.org/10.1017/cjn.2014.30.
[92] Garakani et al., « Neurologic, Psychiatric, and Other Medical Manifestations of Nitrous Oxide Abuse ».
[93] Chien, Huang, et Chen, « Psychiatric and Other Medical Manifestations of Nitrous Oxide Abuse ».
[94] Céline Cousaert, Gunter Heylens, et Kurt Audenaert, « Laughing Gas Abuse Is No Joke. An Overview of the Implications for Psychiatric Practice », *Clinical Neurology and Neurosurgery* 115, nº 7 (juillet 2013): 859-62, https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2013.04.004.
[95] Sachiyo Sakamoto et al., « The Differential Effects of Nitrous Oxide and Xenon on Extracellular Dopamine Levels in the Rat Nucleus Accumbens: A Microdialysis Study »:, *Anesthesia & Analgesia* 103, nº 6 (décembre 2006): 1459-63, https://doi.org/10.1213/01.ane.0000247792.03959.f1.
[96] G. Lindstedt, « [Nitrous oxide can cause cobalamin deficiency. Vitamin B12 is a simple and cheap remedy] », *Lakartidningen* 96, nº 44 (3 novembre 1999): 4801-5.
[97] Wong et al., « Nitrous Oxide (N_2O)-Induced Acute Psychosis ».
[98] J.A.L. Amess et al., « MEGALOBLASTIC HÆMOPOIESIS IN PATIENTS RECEIVING NITROUS OXIDE », *The Lancet* 312, nº 8085 (août 1978): 339-42, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(78)92941-0.
[99] N. H. P. Glijn et al., « Is Nitrous Oxide Really That Joyful? », *The Netherlands Journal of Medicine* 75, nº 7 (septembre 2017): 304-6.
[100] J.F. Nunn et al., « MEGALOBLASTIC HAEMOPOIESIS AFTER MULTIPLE SHORT-TERM EXPOSURE TO NITROUS OXIDE », *The Lancet* 319, nº 8286 (juin 1982): 1379-81, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(82)92499-0.
[101] Andreas Duma et al., « The Hematological Effects of Nitrous Oxide Anesthesia in Pediatric Patients »:, *Anesthesia & Analgesia* 120, nº 6 (juin 2015): 1325-30, https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000642.
[102] R. Kawamura et al., « Cardiovascular Responses to Nitrous Oxide Exposure for Two Hours in Man », *Anesthesia and Analgesia* 59, nº 2 (février 1980): 93-99.
[103] Mao Liu, Jing Zhang, et Bitao Bu, « Isolated Cortical Vein Thrombosis after Nitrous Oxide Use in a Young Woman: A Case Report », *BMC Neurology* 20, nº 1 (décembre 2020): 378, https://doi.org/10.1186/s12883-020-01961-4.
[104] Praveen Indraratna et al., « Acute ST-Elevation Myocardial Infarction, a Unique Complication of Recreational Nitrous Oxide Use », *Heart, Lung and Circulation* 26, nº 8 (août 2017): e41-43, https://doi.org/10.1016/j.hlc.2017.01.019.
[105] Sjoerd H. den Uil et al., « Aortic Arch Thrombus Caused by Nitrous Oxide Abuse », *Journal of Vascular Surgery Cases and Innovative Techniques* 4, nº 2 (juin 2018): 80-82, https://doi.org/10.1016/j.jvscit.2018.01.001.
[106] David N. Pratt, Kevin Charles Patterson, et Kai Quin, « Venous Thrombosis after Nitrous Oxide Abuse, a Case Report », *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 49, nº 3 (avril 2020): 501-3, https://doi.org/10.1007/s11239-019-02010-9.
[107] Paul S. Myles et al., « Effect of Nitrous Oxide Anesthesia on Plasma Homocysteine and Endothelial Function », *Anesthesiology* 109, nº 4 (1 octobre 2008): 657-63, https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31818629db.

[108] Barbara Potocka-Banas et al., « Death Caused by Addictive Inhalation of Nitrous Oxide », *Human & Experimental Toxicology* 30, nº 11 (novembre 2011): 1875-77, https://doi.org/10.1177/0960327111401437.
[109] van Amsterdam, Nabben, et van den Brink, « Recreational Nitrous Oxide Use », décembre 2015.
[110] Boutron et al., « Utilisations détournées du protoxyde d'azote ».
[111] Xiuying Fang et al., « Skin Hyperpigmentation: A Rare Presenting Symptom of Nitrous Oxide Abuse », *Clinical Toxicology* 58, nº 6 (2 juin 2020): 476-81, https://doi.org/10.1080/15563650.2019.1665181.
[112] Gunnar Ahlborg, GöSTA Axelsson, et Lennart Bodin, « Shift Work, Nitrous Oxide Exposure and Subfertility among Swedish Midwives », *International Journal of Epidemiology* 25, nº 4 (1996): 783-90, https://doi.org/10.1093/ije/25.4.783.
[113] Andrew S. Rowland et al., « Reduced Fertility among Women Employed as Dental Assistants Exposed to High Levels of Nitrous Oxide », *New England Journal of Medicine* 327, nº 14 (octobre 1992): 993-97, https://doi.org/10.1056/NEJM199210013271405.
[114] Kay Teschke et al., « Exposure to Anesthetic Gases and Congenital Anomalies in Offspring of Female Registered Nurses », *American Journal of Industrial Medicine* 54, nº 2 (février 2011): 118-27, https://doi.org/10.1002/ajim.20875.
[115] Esther M. Ehirim, Declan P. Naughton, et Andrea Petróczi, « No Laughing Matter: Presence, Consumption Trends, Drug Awareness, and Perceptions of "Hippy Crack" (Nitrous Oxide) among Young Adults in England », *Frontiers in Psychiatry* 8 (22 janvier 2018): 312, https://doi.org/10.3389/fpsyt.2017.00312.
[116] « Laughing Gas Is Party Drug of Choice for Young People », The Telegraph, consulté le 15 mars 2021, https://www.telegraph.co.uk/news/uknews/crime/10202484/Laughing-gas-is-party-drug-of-choice-for-young-people.html.
[117] « Addictions », Inserm - La science pour la santé, consulté le 14 juin 2021, https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/addictions.
[118] National Institute on Drug Abuse, « Drug Misuse and Addiction », National Institute on Drug Abuse, --, https://www.drugabuse.gov/publications/drugs-brains-behavior-science-addiction/drug-misuse-addiction.
[119] « Qu'est-ce qu'une addiction ? », consulté le 14 juin 2021, https://www.drogues.gouv.fr/comprendre/l-essentiel-sur-les-addictions/qu-est-ce-qu-une-addiction.
[120] CEIP-Addictovigilance de Nantes, « SYNTHESE DU RAPPORT D'EXPERTISE Bilan d'Addictovigilance Protoxyde d'Azote Données 2018- 2019 », 25 juin 2020.
[121] « Rapport CCTV, Déviation d'utilisation du protoxyde d'azote, 20/02/2007 », 20 février 2007.
[122] Sébastien LOSE, « OFDT-Tendances récentes et nouvelles drogues : Synthèse des résultats 2017 », 1 décembre 2018.
[123] « RAPPORT TOXICOVIGILANCE de l'Anses relatif au protoxyde d'azote - Etude des cas rapportés aux Centres antipoison entre le 1er janvier 2017 et le 31 décembre 2019 | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ».
[124] « RAPPORT TOXICOVIGILANCE de l'Anses relatif au protoxyde d'azote - Etude des cas rapportés aux Centres antipoison entre le 1er janvier 2017 et le 31 décembre 2019 | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ».
[125] « Synthèses annuelles des résultats TREND par sites - OFDT ».
[126] « LOI n° 2021-695 du 1er juin 2021 tendant à prévenir les usages dangereux du protoxyde d'azote (1) » (s. d.), consulté le 4 août 2021.
[127] DGS_Céline.M et DGS_Céline.M, « De nouveaux chiffres sur l'usage détourné de protoxyde d'azote (« gaz hilarant ») pour éclairer les autorités sanitaires », Ministère des Solidarités et de la Santé, 4 août 2021, https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiques-de-presse/article/de-nouveaux-chiffres-sur-l-usage-detourne-de-protoxyde-d-azote-gaz-hilarant.
[128] Ternon et al., « Usage de protoxyde d'azote au sein d'une population d'étudiants en médecine. État des lieux de la consommation. Recherche de facteurs associés à cette consommation ».
[129] « Alerte sur la recrudescence du mésusage du protoxyde d'azote dit "gaz hilarant" », consulté le 12 août 2021, https://www.ordre-medecin-nord.org/index.php/actualites/365-2019-06-13-07-57-58.html.
[130] « Le Portail des acteurs de santé », intervenir-addictions.fr, le portail des acteurs de santé, consulté le 12 août 2021, https://intervenir-addictions.fr/.
[131] « Le dico des drogues - Protoxyde d'azote - Drogues Info Service », NomSite, consulté le 7 septembre 2021, https://www.drogues-info-service.fr/Tout-savoir-sur-les-drogues/Le-dico-des-drogues/Protoxyde-d-azote.

[132] « The Global Drug Survey 2015 findings | Global Drug Survey ».
[133] « Nitrous Oxide Inhalation », consulté le 7 septembre 2021, http://justsayn2o.com/nitrous.use.html.
[134] « Le dico des drogues - Protoxyde d'azote - Drogues Info Service ».

Résumé

Le protoxyde d'azote, synthétisé pour la première fois en 1772, est un gaz utilisé en médecine de par ses propriétés anesthésiques et analgésiques mais qui est aussi l'objet d'un mésusage à titre récréatif, en particulier chez les jeunes adultes et les adolescents, en nette augmentation ces dernières années.

L'accentuation de cette utilisation détournée du protoxyde d'azote prend des proportions alarmantes en étant rendue possible par la facilité d'accès de la population générale au gaz pur contenu dans les cartouches pour siphon à crème chantilly par exemple, mais aussi par l'innocuité supposée de son inhalation véhiculée par son surnom de « gaz hilarant ».

Ce mésusage est pourtant à l'origine de complications aigües tel que l'hypoxie, les brûlures, et les troubles neuropsychiatriques ; tout comme il est à l'origine de complications chroniques avec des conséquences sanitaires parfois graves telles que des myélo-neuropathies, des anémies ou encore des thromboses. L'inhalation récréative répétée peut ainsi entrainer un déficit en vitamine B12, avec des conséquences pouvant s'avérer irréversibles, ce qui nécessite un diagnostic et une prise en charge rapide et adaptée au patient.

Les agences sanitaires ont alerté et enquêtées sur la dangerosité de ce mésusage et une loi visant à protéger les mineurs et limiter la quantité vendue aux particuliers a été votée en 2021. Pour autant, le mésusage du protoxyde d'azote reste sous-estimé et nécessite une prise en charge des utilisateurs récréatifs de la part des personnels médicaux afin de prévenir sa propagation, ses complications ou son aggravation via l'information et l'arrêt de la consommation. La formation et l'information des professionnels de santé et notamment des pharmaciens d'officine est indispensable car, de par leur nature de professionnel de santé de proximité au contact de la population générale, ils ont un rôle essentiel à jouer dans l'éducation et la prévention du mésusage du protoxyde d'azote.

Discipline

Sciences Pharmaceutiques

Mots-clés

Protoxyde d'azote ; mésusage ; toxicologie ; complication ; risques

Intitulé et adresse du laboratoire

U.F.R Sciences Pharmaceutiques, Université de Bordeaux-Campus Carreire, 14 rue Dr Hoffmann Martinot, 33000 Bordeaux