

SYNTHESE DU RAPPORT D'EXPERTISE

Bilan d'Addictovigilance

Protoxyde d'Azote

Données 2018- 2019

**Présenté au Comité Scientifique Permanent « Psychotropes,
Stupéfiants et Addictions » le 25 juin 2020**

Centre rapporteur : CEIP-Addictovigilance de Nantes

Centre relecteur : CEIP-Addictovigilance de Bordeaux

Le Réseau Français d'Addictovigilance : les 13 centres d'Addictovigilance de Bordeaux, Caen, Clermont-Ferrand, Grenoble, Lille, Lyon, Marseille, Montpellier, Nancy, Nantes, Paris, Poitiers et Toulouse.

Site : <http://www.addictovigilance.fr/>



I. Introduction

II. Généralités sur le protoxyde d'azote

1. Données de pharmacodynamie
2. Effets indésirables mentionnés dans le RCP
3. Données pharmacocinétiques
4. Indications et usage

III. Historique – Contexte - Objectifs

1. Contexte
2. Objectifs

IV. Méthodes

1. Données du laboratoire
2. Méthodologie de recherche via le réseau d'addictovigilance
3. Outils spécifiques du réseau d'addictovigilance consultés
4. Méthodologie de recherche dans la BNPV
5. Méthodologie de recherche bibliographique
6. Autres données d'intérêt

V. Résultats

1. Données françaises des laboratoires
2. Données de la littérature
3. Cas notifiés aux Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance
 - 3.1. Aspect quantitatif
 - 3.2. Analyse médicale et pharmacologique des observations d'addictovigilance
 - A.DIVAS
 - B.NOTIFICATIONS
 - B.1. Description générale
 - B.2. Focus sur les troubles de l'usage rapportés
 - B.3. Focus sur les conséquences neurologiques
 - B.4. Focus sur les conséquences psychiatriques
 - B.5. Autres conséquences
 - B.6. Focus sur les mineurs
 - B.7. Focus sur les décès
4. Données des outils spécifiques du réseau d'addictovigilance
5. Données issues de la BNPV
6. Autres données d'intérêt
 - 6.1. Données régionales
 - 6.2. Données nationales et internationales

VI. Discussion

ABREVIATIONS

Afssaps = Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

ANSM = Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AMM = Autorisation de Mise sur le Marché

BNPV = Banque Nationale de PharmacoVigilance

CASAR = Centre d'Appui aux Situations d'urgence, aux Alertes sanitaires et à la gestion des Risques

CEIP-A = Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance - Addictovigilance

CIOMS = The Council for International Organizations of Medical Sciences

CRPV = Centre Régional de PharmacoVigilance

DIVAS = DIVers Autres Signaux

DRAMES = Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances

DSM = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

EI = Effet Indésirable

EPP = Evaluation des Pratiques Professionnelles

GABA = Acide Gamma-AminoButyrique

HAS = Haute Autorité de Santé

IDE = Infirmière Diplômée d'Etat

IRSS = Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine

MEOPA = mélange Equimolaire d'Oxygène-Protoxyde d'Azote

MDMA = méthylènedioxy-methamphétamine

N2O = protoxyde d'azote

NOTs = Notifications Spontanées

NR = Non Renseigné

OFDT = Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies

OMS = Organisme Mondial de la Santé

OPPIDUM = Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse

PGR = Plan de Gestion des Risques

PV = Pharmacovigilance

RCP = Résumé des Caractéristiques du Produit

SIMAD = Signalement Marquant en ADdictovigilance

RESUME

Introduction

Le protoxyde d'azote pur est disponible en France sous deux formes : i) à usage médical en anesthésie (liste 1 des substances vénéneuses) et II) à usage non médical, en vente libre, en particulier, comme gaz propulseur (cartouches pour siphon à chantilly et aérosol de crème Chantilly notamment). Depuis peu des bouteilles sont également disponibles. Lorsque son usage est détourné à visée récréative, le gaz libéré, notamment à l'aide de cracker pour les cartouches, est recueilli dans un ballon avant d'être inhalé. Les principaux effets recherchés par les usagers sont l'euphorie, l'hilarité et la distorsion des perceptions.

Un bilan d'addictovigilance du protoxyde d'azote pur sur la période août 2016-décembre 2017 mettait en évidence l'existence des cas d'abus et de dépendance, et des conséquences cliniques. En septembre 2019, devant l'augmentation des signaux jugés préoccupants, un point d'addictovigilance a été demandé par le rapporteur et présenté devant le Comité Scientifique Permanent Psychotropes, Stupéfiants et Addictions. En 2019, plusieurs communications ont été diffusées (association des CEIP-A, DGS).

Ce rapport présente les données actualisées de l'enquête officielle d'addictovigilance sur le protoxyde d'azote de janvier 2018 à décembre 2019.

Méthode

Les données de 2018 et 2019 des CEIP-A, des CRPV, de la littérature, des laboratoires sont analysées. D'autres données d'intérêt ont été étudiées.

Résultats

Au cours de la période étudiée, 47 notifications et 13 DIVAS ont été rapportés au réseau des CEIP-A. Les DIVAS mentionnent essentiellement des consommations chez des mineurs, ou des jeunes/étudiants. Les notifications concernent des hommes dans 61 % des cas, d'âge moyen de 22,5 ans. Lorsque la forme est rapportée, il s'agit toujours de protoxyde d'azote non médicinal, sous forme de cartouches, voire de bonbonne. Les doses consommées sont très variables (de quelques cartouches/soirée à 400/jour), la consommation est quotidienne pour 18 sujets. Il y a peu, voire pas, de consommations associées rapportées en dehors de l'alcool et du tabac. Parmi les 47 cas rapportés, 37 sont classés comme graves. Parmi les effets rapportés, dans 87 % des cas (n=41) un trouble de l'usage, une dose élevée, un usage quotidien est mentionné. Les complications neurologiques concernent 60 % des sujets (n=28), avec une carence en vitamine B12 rapportée dans 10 cas/16. Des effets psychiatriques (n=7) et cardiaques (n=7) sont également mentionnés. Deux cas de coma sont décrits chez des polyconsommateurs.

Les données de la littérature ont permis de recueillir 45 cas issus d'articles étrangers. Ces cas présentent les mêmes caractéristiques que les cas des CEIP-A. Dans aucun des cas rapportés par les laboratoires il n'est fait état de consommation de protoxyde d'azote à partir de bouteille à usage médical.

Les données issues de la veille Internet soulignent l'intérêt croissant pour cette substance et montrent, depuis le dernier rapport, la présence de protoxyde d'azote utilisé par les particuliers sous forme de bouteilles équivalent à 80 à 100 cartouches/jour et le développement de service de livraison à domicile. Au niveau réglementaire, en France, une proposition de loi pour protéger les mineurs a été envisagée en 2019. Au niveau international, globalement, depuis ces dernières années, le protoxyde d'azote figure parmi les substances les plus consommées par les jeunes dans plusieurs pays.

Discussion-Conclusion

Ce rapport actualisé évaluant le potentiel d'abus et de dépendance du protoxyde d'azote pur permet de souligner (i) une grande disponibilité du protoxyde d'azote avec une diversification des conditionnements utilisés ; (ii) Au niveau national, alors que le nombre de cas déclarés au réseau des CEIP-A ne représente qu'une infime partie des cas de consommations, une amplification de la consommation est observée, notamment par l'augmentation du nombre de cas rapportés par les CEIP-A ; (iii) il s'agit de jeunes consommateurs, âgés de moins de 30 ans avec des quantités consommées variables (atteignant plusieurs centaines de cartouches par jour pour un certain nombre) mais peu de consommations associées ; (iv) les conséquences cliniques, principalement neurologiques, mais aussi cardiaques et psychiatriques, sont associées à des doses très variables ; (v) une disparité régionale est observée, avec un pic de notification en provenance des hauts de France, mais la quasi-totalité des CEIP-A a été concerné par des notifications sur la période d'étude (2018-2019); (vi) peu d'informations cliniques concernant les troubles de l'usage sont actuellement disponibles dans les cas rapportés ; caractériser ce trouble permettrait d'émettre des pistes pour la prise en charge de ces sujets.

I. Introduction

Protoxyde d'azote pur		
Nom commercial	Protoxyde d'azote médicinal	Protoxyde d'azote non médicinal
Forme pharmaceutique	Gaz médicinal	Gaz culinaire et industriel
Classe pharmacologique	ANESTHESIQUES GENERAUX, Code ATC: N01AX13	Gaz propulseur
Indication(s)	<p>Adjuvant de l'anesthésie générale, en association avec tous les agents d'anesthésie administrés par voie intraveineuse ou par inhalation,</p> <p>Adjuvant de l'analgésie au bloc opératoire ou en salle de travail.</p> <p>Le protoxyde d'azote doit être administré par inhalation, en mélange avec l'oxygène, à des concentrations comprises entre 50 et 70 %.</p> <p>Chez la femme enceinte, la concentration administrée est de 50 %.</p>	<p>Utilisation à des fins culinaires (cartouches pour siphon à chantilly, gaz propulseur d'aérosol, bonbonnes)</p> <p>Utilisation produit d'entretien (il pourrait entrer dans la composition de certaines bombes d'air sec)</p> <p>Utilisation dans l'industrie, notamment dans les moteurs à combustion.</p>
Condition de prescription et de délivrance (France)	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier.	<p>Vente libre</p> <p>Les particuliers peuvent également se procurer du protoxyde d'azote sous forme de bouteilles industrielles, à la vente ou à la location, auprès d'industriels (comme confirmé par un laboratoire contacté en 2018 et 2020).</p>
Titulaire d'AMM / Exploitant	Air Liquide Sante International, Air Products, Linde, SOL France	
Date d'obtention de l'AMM	2001	
Date de commercialisation en France	2001 (Linde : 2002 à 2005 selon les formes ; Sol France : 2002)	

II. Généralités sur le protoxyde d'azote

Le protoxyde d'azote pur est disponible en France pour une utilisation dans deux contextes radicalement différents :

- **utilisation médicale** en anesthésie : il s'agit d'un médicament inscrit sur la liste 1 des substances vénéneuses réservé à l'usage hospitalier, doit être administré par inhalation, en mélange avec l'oxygène, à des concentrations comprises entre 50 et 70 %.
- **utilisation non médicale** : il s'agit d'un **gaz en vente libre** dans les cartouches pour siphon à chantilly ou comme gaz propulseur. Il serait également utilisé dans l'industrie, notamment dans les moteurs à combustion.

Par ailleurs, le protoxyde d'azote est également disponible en mélange équimolaire avec l'oxygène – MEOPA- médicament inscrit sur la liste I, sortie de la réserve hospitalière, et qui suit une partie de la réglementation des stupéfiants (les données d'addictovigilance sur le MEOPA sont colligées dans un rapport spécifique pour ce médicament).

Le protoxyde d'azote est également appelé oxyde nitreux, hémioxyde d'azote ou encore « gaz hilarant », « proto »... Dans les conditions normales de température et de pression, le protoxyde d'azote est un gaz incolore, d'odeur et de saveur légèrement sucrées, soluble notamment dans l'eau et l'alcool. Sa formule chimique est N₂O.

1. Données de pharmacodynamie

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

De part un faible coefficient de solubilité dans le sang et dans l'huile, il a un effet anesthésique faible, un début d'action rapide et une élimination rapide à l'arrêt de l'administration. Ce faible pouvoir anesthésique explique que pour l'anesthésie il doit être utilisé en association avec d'autres anesthésiques volatils ou administrés par voie intraveineuse.

Son pouvoir analgésique s'observe à dose faible (concentration basse). Il agit en augmentant le seuil douloureux. Le mécanisme d'action du protoxyde d'azote n'est pas totalement élucidé. Plusieurs cibles sont évoquées :

- le récepteur opioïde μ
- les récepteurs du système noradrénergique, au niveau des voies inhibitrices descendantes
- le récepteur NMDA /glutamate par une action inhibitrice sur ce récepteur « excitateur »
- le récepteur GABA-A par une action facilitatrice sur ce récepteur

D'autres mécanismes sont suggérés par des travaux chez l'animal : implication de la metenképhaline, des voies dopaminergiques et sérotoninergiques, certains canaux ioniques voltages dépendants.

Il a un effet amnésique faible et procure un très faible relâchement musculaire.

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

Au niveau cardiaque, on observe une dépression myocardique, à prendre en compte en cas d'insuffisance ventriculaire gauche. Il existe une baisse modérée de la contractilité, 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.

2. Effets indésirables mentionnés dans le RCP

Les effets indésirables du protoxyde d'azote sont essentiellement : nausées et vomissements ; augmentation temporaire de pression et/ou de volume des cavités aériques de l'organisme, des troubles hématologiques sévères (anémie mégaloblastique, agranulocytopenie) décrits pour des durées d'administration supérieures à 24 heures ; effets euphorisants, troubles psychodysléptiques en l'absence d'association avec un autre agent anesthésique ; addiction/dépendance, myélonuropathie, neuropathie, dégénérescence subaiguë de la moelle épinière de fréquence indéterminée ; crises convulsives généralisées avec une fréquence indéterminée.

3. Données pharmacocinétiques

L'absorption se fait par voie pulmonaire et est très rapide. Du fait de la très grande diffusibilité et de la faible solubilité du protoxyde d'azote, la concentration alvéolaire est en moins de cinq minutes proche de la concentration inhalée.

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.

Il ne subit aucun métabolisme et est éliminé par voie pulmonaire en quelques minutes chez le sujet normalement ventilé.

4. Indications et usage

Protoxyde d'azote usage médical	Protoxyde d'azote usage non médical
<p>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.</p> <p>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 %.)</p> <p>Conformément à la réglementation, son utilisation nécessite:</p> <ul style="list-style-type: none">· 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 monitoring de la FiO₂, dans l'air inspiré en cas de ventilation artificielle.	<p>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 (CO₂). La cause première des émissions de N₂O 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.</p> <p>Utilisation : Le protoxyde d'azote est utilisé en industrie dans les activités suivantes</p> <ul style="list-style-type: none">- 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

<p>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</p> <p>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</p> <p>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. »</p>	<p>et la législation n'oblige pas les fabricants à indiquer la composition exacte.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>Détournement des cartouches (ou capsule) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 remplit progressivement du protoxyde d'azote contenu dans la capsule crackée. Les crackers sont en aluminium, parfois recouvert de caoutchouc (modèle VIP) pour que l'utilisateur ne se brûle pas la main lors de la libération du gaz très froid.
--	--

III. Historique – Contexte - Objectifs

1. Contexte

Le MEOPA, médicament 50%-50% protoxyde d'azote et oxygène fait l'objet d'un PGR. Tous les rapports réalisés (MEOPA 2011-2013 ; MEOPA 2013-2016) soulignaient le potentiel d'abus et de dépendance du protoxyde d'azote et lors de l'analyse des données, des cas concernant le protoxyde d'azote pur étaient retrouvés. Initialement, il s'agissait de la description de consommations de protoxyde non médicinal, puis certains cas concernaient des complications liées à la consommation : troubles de l'usage, conséquences neurologiques.

Fin 2017, le cas d'un jeune homme ayant présenté une myélite cervicale aiguë après une consommation de protoxyde d'azote pur, initialement à visée récréative puis devenue quotidienne, a été déclaré au réseau des CEIP-A. Ce cas a été présenté en cas marquant au comité technique des CEIP-A en janvier, et le CASAR (Centre d'Appui aux Situations d'Urgence, aux Alertes sanitaires et à la gestion des Risques) de l'ANSM a rendu ce signal prioritaire.

Enquête d'addictovigilance sur le protoxyde d'azote seul

Le bilan de 2018, présenté au comité technique le 17 mai 2018, couvrant la période de septembre 2016 à décembre 2017 et focalisé spécifiquement sur le protoxyde d'azote pur a été réalisé à la suite de ce signal prioritaire ; les conclusions de l'analyse des données concernant le protoxyde d'azote au cours de la période étudiée ont été les suivantes :

(I) 11 cas de consommation abusive ou de dépendance au protoxyde d'azote ont été rapportés par les CEIP-A. Le contexte de consommation est majoritairement festif ; 2 cas ont évolué vers une consommation quotidienne ou une dépendance. Des conséquences sur la santé sont rapportées. Un décès dans un contexte de polyconsommation incluant du protoxyde d'azote a été rapporté.

(II) 1 seul cas est issu de la BNPV

(III) 4 cas ont été recueillis dans la littérature.

Depuis la première enquête d'addictovigilance sur le protoxyde d'azote pur

Communications

En janvier 2019, l'association des CEIP-A a consacré son numéro Addictovigilance au protoxyde d'azote. En juillet 2019, la MILDECA a publié un bulletin d'information sur le protoxyde d'azote.

En novembre 2019, l'association des CEIP-A a publié un communiqué afin de souligner l'augmentation des complications sanitaires graves lors de l'usage non médical du protoxyde d'azote en France. Ce message a été repris dans une publication (French Association of Addictovigilance Centres et al. Warning on increased serious health complications related to non-medical use of nitrous oxide. *Thérapie*. 2020 Jan 17).

La Direction Générale de la Santé a également publié un communiqué le 15 novembre 2019 pour informer les professionnels de santé sur l'augmentation des cas sanitaires graves en lien avec l'usage détourné de protoxyde d'azote.

Point d'addictovigilance

En septembre 2019, devant un certain nombre de signaux jugés préoccupants, un point a été demandé par le CEIP-A de Nantes rapporteur afin d'alerter sur l'intensification de la consommation de protoxyde d'azote et les conséquences sanitaires. Ce point a été présenté lors du premier Comité Scientifique Permanent « Psychotropes, stupéfiants et addictions » du 19 septembre 2019.

2. Objectifs

Ce rapport présente les données actualisées de l'enquête officielle d'addictovigilance sur le protoxyde d'azote de janvier 2018 à décembre 2019 en intégrant notamment :

- L'analyse des données émanant des laboratoires commercialisant le protoxyde d'azote pur
- L'évolution de l'ensemble des données sur la consommation de protoxyde d'azote
- L'évolution du nombre de cas présentant des conséquences somatiques graves

IV. Méthodes

1. Données du laboratoire

L'ensemble des données fournies par les laboratoires sur la période du 1^{er} janvier 2018 au 31 décembre 2019 a été analysé pour ce bilan.

2. Méthodologie de recherche via le réseau d'addictovigilance

L'ensemble des notifications impliquant le protoxyde d'azote, reçues par le réseau national des CEIP-A entre le 1 janvier 2018 et le 31 décembre 2019, a été analysé dans ce rapport.

3. Outils spécifiques du réseau d'addictovigilance consultés

Les données émanant des outils DRAMES (2017) et OPPIDUM (2017 et 2018) ont été analysées. Les données des autres outils des CEIP-A ne sont pas adaptées à l'enquête protoxyde d'azote.

4. Méthodologie de recherche dans la BNPV

Après requête dans la Banque Nationale de PharmacoVigilance sur critères de cas et médicaments, les cas ont été sélectionnés par le CEIP-A s'ils remplissaient les critères suivants : (i) effet indésirable déclaré évoquant un abus ou une dépendance (abus, dépendance, mésusage, surdosage intentionnel, euphorie...) (ii) effet indésirable déclaré évoquant une situation d'utilisation prolongée (déficience en vitamine B12, hyperhomocystéinémie, neuropathie...)

Les cas doublons reçus directement par le réseau des CEIP-A, et les cas concernant le MEOPA ont été exclus.

5. Méthodologie de recherche bibliographique

Nous avons sélectionné tous les cas publiés durant la période septembre 2017 – décembre 2019 :

- en utilisant la base de données PubMed en croisant les termes concernant le protoxyde d'azote et les différentes complications
- en intégrant les données de la littérature obtenues par les laboratoires à partir de bases de données auxquelles nous n'avons pas accès

6. Autres données d'intérêt

- Données issues de la veille Internet et des médias : données de « Google trend », « Google actualité » et des médias pour lesquels les CEIP-A ont été sollicités.
- Données réglementaires nationales et internationales
- Données concernant les vols de bouteilles
- Etudes régionales
- Données épidémiologiques nationales et internationales

V. Résultats

1. Données françaises des laboratoires

Au total, **73 cas** ont été rapportés par les laboratoires, il s'agit de : doublons avec les cas des CEIP-A ou de la BNPV, de doublons de la littérature (en dehors de 3 cas de la littérature non retrouvés dans la base pubmed (cf. paragraphe V.2 données de la littérature)) et d'un décès rapporté par deux laboratoires sur la période.

En ce qui concerne le décès rapporté par deux laboratoires, il s'agirait d'un arrêt cardiaque survenu chez un jeune homme ayant consommé du protoxyde d'azote dans un contexte festif. Ce décès n'est pas rapporté parmi les cas des CEIP-A (cf. paragraphe V. 3), ni dans DRAMES (cf. paragraphe V.4), ni dans les cas enregistrés dans la BNPV (cf. paragraphe V.5).

=> dans aucun des cas rapporté par les laboratoires il n'est fait état de consommation de protoxyde d'azote à partir de bouteille à usage médical.

2. Données de la littérature

25 articles ont été retenus correspondant à **45 cas décrits**. Aucun des articles n'est français.

Synthèse des points importants de l'analyse des cas:

- A l'exception de 3 cas, tous **ces cas signalent des consommations chez des adolescents ou adultes jeunes (moins de 30 ans)**, chez 21 femmes et 24 hommes.
- Il n'y avait **pas/peu de consommations associées** rapportées
- Une **variabilité des doses** est observée: de quelques capsules par semaine à 1000 capsules/jour
- A l'exception de 3 cas, **tous décrivent des complications neurologiques (n=42), majoritairement les scléroses combinées de la moelle**
- Les autres complications retrouvées : **psychiatriques** (notamment des psychoses aiguës), somatiques (brûlures, pneumomédiastin, pneumorachis, thrombus)
- **Une carence en vit B12 est signalée dans près de la moitié des cas** (apport en vit B12 normal mentionné (n=11)).

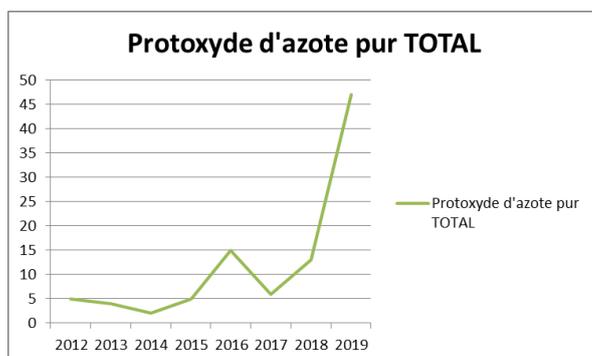
3. Cas notifiés aux Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance

3.1. Aspect quantitatif

Le tableau ci-dessous rapporte le nombre de cas (NOTs) et DIVAS signalés au réseau des CEIP-A depuis 2012.

		2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Protoxyde d'azote pur	NOTs	2	3	2	3	9	6	10	37
	DIVAS	3	1		2	6		3	10
	TOTAL	5	4	2	5	15	6	13	47*

Le graphique représente l'évolution de l'ensemble des NOTs et DIVAS (=TOTAL) depuis 2012.



On observe une hausse importante des signalements de protoxyde d'azote en 2019 au niveau national, avec des disparités : un pic de déclarations est observé au niveau du CEIP-A de Lille, alors que d'autres CEIP-A n'ont pas reçu de signalement. Parmi les 47 NOTS/DIVAS dont les faits sont survenus ou ont été déclarés en 2019, 20 proviennent du CEIP-A de Lille. Les 27 autres NOTS/DIVAS proviennent de 8 autres CEIP-A.

3.2. Analyse médicale et pharmacologique des observations d'addictovigilance

A. DIVAS

Synthèse des points importants de l'analyse des DIVAS:

Les 13 DIVAS signalées pendant la période d'étude mentionnent pour certaines plusieurs situations problématiques :

- *Notion de circulation en milieu scolaire ou chez les mineurs (n=5)
- *Notion de consommations festives chez les jeunes/ étudiants (n=4)
- *Notion de prise concomitante de poppers (n=2)
- *Notion de vente dans les établissements de nuits (n=2) :
- *Notion de vente au détail à partir de grand conditionnement (n=1)
- *Notion de réglementations : arrêtés municipaux envisagés (n=2), notamment afin d'interdire la vente aux mineurs.
- *Notion de pétition lancée par un étudiant de la faculté de médecine de Limoges après l'exclusion ferme de 3 étudiants membres du bureau des carabins pour avoir fait livrer des crackers (n=1)

B. NOTIFICATIONS

Sur la période, 47 notifications comportant au moins du protoxyde d'azote pur ont été rapportées. Un autre cas supprimé de l'analyse rapportait une inhalation de gaz de bombe dépoussiérante sans protoxyde d'azote dans la composition alors que c'était la substance recherchée par le sujet.

B.1. DESCRIPTION GENERALE

Synthèse des points importants de l'analyse des cas:

Caractéristiques des sujets

- Hommes : 61%
- Age moyen : **22,5 ans [14-34]** ; médiane : 22 ans ; 4 mineurs

Forme utilisée:

Lorsque la forme utilisée est rapportée (n=29), **il s'agit toujours de protoxyde d'azote non médicinal** (cartouches/capsules ou plus rarement bouteille (n=1))

Caractéristiques de consommation:

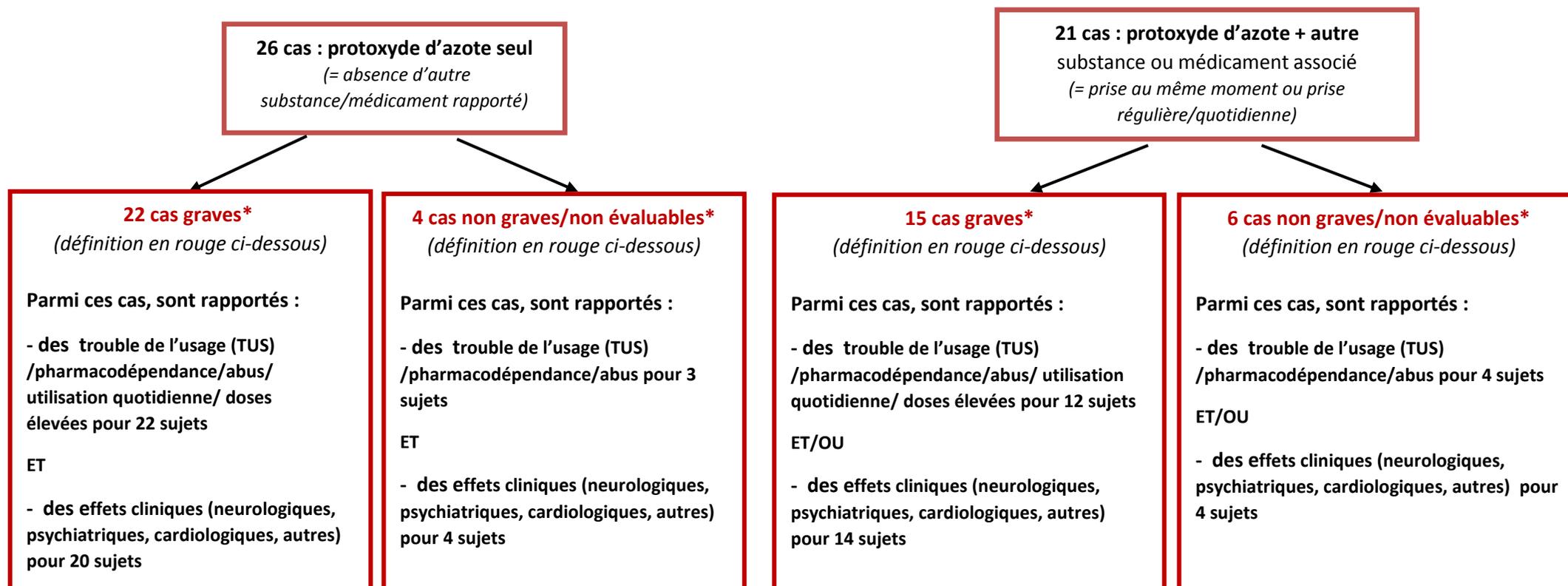
- **La consommation est quotidienne dans près de la moitié des cas (18/38)**, festive dans 15 cas.
- **Le début de la consommation est récent** : les sujets ont débuté leur consommation depuis 1 an en moyenne (12,7 mois) [5 jours-4 ans].
- **Une grande variabilité des doses est observée avec présence de doses élevées** : les doses varient de 3 à 10-15 cartouches/soirée jusqu'à 400/jour ou 300/soirée.
- **Lorsque l'information est renseignée (=25), dans 21 cas une consommation associée est rapportée. Parmi les substances associées, il s'agit principalement d'alcool (n=13) et de cannabis (n=12)**. Seuls 6 sujets sont concernés par la consommation de substances psychoactives autres que l'alcool, le tabac et le cannabis dont 2 consommateurs de poppers notamment à visée potentialisante.

Effets rapportés dans les notifications

Attention, plusieurs effets sont parfois rapportés pour un même sujet

Principaux effets rapportés	Nombre de sujets
Troubles de l'usage/abus/dépendance rapportés	30
Troubles neurologiques	28
Troubles psychiatriques	7
Troubles cardiaques	7
Coma	2
Troubles digestifs (vomissements, douleurs abdominales, brûlures gastriques, diarrhées...)	4
Troubles respiratoires	2
Hyperthermie	1
Brûlure par le froid	1

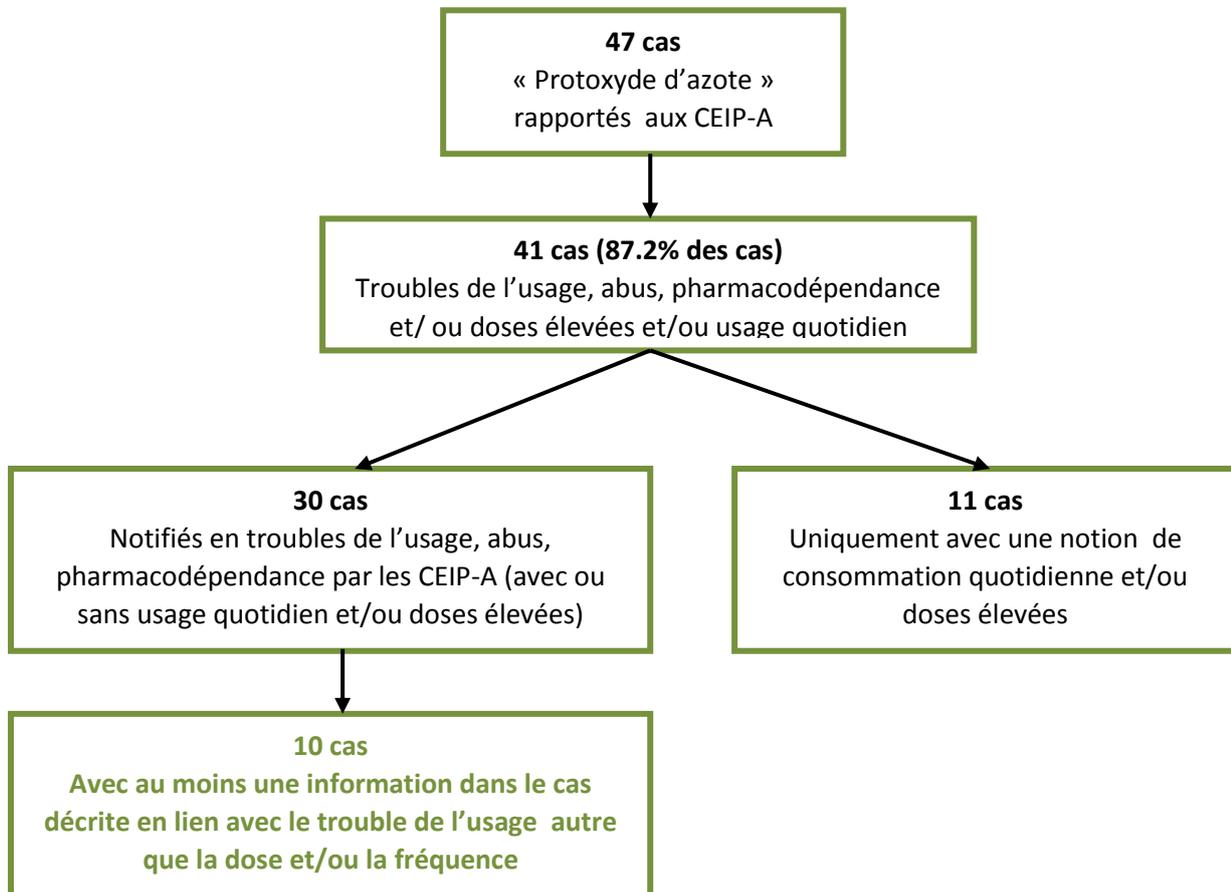
Les 47 cas peuvent être classés en fonction de l'association à d'autres substances, de la gravité* et du motif principal décrit.



**La gravité est cotée selon les informations enregistrées sur la BNPV. En l'absence d'enregistrement BNPV, la gravité a été évaluée par les rapporteurs selon les critères de gravité de la pharmacovigilance: hospitalisation/prolongation d'hospitalisation; mise en jeu du pronostic vital, décès, incapacité/invalidité, anomalie congénitale, autre situation médicale grave. Notamment, toute situation d'utilisation quotidienne ou de doses élevées (plusieurs dizaines de prises) a justifié le classement du cas en grave.*

B.2. FOCUS SUR LES TROUBLES DE L'USAGE RAPPORTES AUTRES QUE LE TROUBLE DE L'USAGE

Le diagramme ci-dessous présente les troubles de l'usage des cas rapportés aux CEIP-A en 2018 et 2019.



Synthèse des points importants de l'analyse des cas:

Dans 41 cas sur 47 (87.2 %), une notion d'abus, pharmacodépendance et/ou un usage quotidien et/ou la consommation de doses élevées est présente.

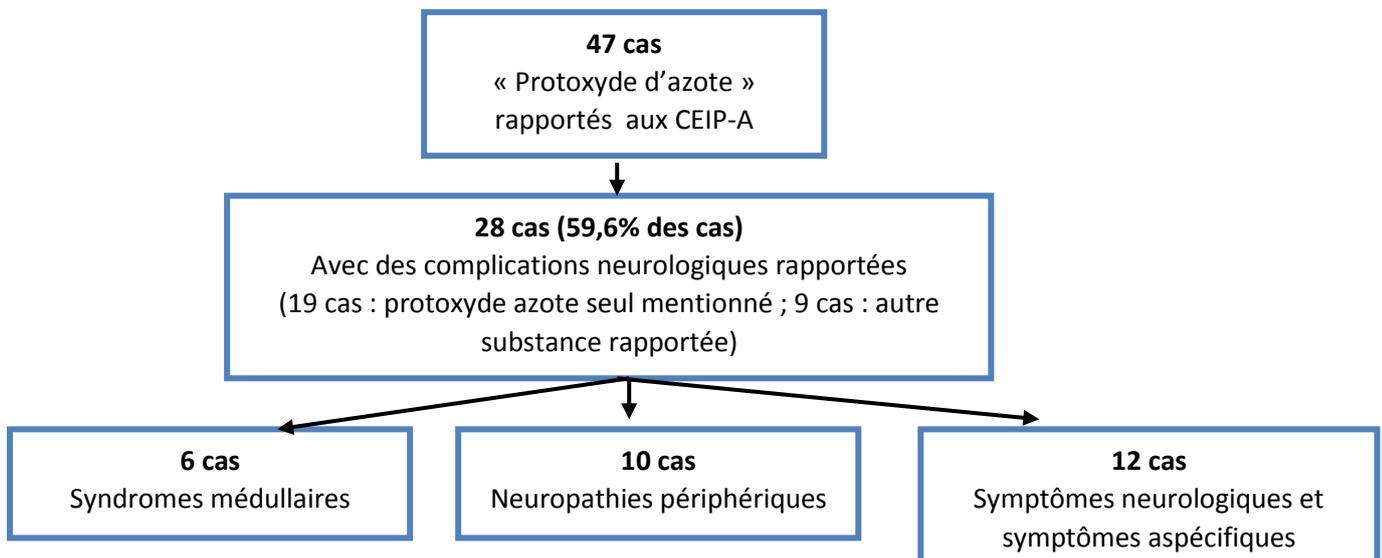
Parmi ces 41 cas, 11 rapportent uniquement une consommation quotidienne et/ou une dose élevée et 30 ont été notifiés en trouble de l'usage/abus ou dépendance par les CEIP-A.

Parmi ces 30 cas, 10 précisent des informations sur les items des troubles de l'usage.

- Effets recherchés : euphorisant, sensation de bien-être/détente, anxiolytique, hilarité, exacerbation des sensations musicales.
- **Tolérance** (n=2)
- **Signes de sevrage** rapportés chez un consommateur « régulier »
- **Persistance de la consommation malgré des conséquences dommageables sur la santé** (brûlure, troubles digestifs...)

B.3. FOCUS SUR LES CONSEQUENCES NEUROLOGIQUES

Le diagramme ci-dessous présente les troubles neurologiques rapportés dans les cas notifiés aux CEIP-A en 2018 et 2019.



Synthèse des points importants de l'analyse des cas:

Parmi les 28 cas avec des complications neurologiques rapportées, dans 6 cas il s'agit de syndromes médullaires dont 5 de sclérose combinée de la moelle et un cas de myélite transverse, dans 10 cas de neuropathies périphériques (polyneuropathie (n=5) ; polyradiculoneuropathie (n=2) ; neuropathie non étiquetée (n=3)) dont 3 avec atteinte axonale et 2 démyélinisantes), dans 12 cas de symptômes rapportés (paresthésies (n=4), paraplégie, hypoesthésie du genou, allodynie généralisée) et divers symptômes aspécifiques (céphalées(n=3), confusion, tremblements, douleurs, « paralysie », trouble du langage, troubles de l'équilibre, vertiges) .

Les principales caractéristiques de ces cas sont les suivantes :

- **19 notifications mentionnent du protoxyde d'azote seul**, sans autre substance consommée à l'exception du tabac.
- **Les consommations sont très variables au niveau des fréquences (quotidien dans 14 cas, festif dans 11 cas) et des doses (quelques capsules/jour ou soirée à plusieurs centaines).**
- **Le dosage en vitamine B12 (n=16) indique une carence dans 10 cas, un taux « normal bas » dans 3 cas, et a été réalisé après supplémentation dans 2 cas.**

B.4. FOCUS SUR LES CONSEQUENCES PSYCHIATRIQUES AUTRES QUE LE TROUBLE DE L'USAGE

Synthèse des points importants de l'analyse des cas:

Des conséquences psychiatriques liées à la consommation de protoxyde d'azote sont rapportées dans 7 cas. Dans 2 cas, ce sont des angoisses/anxiété associées à des troubles du sommeil dans un cas. Dans 5 autres cas il s'agit de troubles du comportement, notamment avec agitation (n=3) et/ou délire (n=2) ayant évolué vers un état psychotique dans un cas.

Parmi ces cas pas ou peu de substances associées sont rapportées.

B.5. AUTRES CONSEQUENCES

Synthèse des points importants de l'analyse des cas:

Des troubles cardiaques liés à la prise de protoxyde d'azote sont rapportés dans 7 cas. Il s'agit de tachycardie (n=3), sensation de tachycardie (n=1), douleur thoracique (n=2), dysfonction ventriculaire gauche chez un polyconsommateur (n=1).

Parmi ces 7 cas, dans 4 cas aucune autre consommation n'est rapportée.

Dans 2 cas, un coma est rapporté chez des polyconsommateurs.

B.6 FOCUS SUR LES MINEURS

Synthèse des points importants de l'analyse des cas:

Sur cette période d'enquête (2018-2019), 4 cas concernent des mineurs, 2 jeunes hommes et 2 jeunes femmes âgés de 14 ans (n=1) et 17 ans (n=3).

De plus, sur la période 2018-2019, 5 DIVAS ont été rapportée aux CEIP-A en lien avec la circulation de protoxyde d'azote en milieu scolaire ou chez les mineurs et 2 DIVAS font état d'arrêtés municipaux envisagés, notamment afin d'interdire la vente aux mineurs (cf. paragraphe 3.2. A).

Dans les périodes précédentes, de 2012 à 2017, 2 autres cas de mineurs ont été signalés mais il n'y a avait pas de DIVAS en lien spécifiquement avec les mineurs.

Depuis le début du suivi en 2012, 6 cas de mineurs ont été signalés parmi les 72 cas au total.

B.7 FOCUS SUR LES DECES

Synthèse des points importants de l'analyse des cas:

Dans cette période d'étude (2018-2019), aucun cas de décès n'est rapporté dans les notifications des CEIP-A.

Dans les périodes précédentes, de 2012 à 2017,

- **le protoxyde est impliqué dans un décès en 2016** chez un sujet qui a présenté un œdème pulmonaire massif suite à l'inhalation de protoxyde d'azote très froid dans un contexte festif.
- **Le protoxyde fait partie des substances décrites chez deux autres sujets polyconsommateurs décédés**

4. Données des outils spécifiques du réseau d'addictovigilance

Dans le programme OPPIDUM, un sujet a rapporté une consommation de protoxyde d'azote en 2017. Aucun sujet n'a mentionné de consommation de protoxyde d'azote en 2018.

Il n'y a pas de cas mentionnant le protoxyde d'azote rapporté dans le programme DRAMES en 2017. Il faut noter que le gaz est très difficilement identifiable d'un point de vue toxicologique en biologie médicale.

5. Données issues de la BNPV

Pour la présente période d'enquête, 74 cas étaient issus de la requête BNPV. Après exclusion des cas MEOPA et doublon des cas CEIP-A, il n'y a aucun cas issu de la requête BNPV répondant aux critères de sélection.

6. Autres données d'intérêt

6.1. Données régionales (synthèse)

L'étude OCTOPUS (Observatoire des Consommations sur le Terrain, cOnnaître les Psychotropes Utilisés), les données issues de la cohorte I-Share (« Internet-based Students' Health Research Enterprise », <http://www.i-share.fr/>) et l'étude COSYS (<http://addictovigilance.aphp.fr/2019/02/08/premier-observatoire-francais-des-usages-actuels-de-substances-psychoactives-chez-les-etudiants/>) mettent en évidence des prévalences de consommations très variables selon la population étudiée.

6.2. Données nationales et internationales (synthèse)

SURVEILLANCE INTERNET

- *Accessibilité simplifiée*

L'accessibilité est aujourd'hui extrêmement simple, depuis quelques mois des propositions de livraison à domicile sont apparues sur Internet.

Depuis le dernier rapport la consommation de protoxyde d'azote à partir de bonbonne contenant l'équivalent de 80 à 100 cartouches de protoxyde d'azote s'est développée.

- *Intérêt croissant pour le protoxyde d'azote*

Google trend

La même analyse que dans le point de septembre 2019, sur Google Trend "gaz hilarant", met en évidence une augmentation du nombre de recherches depuis 2008.

Recherche d'articles

Une recherche d'articles par mots clés (« gaz hilarant », « protoxyde d'azote ») a été effectuée sur Google. Plus de 20 000 articles ont été retrouvés. Notons que ces articles sont publiés dans une grande diversité de journaux, et dans la très grande majorité ils pointent la dangerosité du produit.

Google actualités

En ciblant la recherche sur « Google Actualités » (mot clé "gaz hilarant"), sur deux périodes en 2018 et 2019, les résultats mettent également en évidence une augmentation du nombre de publications dans les médias, nous l'avions déjà mentionné dans le point de septembre 2019.

Données OFDT

La consommation de protoxyde d'azote est mentionnée dans les rapports de l'OFDT. Notamment dans le rapport « drogues et addictions, données essentielles » de 2019 et dans le rapport « Tendances » de décembre 2019. Dans ce dernier, il est spécifié que : « le dispositif TREND a décrit des usages croissants de protoxyde d'azote dès les années 2000, lors d'événements festifs alternatifs,

puis à partir du milieu des années 2010 dans des espaces festifs plus généralistes : soirées étudiantes organisées en boîte de nuit, festivals diffusant une programmation musicale éclectique. Le gaz y est vendu sous forme de ballon à un prix modique (1-2 euros). Les usagers sont assez jeunes (18 à 25 ans), socialement insérés, et les consommations associées sont principalement l'alcool et le cannabis. Depuis 2017, des usages par des groupes de lycéens, dans l'espace public ou à domicile, font l'objet de signalements récurrents, d'abord par le site de Lille, puis par ceux de Bordeaux et de Paris. »

PROPOSITION DE LOI

Il est proposé de restreindre l'accès du gaz aux personnes majeures, d'informer les sujets et de mettre en place des actions de prévention spécifiques sur ce produit.

Le 5 avril 2019, une autre proposition de loi tendant à protéger les mineurs des usages dangereux du protoxyde d'azote est enregistrée (Sénat n°438 <http://www.senat.fr/leg/pp18-438.html>). En novembre 2019, plusieurs CEIP-A dont Lille et Nantes ont été sollicités sur ce projet de loi, à visée consultative sur certains points. Cette loi a été votée en décembre 2019 et est attendue d'être examinée par l'Assemblée Nationale.

VOL DE BOUTEILLES

Selon les données d'un des laboratoires, en janvier 2019, un hôpital a signalé le vol de 5 bouteilles de protoxyde d'azote pur de type B05 dont 2 cryogénique. Une plainte pour vol a été déposée.

AUTRES DONNEES

- En décembre 2019, une compilation des données des pays du REITOX (Réseau Européen d'Information sur les drogues et Toxicomanies) a été effectuée par l'OFDT afin de préciser les réglementations en vigueur dans les différents pays. Les résultats indiquent une grande diversité des mesures selon les pays.
- Une recherche sur Internet par pays croisée avec « nitrous oxide abuse » a permis de colliger différents éléments. Globalement, depuis ces dernières années, une augmentation des consommations de protoxyde d'azote à usage récréatif est constatée dans le monde. Le Global Drug Survey (GDS) mène la plus grande enquête mondiale sur la consommation de drogues à des fins récréatives. Les résultats du GDS provenant de près de 7000 consommateurs incitent à la prudence avec une forte augmentation entre les rapports de 2014 et de 2015 concernant les consommateurs qui ont déclaré être inquiets de l'impact du protoxyde d'azote sur leur santé physique. Le GDS 2014 rapportait, selon la population étudiée, une incidence de consommation au cours des 12 derniers mois de 6.3 % alors que l'incidence du GDS 2016 l'évalue à 8.78 %. **L'augmentation des taux de consommation au Royaume-Uni et dans le monde entier place en 2016 le protoxyde d'azote au 7ème rang des drogues les plus populaires dans le monde.** Cette même année, cette enquête estime que 10 % des utilisateurs de protoxyde d'azote s'inquiètent de l'impact sur leur santé et 4 % déclarerait des symptômes de lésions nerveuses en lien avec une carence en vitamine B12. Selon le rapport *Drugs Misuse: Findings from the 2018/19 Crime Survey for England and Wales*, le protoxyde d'azote reste la deuxième drogue la plus consommée par les jeunes de 16 à 24 ans, 8,7 % en ayant consommé, soit une proportion similaire (8,8 %) à celle de l'enquête de l'année précédente et environ deux utilisateurs de protoxyde d'azote sur trois étaient âgés de 16 à 24 ans.

VI. Discussion

I. L'évaluation de l'ensemble des données analysées dans ce rapport mettent en évidence plusieurs points importants :

Des conditionnements variés et une grande disponibilité

- **La très grande disponibilité du protoxyde d'azote** : cet aspect avait été souligné lors du point réalisé en 2019, mais la disponibilité a encore évolué avec aujourd'hui la possibilité de se fournir en contenants qui contiennent l'équivalent de plusieurs dizaines de cartouches, et les propositions de livraisons à domicile.
- Le fait que **le protoxyde d'azote à usage médical n'ait pas été mentionné dans les cas signalés**. En effet, chaque fois que l'information était précisée, il s'agissait de protoxyde d'azote obtenu à partir des cartouches destinées à l'usage culinaire ou achetées sur Internet. Notons qu'aucun cas de consommation par des professionnels de santé n'a été signalé au réseau des CEIP-A.. Un seul cas présenté dans un congrès américain concerne le cas d'un dentiste, mais on ne dispose d'aucune étude évaluant les consommations des professionnels de santé.
- A l'étranger, dans la littérature, 2 articles mentionnent **l'utilisation de cartouche « automobile »**

Une amplification de la consommation

- **L'augmentation du nombre de cas** est visible lorsqu'on regarde l'évolution du nombre de cas signalés au réseau des CEIP-A.
- Au-delà du nombre de cas reçus par les CEIP-A, **l'amplification du phénomène de consommation de protoxyde d'azote particulièrement chez les jeunes** a été soulignée lors du point demandé par le rapporteur fin 2019 devant un ensemble de **signaux de consommation et de gravité important**. Notons que dans cette période de 2 ans, 4 cas de mineurs sont rapportés, *versus* 2 entre 2012 et 2017. Ce qui est notable dans le descriptif de ces cas c'est la notion de consommation quotidienne avec des doses élevées consommées dans 2 cas. Depuis fin 2019, le CEIP-A de Lille signale des récupérations faibles et lentes chez des mineurs (16 ans) jugées très à risque.
- D'une manière générale, la consommation décrite dans les cas des CEIP-A, mais aussi dans les données internationales concerne des sujets jeunes pour la majorité. Les données présentées dans ce rapport soulignent encore cette évidence : les DIVAS qui mettent en évidence les utilisations larges en France chez les jeunes, ainsi que les enquêtes françaises présentées dans les autres données d'intérêt. On peut donc s'interroger sur la prévalence des sujets jeunes qui ont consommé ou expérimenté le protoxyde d'azote variable en fonction de la population des études.
- Il est important de noter dans ce phénomène d'amplification de la consommation que toutes les études et communications en France soulignent la consommation fréquente et banalisée du protoxyde d'azote et l'intérêt des sujets pour cette substance (visible notamment dans la veille Internet). Les notifications du réseau des CEIP-A représentent probablement une proportion infinitésimale des cas de consommation. La grande majorité des cas sont déclarés parce qu'ils comportent des critères de gravité en terme addictif et/ou en termes de conséquences somatiques. Cependant la face cachée de la consommation est probablement extrêmement importante. Notamment **les consommations festives occasionnelles, qui ne sont absolument pas quantifiées or le protoxyde d'azote représente une substance parmi les plus consommées**

dans plusieurs pays. Ces consommations festives sont potentiellement à l'origine d'effets indésirables type chutes, confusions, nausées... qui ne sont pas rapportés dans les cas déclarés d'addictovigilance. Ce phénomène est observé dans plusieurs pays comme le montrent les données du Global Drug Survey qui confirment (i) le positionnement du protoxyde d'azote parmi les substances les plus consommées et (ii) l'existence de conséquences somatiques graves. Certains pays semblent plus concernés que d'autres, notamment le Royaume Uni.

- **Le phénomène d'amplification concerne aussi les cas graves.** Depuis le rapport de 2018, le nombre de cas a augmenté, mais aussi leur gravité, comme ceci est souligné dans le paragraphe sur l'analyse médicale et pharmacologique des observations cliniques. Cette augmentation du nombre de cas graves est mise en évidence en analysant les cas rapportés au CEIP-A par rapport aux précédentes périodes d'étude ainsi que par les cas rapportés dans la littérature et par les conclusions du Global Drug Survey.

II. L'analyse médicale et pharmacologique des observations cliniques d'addictovigilance mettent en évidence plusieurs points importants :

- **Une consommation avec très peu de substances associées rapportées ;** en effet, comme décrit dans le paragraphe concernant les notifications, il y a très peu de substances associées dans les cas notifiés en dehors de l'alcool, et du tabac associé ou non avec du cannabis. Le profil des consommateurs de protoxyde d'azote n'est pas un profil typique de polyconsommateurs. Ceci explique peut-être pourquoi l'enquête OPPIDUM est très peu contributive dans le cadre de l'évaluation d'addictovigilance du protoxyde d'azote. Cette consommation quasi exclusive peut être expliquée (i) par le profil pharmacocinétique et pharmacodynamique particulier du protoxyde d'azote. Peu de substances entraînent des effets euphorisants « flash » avec une réversibilité extrêmement rapide. Parmi les substances retrouvées en association dans les quelques DIVAS ou notifications, on retrouve les poppers, autre substance inhalée, utilisée en dehors du contexte de chemsex, chez les jeunes principalement à visée euphorisante (ii) par la banalisation de l'usage. Le fait qu'il n'y ait aucune réglementation ni limitation des ventes peut être perçu par les sujets jeunes comme un gage d'innocuité et favoriser la consommation chez des jeunes qui probablement ne consommeraient pas de substances illicites. C'est aussi le cas des poppers et de l'alcool.
- **Des complications cliniques graves :** celles-ci sont décrites dans ce rapport, notamment les **complications neurologiques**, les plus rapportées. Celles-ci sont aujourd'hui plus graves en plus d'être plus nombreuses dans les notifications des CEIP-A mais aussi dans la littérature. Mais on assiste là aussi à une évolution et à **une affirmation d'autres complications cliniques qui jusqu'alors n'étaient pas au premier plan.** Parmi ces complications, on trouve les complications psychiatriques et cardiaques. Les **complications psychiatriques** sont retrouvées dans 7 cas/47 (14.9 %) et dans 6 cas/37 des cas graves (16.2 %). Les **complications cardiaques** sont retrouvées aussi dans 7 cas/47 et dans 5 cas sur 37 cas graves (13.5 %).

Certaines complications potentiellement graves ne sont absolument pas explorées, notamment l'accidentologie qui peut faire suite à l'inhalation entraînant des modifications cognitives. Le gaz n'étant pas identifiable d'un point de vue toxicologique en biologie médicale, il sera très difficile d'évaluer cet aspect, notamment dans les outils existants (DRAMES).

- **Une disparité régionale :** la région des Hauts-de-France est celle dont émane le plus de notifications, et ce depuis le début du suivi. Cette disparité a été soulignée par tous les médias, avec notamment des photos montrant des centaines de cartouches sur la voie publique depuis

2018 dans cette région. On peut émettre l'hypothèse que suite à cette diffusion médiatique, les notificateurs, notamment neurologues, aient été sensibilisés. Ceci expliquerait la prévalence importante des cas graves notamment neurologiques émanant du CEIP-A Lillois. Néanmoins, parmi l'ensemble des 47 cas analysés, 20 proviennent du CEIP-A de Lille mais 27 proviennent de 8 autres CEIP-A.

- **La survenue des complications somatiques graves est associée à des consommations de doses extrêmement variables.** On peut s'interroger sur la variabilité des inhalations et de la vulnérabilité individuelle des sujets, notamment de leurs apports en vitamine B12 qui peut être influencée par certains régimes notamment vegan ou végétarien. Cette notion est retrouvée dans la littérature, et compte tenu de l'évolution alimentaire sociétale, ce phénomène doit être surveillé.
- **Peu d'informations cliniques concernant les troubles de l'usage sont mentionnées dans les notifications.** Les CEIP-A ont souvent renseigné une notion d'abus, de pharmacodépendance, mais les critères ayant permis ce diagnostic ne sont que très peu rapportés dans les notifications, ce qui rend impossible la caractérisation du trouble de l'usage. Il serait fondamental de pouvoir évaluer les items du DSM chez ces sujets. D'autant plus que la gravité des cas d'addictovigilance semble s'être accentuée avec un nombre important de déclaration concernant des usages quotidiens, en doses élevées. Ceci constitue le cœur de métier de structure « d'évaluation de la dépendance ». Ceci est d'autant plus important qu'il n'existe aucune recommandation pour la prise en charge des sujets dépendants au protoxyde d'azote. Evaluer la prévalence des sevrages, des dommages induits et de la perte de contrôle permettrait d'émettre des pistes pour la prise en charge de ces sujets que les addictologues peuvent être amené, compte-tenu de l'évolution de la consommation, de recevoir plus fréquemment

Devant l'ampleur des données, le rapporteur formule les propositions suivantes :

1/ Améliorer les connaissances pour améliorer la prise en charge

- **Continuer la collaboration avec l'ANSES concernant le recueil des cas d'abus**
- **Intensifier le recueil systématique des items permettant l'évaluation des troubles de l'usage. Parmi ces items figurent les conséquences somatiques. Au-delà des conséquences somatiques graves qui sont souvent à l'origine de la déclaration, il faudrait notamment explorer les conséquences somatiques *a priori* moins graves telles les chutes, les confusions, les nausées et vomissements...**

2/ Informer

- **Informier le plus largement possible les professionnels de santé voire le grand public sur la dangerosité potentielle des consommations**

3/ Mettre en place des mesures réglementaires pour réduire l'accès au grand public en général et aux mineurs en particulier.

Enfin, il est rappelé aux professionnels de santé et aux patients de:

- de déclarer tout cas grave d'abus, de dépendance ou d'usage détourné sur le site signalement.social-sante.gouv.fr ;
- se rapprocher du centre d'addictovigilance (CEIP-A) de leur secteur géographique pour toute information complémentaire.