HAL open science

Abus de protoxyde d'azote : bilan des cas rapportés au Centre d'Addictovigilance Occitanie-Est

Marine Pagès

To cite this version:

Marine Pagès. Abus de protoxyde d'azote : bilan des cas rapportés au Centre d'Addictovigilance Occitanie-Est. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04161777

HAL Id: dumas-04161777

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04161777

Submitted on 13 Jul 2023

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.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike| 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Abus de protoxyde d'azote : bilan des cas rapportés au centre d'Addictovigilance Occitanie Est

Thèse

Présentée à la Faculté de Pharmacie de Montpellier

En vue d'obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par

PAGES MARINE

Soutenance le 30 Mars 2023

Président : Mme le Professeur Peyrière Hélène, Pharmacien, PU-PH, UFR Pharmacie-Centre d'Addictovigilance, CHU de Montpellier

Directrice : Mme le Docteur Céline Eiden, Pharmacien, Praticien Hospitalier, Centre d'Addictovigilance, CHU de Montpellier

Assesseurs : Mr le Docteur Etienne Mondesert, Pharmacien, Interne en Biologie médicale, CHU de Montpellier

Mme le Docteur Marine Floutier, Pharmacien, CHU Nîmes

REMERCIEMENTS :

A Madame Hélène Peyrière, Maître de conférences, Professeur, Praticien hospitalier,

Qui m'a fait l'honneur de présider ce jury. Merci de m'avoir accueillie dans votre service durant mon stage hospitalo-universitaire et de m'avoir permis de prolonger cette expérience pendant mes 3 mois de faisant fonction d'interne. Merci de m'avoir fait confiance pour le sujet de la thèse.

A Madame Céline Eiden, Docteur en Pharmacie, Praticien hospitalier,

Merci pour ta confiance, ton soutien, ton implication et ta patience pour cette année d'écriture de thèse. Merci pour ta formation et ton accompagnement au sein du service d'addictovigilance, tu m'as beaucoup appris.

A Marine Floutier, **Docteur en Pharmacie,** merci d'avoir accepté de participer à mon jury. Merci pour tes conseils précieux.

A mes parents,

Qui m'auront soutenue depuis le début de mes études. Merci pour votre écoute, votre confiance et votre patience. Merci pour tout.

A mon frère et à ma sœur,

Merci pour votre soutien, votre amour.

A mes deux mamies :

Merci pour l'exemple que vous nous donnez, et la force de vie que vous nous inculquez.

A Guillaume,

Merci pour tout ce que tu m'as apporté durant toutes ces années. Merci de m'avoir épaulé pendant mes concours.

A mes amies de pharmacie :

Emma Victoria Alice, Lola Manon, Elisa, Pauline, et j'en passe… merci pour ces moments de joie, de fête.

A Julie,

Mon binôme de TP, merci de m'avoir supportée toutes ces années.

A Noémie Béatrice et Victoria,

Mes amies d'enfance, merci pour tout. Merci de m'avoir soutenue et encouragée toutes ces années, à nos soirées, à nos retrouvailles.

A Maryam et Mathilde,

Merci pour votre accompagnement durant tout le concours d'internat. A notre amitié.

TABLES DES MATIERES

TABLES DES MATIERES : …….....4

LISTES DES ABREVIATIONS : …….....6

LISTES DES FIGURES : ……..7

LISTES DES TABLEAUX : …….....7

INTRODUCTION : ……...8

Première partie : Protoxyde d'azote : usage médical et usage récréatif : ……. ….10

I. Présentation du protoxyde d'azote : : ……10

1.1. Historique du développement de l'usage du protoxyde d'azote : ……...….10

1.2. Propriétés physico-chimiques : ……...….13

1.3. Données pharmacocinétiques : ……...…..15

1.4. Données pharmacodynamie : …….....15

1.4.a. Action dose dépendante : …….....15

1.4.b. Effet anesthésiant : ……16

1.4.c. Effet Analgésique : ……16

1.5. Effets indésirables (usage médical) : ……17

II. Abus du protoxyde d'azote : données d'addictovigilance : ……18

2.1. Addictovigilance : ……18

2.2. Enquête nationale : évolution de la problématique sur ces dernières années : ……19

2.3. Complications liés à l'abus de protoxyde d'azote : ……..20

2.3.1. Complications aigues : ……...20

Troubles digestifs : ……...20

Brûlures : ……..20

2.3.2. Complications d'un usage chronique : ……..21

Toxicité neurologique : ……21

Trouble de l'usage, dépendance : ……23

Troubles cardiovasculaires : risque thromboembolique : ……24

2.4. Evolution réglementaire en lien avec la problématique : ……24

Deuxième partie : Analyse des cas notifiés au centre d'Addictovigilance d'Occitanie Est : ..26

I. Méthode : ……..26

II. Résultats: ……..27

2.1. Services Notificateurs : ……28

2.2. Modalités de consommation : ……..29

2.3. Consommation : ……...31

2.4. Antécédents médicaux : ……...32

2.5. Complications : ……32

2.5.1. Complications du système nerveux (n = 112) : ……..34

2.5.2. Anomalies biologique (n= 51) : ……36

2.5.2. Complications psychiatriques (n = 27) : ……36

2.5.6. Troubles généraux (n = 9) : ……37

2.5.7. Anomalies lors d'investigations biologiques (n = 11) : ……37

2.5.8. Complications cardiaques (n=5) : ……..37

2.5.9. Affections des reins et des voies urinaires (n =3) : ……37

2.5.10. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (n =2) : ……37

2.6. Hospitalisation : ……38

2.7. Prise en charge : ……...38

2.7.1. Prise en charge des complications à court terme : ……38

2.7.2. Prise en charge des complications à long terme : ……40

III. Discussion : ……..41

Troisième partie : Place du pharmacien d'officine dans la prévention des complications liées à l'usage de protoxyde d'azote non médicamenteux : analyse d'un questionnaire (Annexe1) :.48

I. Méthodologie : ……48

II. Résultats : ……48

III. Discussion : ……..52

CONCLUSION : …….....54

BIBLIOGRAPHIE : ……56

ANNEXES : ……61

RESUME : ……...69

LISTES DES ABREVIATIONS

ASOS : Antalgiques, Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées

AVC : Accident vasculaire cérébrale

CEIP : Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance

CSAPA : Centres de Soin, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie

CRF : Corticotropin-releasing factor

DRAMES : Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances

DIVAS : Divers Autres Signaux

DTA : Décès Toxiques par Antalgiques

ELSA : Equipe de liaison et de soins en addictologie

EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes

HAD : Hospitalisation à Domicile

MILDECA : Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives

NOTS : Notification spontanée

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

OSIAP : Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible

PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information

SINTES : Système d'Identification National des Toxiques et Substances

LISTES DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1: Règle stockage: Source: power point formation MEOPA: SOS oxygène distribution :……..11

Figure 2: Présentation de l'emballage de bouteille médical de protoxyde d'azote: Source: SOS oxygène distribution : ……...12

Figure 3 : Modalité d'administration Exemple de spécialité Actynox® : Source: SOS Oxygène Distribution : ……12

Figure 4: Cartouche de protoxyde d'azote et siphon à chantilly…….....13

Figure 5 : Cartouche et cracker ……13

Figure 6: Formule chimique du Protoxyde d'azote [8]……14

Figure 7: Molécule N2O[8]……..14

Figure 8 : Evolution des signalements rapportés aux CEIP jusqu'à 2021 [2]……...19

Figure 9 : Gelures des faces internes de cuisses, au stade initial [19]……..20

Figure 10: Cycle du folate et de la méthionine [18] ……21

Figure 11: Schéma circuit du système de récompense: extrait de la biologie de l'addiction biologie de la dépendance [22]…….…23

Figure 12: Répartition des cas par tranche d'âge…….....27

Figure 13 : Services Notificateurs 2019-2021…….....28

Figure 14: Complication notifiées sur la période 2019-2021 en lien avec la consommation de protoxyde d'azote ……33

Figure 15: Complications du système nerveux……34

Figure 16: Symptômes psychiatriques et comportementaux ……...36

Figure 17: Complications connues de l'usage du protoxyde d'azote cf : Annexe n°3 ……49

Figure 18: Tranche d'âge de présentation ordonnance contenant vitamine B12. …….50

Tableau 1: Complications neurologiques générales ……35

Tableau 2: Complications psychiatriques……37

INTRODUCTION

Depuis le XVIIIème siècle, le protoxyde d'azote est utilisé en médecine comme anesthésique et analgésique. Au fil des siècles, ses indications et sa place dans la stratégie thérapeutique ont évolué notamment dans la gestion d'actes douloureux en odontologie, en chirurgie, ou en gynécologie…

Cependant à côté du protoxyde d'azote « médicament » dont les modalités d'utilisation sont encadrées, le gaz est également commercialisé comme gaz propulseur (protoxyde d'azote non médicamenteux ») pour la fabrication de chantilly (et autres utilisations dans l'industrie).

Dans les années 1960, aux Etats-Unis, le protoxyde d'azote a fait son apparition dans les milieux festifs, les consommateurs s'approvisionnaient via les bouteilles de protoxyde d'azote des hôpitaux. Cependant, de nombreux cas de décès par asphyxie ont été recensés, ce qui diminua par la suite cet engouement.

En France, le début des usages récréatifs date des années 90 dans les soirées "trance", "free parties", technos pour atteindre un pic vers les années 2000 puis par la suite diminuer et refaire massivement surface dès 2017.

Ces dernières années, une augmentation de la consommation de protoxyde d'azote dans le cadre d'un usage récréatif a été constatée dans des milieux différents : universitaires, aux abords des collèges ou des lycées, lors des confinements dues à la pandémie de COVID-19.

La survenue de complications somatiques et/ou psychiques liées à cet usage a été signalée au réseau des centres d'Addictovigilance et a conduit l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) à la mise en place d'un suivi d'addictovigilance à partir de 2011. Ce suivi a pour objectif d'estimer l'ampleur du phénomène et de prévenir les consommateurs et les professionnels de santé sur les risques encourus lors de consommation récréative.

Au niveau national, l'analyse des notifications au réseau d'addictovigilance fait état d'une augmentation majeure à partir d'août 2019 pour atteindre 8 notifications/mois puis en juillet 2020 environ 12 notifications/mois. De nombreuses complications ont été notifiées, les principales étant des conséquences neurologiques (syndrome médullaire, neuropathies…) des conséquences psychiatriques (manifestations psychotiques, anxieuses…) et des troubles de l'usage (pharmacodépendance et/ou usage quotidien).

Dans un premier temps, les caractéristiques du protoxyde d'azote ainsi que ses mécanismes d'action et effets indésirables seront décrites. Les dernières données épidémiologiques sur son abus et ses conséquences seront également résumées.

Dans un second temps un bilan des cas d'abus de protoxyde d'azote et complications en Occitanie Est sur la période allant de 2019 à 2021 a été réalisée à partir des notifications du centre d'addictovigilance de Montpellier. Les résultats seront discutés au regard des données issues de la littérature ainsi que des rapports d'addictovigilance nationaux déjà établis.

Enfin, dans une dernière partie, la place des pharmaciens d'officine notamment sur les aspects de leurs missions de prévention face à cette problématique sera explorée grâce à l'analyse d'un questionnaire.

Première partie : Protoxyde d'azote : usage médical et usage récréatif

I. Présentation du protoxyde d'azote :

1.1. Historique du développement de l'usage du protoxyde d'azote :

En 1772, le protoxyde d'azote est synthétisé pour la première fois par Joseph Priestley, un scientifique anglais. Ses propriétés euphorisantes ont été découvertes en 1798 par Humphrey Davy, qui, dans son ouvrage a nommé pour la première fois le protoxyde d'azote : "gaz hilarant" et en a décrit ses propriétés euphorisantes.

En 1844, le protoxyde d'azote est reconnu comme anesthésiant par Horace Wells en odontologie. Quelques années plus tard, Stanislav Klikovitch, un médecin russe, l'a utilisé pour la première fois lors d'accouchement. [1] [2]

En 1868 Edmund Andrews, chirurgien américain a été le premier à effectuer un mélange équimolaire en introduisant 30% d'oxygène au protoxyde d'azote afin d'éviter les risques d'hypoxie causée par l'inhalation de 100% de protoxyde d'azote lors des soins. [3]

En 1998 le statut de médicament antalgique lui est attribué. En novembre 2001, il obtient en France son autorisation de mise sur le marché (AMM) et en 2002 une indication élargie pour les soins dentaires hospitaliers mais aussi une utilisation en obstétrique. [4]

Utilisé majoritairement sous forme de MEOPA mélange équimolaire avec l'oxygène (50 % oxygène et 50% de protoxyde d'azote) c'est un médicament inscrit sur liste 1 des substances vénéneuses, réservé à l'usage hospitalier. Actuellement il existe 4 spécialités commercialisées : ANTASOL®, ENTONOX®, KALINOX® et OXYNOX® qui sont indiquées essentiellement pour des interventions bénignes de courte à moyenne durée. A partir des années 1990 les premiers cas de détournement d'utilisation sont signalés, notamment avec le vol des obus de MEOPA hospitalier.

Depuis 2009, la sortie de la réserve hospitalière a fait l'objet d'un plan de gestion des risques de l'ANSM c'est à dire que pour l'utiliser en ville tous les fabricants et les distributeurs en gros ont dû répondre à un certain nombre de critères pour pouvoir le dispenser même dans le milieu médical.

Ce plan a vu le jour suite à l'augmentation des cas de surdosages, d'abus, de dépendance ainsi que d'usages détournés. [5]

Le circuit du médicament est sécurisé, la distribution est réglementée et comporte la formation du personnel qui sera amené à l'utiliser. Des règles strictes de stockage doivent être respectées (Figure 1). [6].[7]

Figure 1: Règle stockage: Source: power point formation MEOPA: SOS oxygène distribution

Les distributeurs tels que SOS oxygène, tracent les quantités fournies aux établissements, avec une obligation de suivi des consommations. Dans les établissements où il est utilisé, un protocole est mis en place qui doit être signer par un médecin ou un pharmacien référent (Figure 2 et 3). Les cas d'effets indésirables doivent être signalés au réseau de pharmacovigilance. En cas de suspicion ou de cas avéré de mésusage une notification doit être faite au réseau d'Addictovigilance.

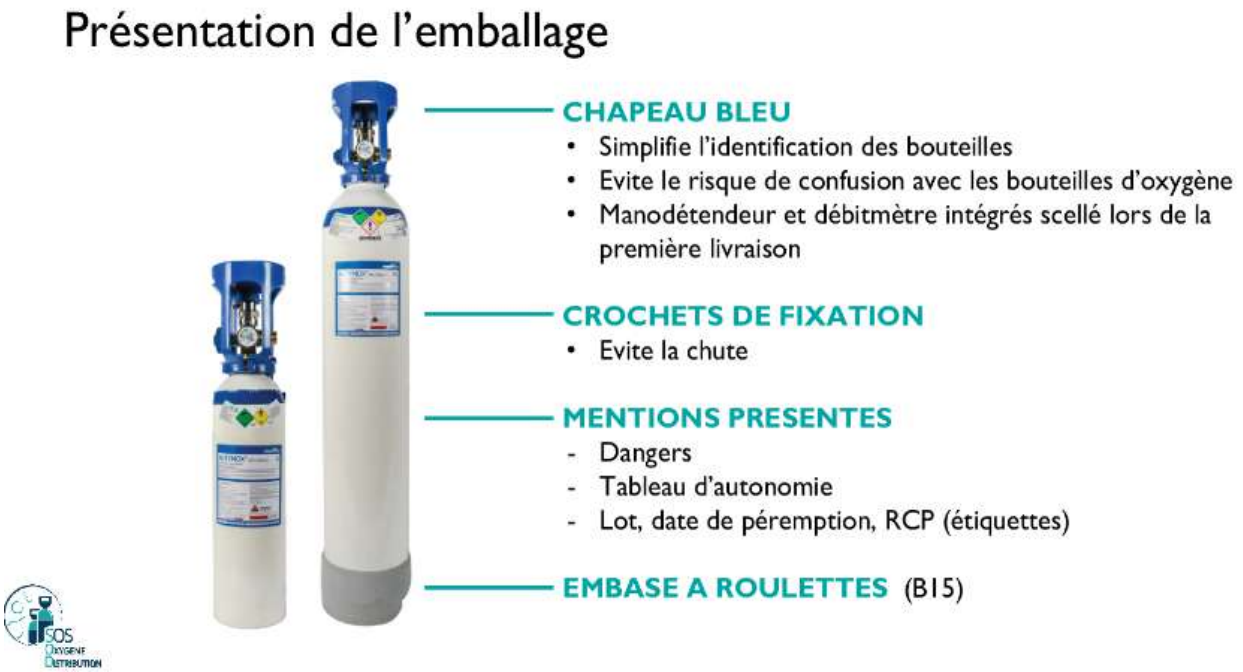

Figure 2: Présentation de l'emballage de bouteille médical de protoxyde d'azote: Source: SOS oxygène distribution

Modalités d'administration :

Figure 3 : Modalité d'administration Exemple de spécialité Actynox® : Source: SOS Oxygène Distribution.

En parallèle, une commercialisation hors domaine médical est retrouvée dans l'industrie automobile pour les moteurs à combustion, mais également dans l'agroalimentaire sous forme de gaz propulseur ou de cartouches pour siphon à chantilly. A partir de 2017, c'est sous cette forme que le protoxyde d'azote sera majoritairement détourné pour un usage récréatif. Ces petites cartouches métalliques contiennent sous pression 8 grammes de protoxyde d'azote. Lorsqu'elles sont ouvertes elles libèrent environ 4 litres de gaz.

Pour l'usage récréatif, ces cartouches s'ouvrent à l'aide soit d'un siphon à chantilly soit d'un « cracker » qui est plus discret à utiliser (Figure 4 et 5).

Figure 4: Cartouche de protoxyde d'azote et siphon à chantilly

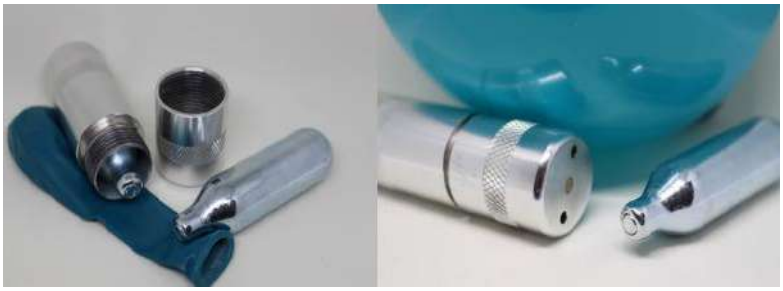

Figure 5 : Cartouche et cracker

1.2. Propriétés physico-chimiques :

Le protoxyde d'azote est également connu sous le nom d'oxyde nitreux, proto, gaz hilarant… C'est un gaz volatil, incolore, inodore, de saveur fade, légèrement sucrée. Il possède une densité plus

élevée que l'air. C'est un gaz qui se comporte comme un réducteur : en effet il réduit le bleu de méthylène via l'acide ascorbique. Cette réduction permet de faire sa différenciation avec l'oxygène .[9]

Le protoxyde d'azote est produit de manière naturelle ou par synthèse. En effet il existe des sources naturelles, le sol et les océans en sont les principales mais on le retrouve lors de la combustion de matières organiques, de combustions fossiles.

Sa formule chimique est N2O (Figure 6 et 7), c'est un isomère composé d'un atome d'oxygène et de deux atomes d'azote. Il présente une bonne solubilité dans l'alcool et l'acide acétique, et est faiblement soluble dans l'eau. Par ailleurs, son importante solubilité dans les graisses explique sa bonne diffusion jusqu'au système nerveux central qui est riche en lipide.

Le protoxyde d'azote est obtenu par décomposition thermique à 240°C du nitrate d'ammonium.

Réaction : NH4 NO3 → N2O + 2H20.

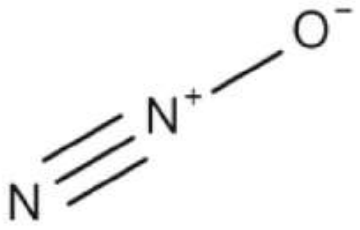

Figure 6: Formule chimique du Protoxyde d'azote [9]

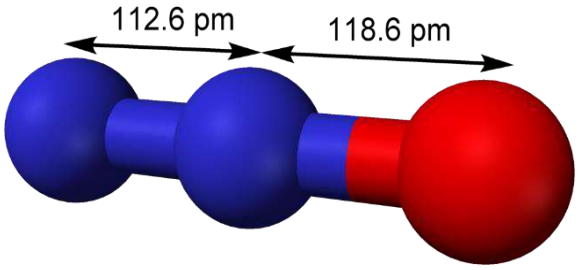

Figure 7: Molécule N2O[9]

Il est conservé dans des bouteilles métalliques, conditionnées sous une pression de 50 bars. La pharmacopée précise que les températures de stockage doivent être comprises entre + 6° et + 15°C. [9].

1.3. Données pharmacocinétiques :

Absorption

Une fois inhalé, le protoxyde d'azote est rapidement absorbé au niveau de la membrane alvéolo capillaire bronchique. Cette absorption dépend de la concentration, du débit alvéolaire et sanguin, et de la perméabilité de la membrane alvéolo-capillaire. Pour une concentration de 80% son taux d'absorption dans les 2 minutes est d'environ 1 L/min.

Distribution

Étant un gaz intra-alvéolaire, il va être distribué dans le sang sous forme dissoute selon le gradient de pression. Sa solubilité dans le sang est faible (coefficient de solubilité de 0,47), l'équilibre entre la pression partielle alvéolaire et celle du sang et des tissus est rapidement atteint (environ 15 minutes pour une concentration de 70%), notamment dans les tissus fortement vascularisés tels que le cœur, le cerveau, les reins, les glandes endocrines. Il passe la barrière placentaire, avec un rapport de concentration sanguine mère / fœtus de 0,6.

Métabolisation

Le protoxyde d'azote n'est pas métabolisé, et ne présente pas de phénomène d'accumulation.

Elimination :

Il est rapidement éliminé par voie pulmonaire sous forme inchangée par diffusion simple à l'arrêt de son utilisation. De faibles quantités se retrouvent dans les urines ou diffusent au travers de la peau.

1.4. Données pharmacodynamie :

1.4.a. Action dose dépendante :

Le mécanisme d'action du protoxyde d'azote n'est pas totalement élucidé. Il a été montré que son action est dose-dépendante, avec une gradation de l'effet en fonction de la concentration en protoxyde d'azote :

- À une concentration de 10% l'effet analgésiant est décrit,
- à partir de 30% l'effet anesthésiant est observé,
- entre 40% et 60% un effet hypnotique prédomine associé à une analgésie mais sans perte de connaissance,

- de 60 à 70% une discrète somnolence et une légère perte de conscience sont observées.
- de 70% à 80% et en cas d'administration prolongée une dépression respiratoire due à une hypoxie peut apparaître.
- un taux de 100 % inhalé, provoque au bout d'une minute une perte de connaissance accompagnée d'une paralysie bulbaire, une apnée et un arrêt cardio-respiratoire. [10], [11]

Parmi les effets dose-dépendant, nous avons choisi de développer l'effet anesthésiant et l'effet analgésique.

1.4.b. Effet anesthésiant :

Son effet anesthésique dose-dépendant serait dû à son activité antagoniste sur les récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate). Son effet étant faible du fait de sa faible solubilité, il est en pratique courante associé à d'autres anesthésiques volatils qui sont des agonistes des récepteurs de type A de l'acide -gamma-aminobutyrique GABA**.** [11]

1.4.c. Effet analgésique :

Le protoxyde d'azote par son action directe antagoniste non spécifique des récepteurs NMDA possède un effet analgésique et euphorisant ; en effet on sait que ces récepteurs interviennent dans le message nociceptif, et plus particulièrement dans l'hyperalgésie. [1]**,** [11]

Cette action antagoniste sur les récepteurs NMDA aurait pour conséquence une augmentation indirecte du taux de sécrétion de CRF *(corticotropin-releasing factor)* via l'hypothalamus, qui engendrerait la libération d'opioïdes endogènes dans la substance grise périaqueducale. Cette libération d'opioïdes endogènes entraînerait par interaction avec leurs récepteurs, l'inhibition de l'activation des interneurones inhibiteurs du GABA. Cette inhibition entraînerait une activation des neurones adrénergiques ainsi que le blocage de la transmission nociceptive au niveau spinal et sur les neurones afférents. [1]**,** [11]

1.5. Effets indésirables (usage médical) :

Des effets indésirables en lien avec des troubles mentaux et du comportement tels qu'euphorie, troubles psychodysleptiques, modification des perceptions sensorielles, sédation, en l'absence d'association avec un autre agent anesthésique sont communément décrits dans le résumé des caractéristiques du produit. Ces effets indésirables sont généralement mineurs et rapidement réversibles. Ils disparaissent dans les minutes qui suivent l'arrêt de l'inhalation du mélange. [12]

- ✓ **Troubles respiratoires**

Le protoxyde d'azote dans son état gazeux est plus soluble que l'oxygène. Il diffuse beaucoup plus rapidement que les autres gaz dans la circulation pulmonaire vers les alvéoles pulmonaires, provoquant une dilution de chacun des autres gaz, une diminution de leur concentration alvéolaire.[13]. Il agit au niveau respiratoire en diminuant le volume courant respiratoire, en augmentant la fréquence respiratoire, avec en réponse à l'hypoxie une dépression de la réponse ventilatoire. Une hypoxie prolongée peut être à l'origine de troubles neurologiques secondaires **.**[14]

- ✓ **Autres effets :**

D'autres effets ont été décrits notamment un effet inotrope négatif responsable des effets cardiovasculaires. Ces effets cardiovasculaires seraient compensés par une élévation du tonus sympathique augmentant le débit sanguin cérébral ainsi que la pression intracrânienne.

Des effets neurologiques tels que polyneuropathie et myélopathie ont été rapportés mais essentiellement lors d'expositions exceptionnellement élevées et fréquentes. Cependant, une toxicité neurologique a été constatée après une seule exposition au protoxyde d'azote pour anesthésie chez des patients présentant une carence infraclinique non diagnostiquée en vitamines B12. Ces effets neurologiques sont considérés comme dus au déficit en méthionine induit par le protoxyde d'azote. [11]**.**

II. Abus du protoxyde d'azote : données d'addictovigilance :

2.1. Addictovigilance

En 1990 est créé le réseau français d'addictovigilance. Son objectif est de surveiller toutes les substances psychoactives à potentiel d'abus, comprenant les médicaments et autres substances illégales telles que les nouvelles substances psychoactives hors tabac et alcool.

Actuellement, il existe 13 centres au niveau national réceptionnant plus de 6 500 notifications par an. Cette vigilance repose essentiellement sur la déclaration spontanée par différents professionnels de santé, d'évènement d'abus de mésusage et de toxicomanie. L'identification de nouvelles problématiques de consommation permet l'anticipation de l'émergence d'une problématique ainsi que de pouvoir l'analyser, évaluer son ampleur et de mettre en place des mesures réglementaires pour limiter son extension. [15]

Différents outils de surveillance et d'évaluation ont été mis en place au niveau national pour mieux caractériser les différents types d'abus, mésusage et pharmacodépendance **:** [16] [17]

- NOts : "*Notifications spontanées" (décrit dans la partie 3)*
- ASOS *"Antalgiques, stupéfiants et ordonnances sécurisées*
- DRAMES : *"Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances".*
- DTA : "*Décès toxiques par antalgiques"*
- L'enquête de soumission chimique.
- OSIAP : "*Ordonnance suspectes, indicateurs d'abus possible"*
- OPPIDUM : *"Observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse"*

L'article 102 du code de la santé publique spécifie que les professionnels de santé tels que les médecins, chirurgiens-dentistes, les sage-femmes, les pharmaciens, ainsi que tout autre professionnel de santé dans le cadre de son exercice professionnel ou usager constatant ou ayant la connaissance d'un cas d'abus, de pharmacodépendance de médicament ou autre produit doit être déclaré au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) ou addictovigilance. [18]

2.2. Enquête nationale : évolution de la problématique sur ces dernières années

Ces dernières années, une augmentation du nombre de notifications de cas de complications en lien avec la consommation de protoxyde d'azote est observée, de 10 cas en 2018, 119 notifications ont été réalisées en 2020. Il est constaté une évolution concernant les modalités d'usage avec le passage de la prise de protoxyde d'azote par cartouches à des bonbonnes puis l'apparition de nouveaux conditionnements comme obus et tanks. [2], [19]

En 2020, le nombre de signalements notifiés via le réseau d'addictovigilance a quintuplé par rapport à 2019. Ceux mentionnant des complications neurologiques graves ont triplé entre 2020 et 2021 (atteintes de la moelle épinière ou des nerfs). Le nombre de DIVAS (Divers autres signaux) a également été multiplié par 13.4% entre 2019 et 2020.

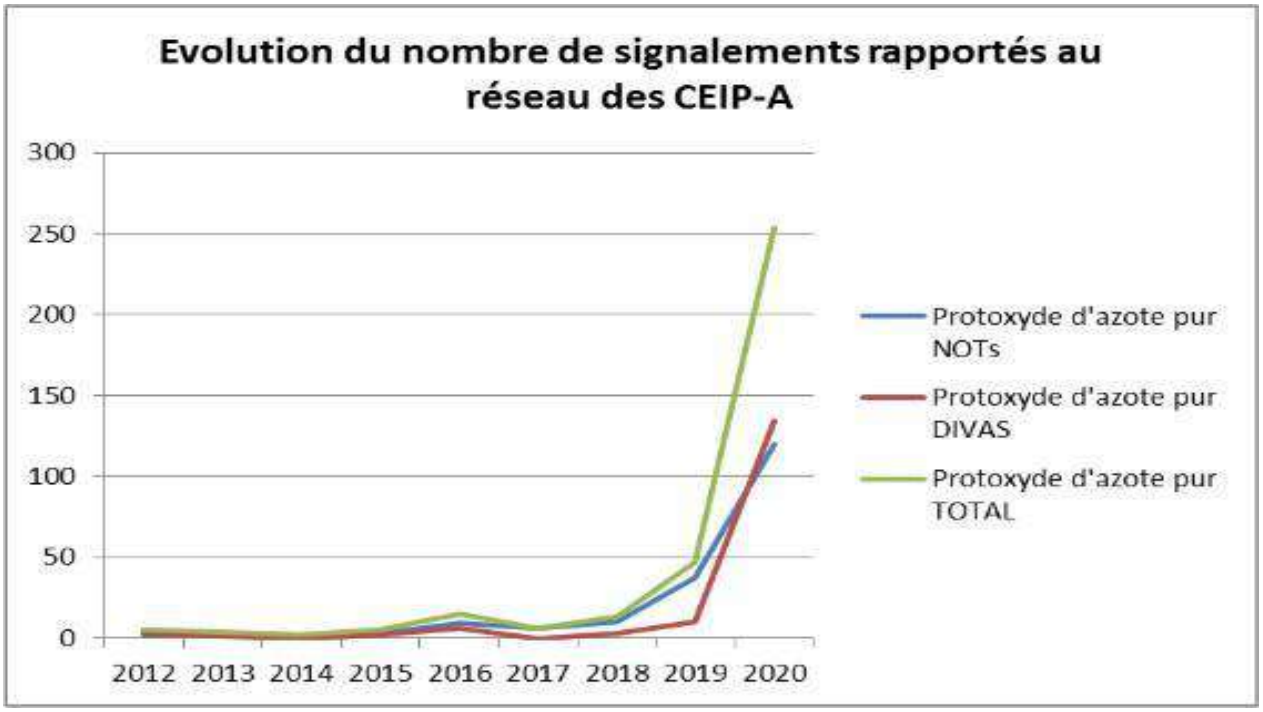

Figure 8 : Evolution des signalements rapportés aux CEIP jusqu'à 2021 [2]

2.3. Complications liés à l'abus de protoxyde d'azote :

2.3.1. Complications aigues :

Il existe comme complications aigues à une consommation récréative de protoxyde d'azote, un risque d'asphyxie par un manque d'oxygène, des vertiges, une perte de connaissance, un risque de chutes et de blessures qui peuvent être graves.

- ✓ Troubles digestifs :

Des nausées, vomissements sont fréquemment observés notamment lors d'inhalation à dose élevée, réversibles immédiatement à l'arrêt de l'inhalation. Lorsque la concentration en protoxyde d'azote est supérieur à 66%, on observe une inhibition des réflexes de toux et de protection laryngée, provoquant une inhalation des vomissements. L'association avec d'autres substances émétisantes tel que l'alcool majore le risque. [20]

- ✓ Brûlures :

On retrouve des brûlures cutanées (Figure 9) liées au positionnement de la bombonne à l'entre-cuisse, des engelures au niveau des mains, et des brûlures œsophagiennes liée à la température du protoxyde d'azote lors de l'inhalation (température d'environ -55°C). [21]

Figure 9 : Gelures des faces internes de cuisses, au stade initial [20]

2.3.2. Complications d'un usage chronique :

Parmi les risques sur le long terme, sont observées des complications métaboliques, cardiovasculaires et neurologiques. Celles-ci sont la conséquence d'une déficience dans le mécanisme d'action et le rôle des vitamines B12 et B9.

- ✓ **Toxicité neurologique :**

Le protoxyde d'azote par son action au niveau métabolique en bloquant les mécanismes physiologiques de synthèse de la vitamine B12, des folates et de leurs métabolites peut provoquer des toxicités neurologiques. [10] A l'heure actuelle le mécanisme d'action de cette toxicité n'est pas encore totalement élucidé. Les études ont montré l'implication du métabolisme de la vitamine B12 et des folates.

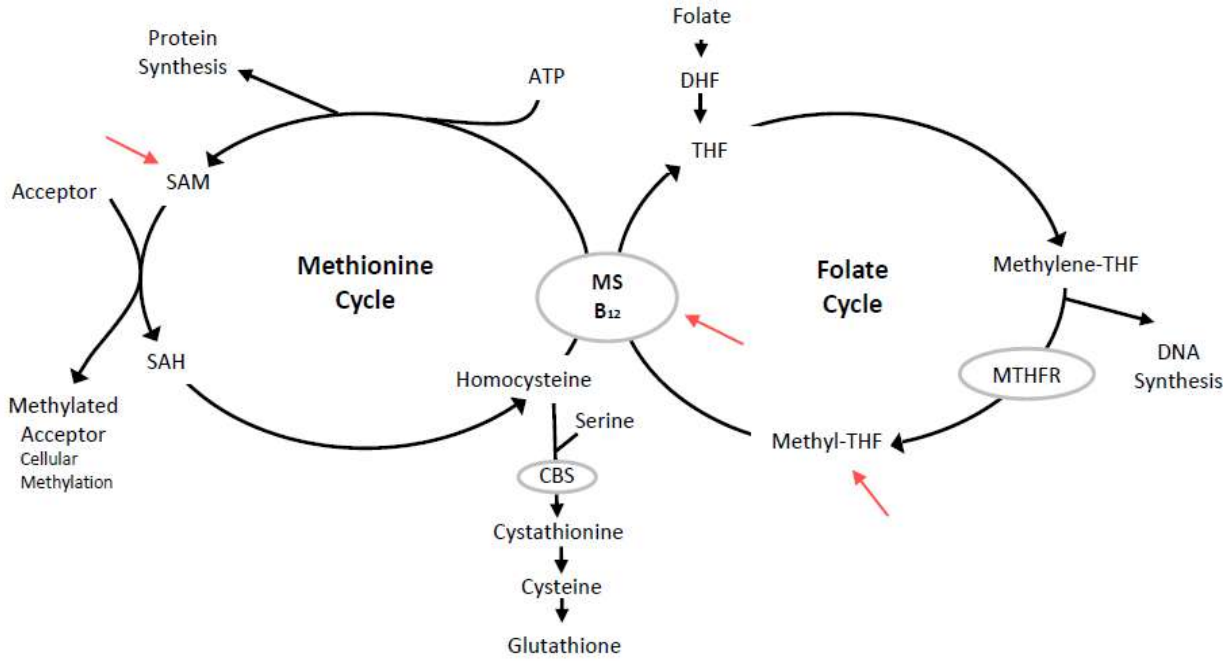

Figure 10: Cycle des folates et de la méthionine [19]

***Légende** : ↑ : niveau d'action du PA. Méthyl- THF: méthyl tétrahydrofolate. SAM: S-adénosylméthionine. SAH : S-adenosylhomocysteine. THF : Tétrahydrololate. MS : méthionine synthase. CBS : Cytathionase B synthase. MTHFR : méthyltétrahydrofolate:*

La vitamine B12 (cobalamine) agit comme coenzyme pour l'activité de méthionine synthase (MS), permettant la conversion de l'homocystéine en méthionine. Cette méthionine est un intermédiaire indispensable à la formation de la S-adénosyl méthionine (SAM) nécessaire à la méthylation des phospholipides de la gaine de myéline. La MS intervient dans la synthèse des bases puriques et pyrimidiques essentielles pour la réplication de l'ADN et la prolifération des tissus.

Le protoxyde d'azote va entraîner une inactivation indirecte et une perte de fonction de la MS par liaison irréversible avec l'ion cobalt de la vitamine B12. De ce fait, une accumulation d'homocystéine et une diminution de la synthèse de la méthionine sont observées**.** [22]

L'homocystéine par la présence de son atome de soufre est un acide aminé toxique à dose cumulée. Elle provoque l'augmentation des espèces réactives de l'oxygène (ROS), conduisant à une mort cellulaire par apoptose.

Le protoxyde d'azote inhibe la conversion de la méthylmalonyl coA en succinyl coA conduisant à une diminution de synthèse d'acides gras et à l'accumulation d'acide gras anormaux tel que l'acide méthylmalonique et d'acide propionique dans la gaine de myéline. Cela modifie ainsi la transmission de l'influx nerveux et se traduit par des troubles neurosensoriels. [22]

L'inhibition de la MS entraîne une accumulation, par défaut de transformation, de méthyl-THF qui est un élément essentiel dans la synthèse de novo de l'ADN [23].

De part ce piège en folate et la baisse de méthionine évoquée par la liaison avec la vitamine B12, on observe une diminution de la SAM, mettant en péril les mécanismes de méthylation nécessaires au maintien de la myéline [22]**.**

La consommation excessive et régulière de protoxyde d'azote peut donc provoquer un déficit en vitamine B12, de ses métabolites et de la vitamine B9, qui vont être à l'origine de complications à différents niveaux : notamment neurologiques, cardiaques, psychologiques et d'autres plus rares comme l'hypopigmentation de la peau. [10] [19]**.**

Trouble de l'usage, dépendance :

Des cas de dépendance et d'addiction ont été rapportés. La dépendance créée par le protoxyde d'azote viendrait de son interaction directe avec le système opioïde endogène par son action agoniste partiel sur les récepteurs opioïdes mu, kappa et sigma entrainant une libération de dopamine, par l'inhibition de la synthèse de GABA, dans le noyau accumbens.

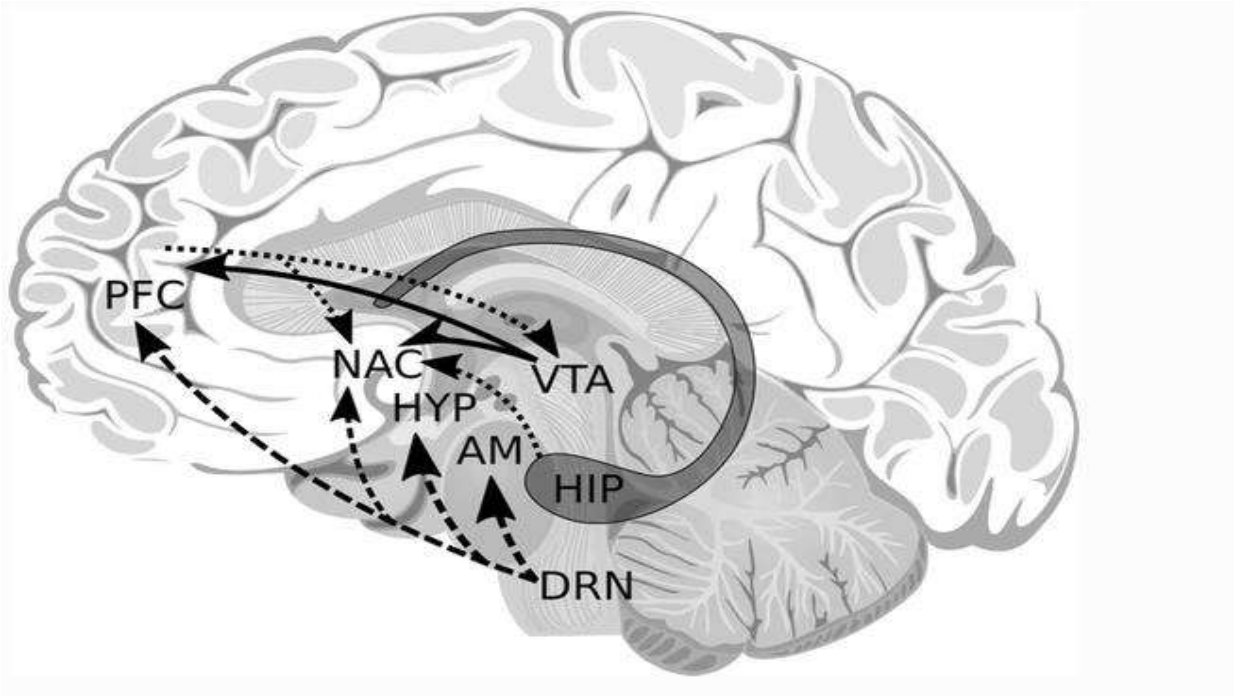

Figure 11: Schéma circuit du système de récompense: extrait de la biologie de l'addiction biologie de la dépendance [24]

Légende :

NAC : Noyau accumbens ; VTA : ventral tegmental area ; PFC prefrontal cortex ; HIP- hippocampus ;AM : amygdala, DRN : dorsal raphe nucleus ;HYP :hypothalamus

En effet, la dépendance se caractérise par une consommation excessive associée à une augmentation des doses pour retrouver l'effet initial recherché. On parle ainsi de dépendance au moment où le consommateur perd le contrôle de sa consommation. A l'arrêt, les usagers peuvent ressentir de l'agitation, de l'anxiété, tremblements… [19]

Le système mésocorticolimbique est la principale cible des phénomènes d'addiction. Le circuit se projette sur l'aire tegmentale ventrale. La dopamine est le neurotransmetteur principal du système de récompense. Les prises répétitives de drogues vont venir sur-stimuler la libération de dopamine au niveau des neurones de l'aire tegmentale ventral dans le noyau accumbens. [25] [24], la libération de dopamine va stimuler les zones de plaisir.

Troubles cardiovasculaires : risque thromboembolique :

L'hyperhomocystéinémie est connue pour être sur le long terme, un facteur de risque cardiovasculaire. Plusieurs mécanismes sont à l'origine de thromboses. L'action propre du protoxyde d'azote via l'inhibition de la conversion de l'homocystéine en méthionine et celle du 5-MTHF en THFD est à l'origine d'un risque supplémentaire d'inflammation provoquant des décollements de plaques d'athéromes et une réduction de l'élasticité vasculaire. De plus, l'accumulation d'homocystéine, par la présence de ses groupes sulfhydrile libres, peut créer des liaisons disulfures. Sous sa forme thiolactone, l'homocystéine va modifier le fibrinogène, une protéine de la coagulation, entrainant une activation de la cascade de coagulation et une résistance à la fibrinolyse. [26] [27] [28].

2.4. Evolution réglementaire en lien avec la problématique :

Depuis 2001 le protoxyde d'azote en tant que gaz médical fait partie de la liste 1 des substances vénéneuses, alors que le protoxyde d'azote à visée alimentaire sous forme de cartouche, était jusqu'alors en libre accès sans restriction dans les magasins. [29]

La problématique de Santé Publique de sa consommation récréative excessive et de ses conséquences a induit l'élaboration d'une nouvelle Loi n° 2021-695 du 1er juin 2021 qui prévoit l'interdiction de vendre ou d'offrir du protoxyde d'azote aux mineurs quel que soit le conditionnement dans tous les commerces, les lieux publics et sur internet. La violation de cette loi est punie à hauteur de 3 750€. [29] [30]

Malgré la mise en place de cette réglementation, l'achat sur internet est actuellement toujours possible. L'usage récréatif connu dans les milieux festifs depuis plusieurs années, notamment dans les soirées estudiantines en filière de santé, a également été majoré ces deux dernières années dans le contexte de la pandémie de COVID où des cas de consommation en solitaire à but de bien-être ont été observés. En effet, pendant la période d'épidémie de COVID-19, les centres d'addictovigilance ont rapporté l'augmentation d'événements liés à une consommation de protoxyde d'azote, notamment lors du premier confinement en lien avec la difficulté d'accès aux autres substances, l'achat sur internet et les livraisons à domicile en ayant facilité l'accès. [15]**.** Un renforcement de la loi sur l'achat de celui-ci en vue de mieux protéger notamment les mineurs de ces consommations a été réalisé.[31]

En Mars 2022, une nouvelle proposition de Loi à la Commission Européenne visant l'interdiction de toute vente de protoxyde d'azote quel qu'en soit le conditionnement a été présentée. Cette interdiction s'appliquerait à tous les particuliers et à tous les commerces, en ligne ou physique. Cette proposition de loi prévoit également d'interdire toute vente et distribution de produits spécifiquement destinés à faciliter l'extraction de protoxyde d'azote afin d'en obtenir des effets psychoactifs. En Europe, les Pays-Bas ont interdit l'usage récréatif du protoxyde d'azote. Cette interdiction est entrée en vigueur le 1er janvier 2023, dès lors le protoxyde d'azote a été inscrit sur la « liste II de la loi sur l'opium ». Son utilisation reste autorisée pour les secteurs médicaux et alimentaires. [32]

Deuxième partie : Analyse des cas du centre d'Addictovigilance d'Occitanie Est

I. Méthode :

Cette étude rétrospective observationnelle et descriptive repose sur l'analyse des cas de notifications spontanées (NotS) ou sollicités, provenant de différents professionnels de santé au centre d'Addictovigilance d'Occitanie Est sur la période du 01/01/2019 au 31/12/2021.

Pour être valide, une notification doit inclure 4 éléments : **un patient** avec son **âge** (ou la tranche d'âge) et le **sexe**, **un effet** (abus, un mésusage, une dépendance) et/ou complications en lien, associé à au moins **une substance psychoactive (**médicament et/ou autre substance psychoactive non médicamenteuse).

Critères d'inclusion et d'exclusion des cas :

Ont été inclus dans l'analyse tous les cas de notification depuis le 01 janvier 2019 comprenant le protoxyde d'azote comme substance psychoactive suspecte de l'effet déclaré. Les critères d'exclusion des cas étaient : les cas obtenus par les autres outils épidémiologiques du réseau (cas DIVAS : divers autres signalements, soumission chimique …), les cas où le protoxyde d'azote était une substance concomitante.

- ✓ Données recueillies :

Des données démographiques telles que le sexe, l'âge des patients, les différents services notificateurs ont été extraits. Des données sur l'usage du protoxyde d'azote avec la date de début de consommation, les modalités de cette consommation, le temps et la quantité consommée, les substances associées, les conséquences de cette consommation et les symptômes retrouvés à court et long terme ont également été exploitées.

Certains cas ont été recensés en 2022, alors que l'évènement a eu lieu en 2020, l'analyse a pris en compte la date de survenue de l'évènement. De même pour les personnes ayant eu deux évènements successifs à deux périodes différentes, l'analyse a pris en compte le nombre d'événements.

Par ailleurs, a été considéré comme hospitalisation un séjour de plus de 24 heures par le patient dans un établissement hospitalier.

Le dictionnaire MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities, dictionnaire de terminologie médicale international) a été utilisé pour classer les symptômes, signes, pathologies notifiées comme événement.

II. Résultats :

Sur la période de 2019 à 2021, 53 évènements liés à l'usage de protoxyde d'azote, observés chez 52 patients, ont été notifiés au centre d'addictovigilance d'Occitanie-Est. Deux évènements distincts ont été notifiés chez le même usager. La répartition sur la période d'étude est la suivante : 9 cas en 2019, 16 cas en 2020 et 28 cas en 2021.

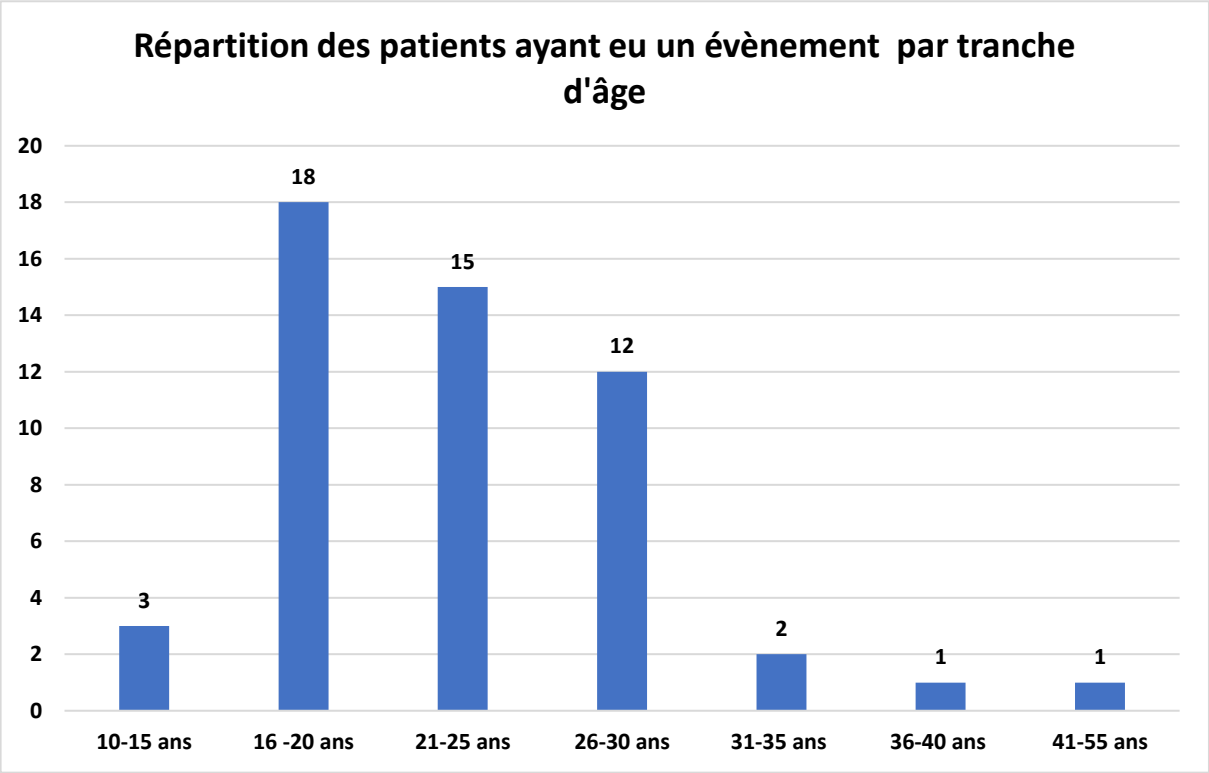

Figure 12: Répartition des cas par tranche d'âge

Parmi les 52 patients on recense 40 hommes et 12 femmes de 14 à 53 ans avec une moyenne d'âge de 23 ans ± 6 ans. La répartition par âge est représentée en Figure 12.

Les notifications concernent 7 mineurs, soit 13.5% des notifications, allant de 14 à 17 ans avec une moyenne d'âge de 15 ans. Les 18-25 ans représentent 46% des cas avec une moyenne d'âge de 22 ± 2 ans.

2.1. Services Notificateurs :

Concernant les notifications, les différents services ayant déclaré de manière spontanée (n= 17) étaient les professionnels de santé des unités de liaison en soins d'addictologie (ELSA) et de CSAPA (Centres de Soin, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie), des services des urgences, des pharmaciens hospitaliers ou encore un médecin addictologue en libéral.

Des notifications ont été obtenues de manière sollicité (n= 35), via le PMSI (programme de médicalisation des systèmes d'information) (n = 1), via une requête sur les demandes d'analyses toxicologique au CHU de Montpellier (n = 12), et via une requête sur les demandes d'analyses biochimique des composants du métabolisme de la vitamine B12 (n = 22).

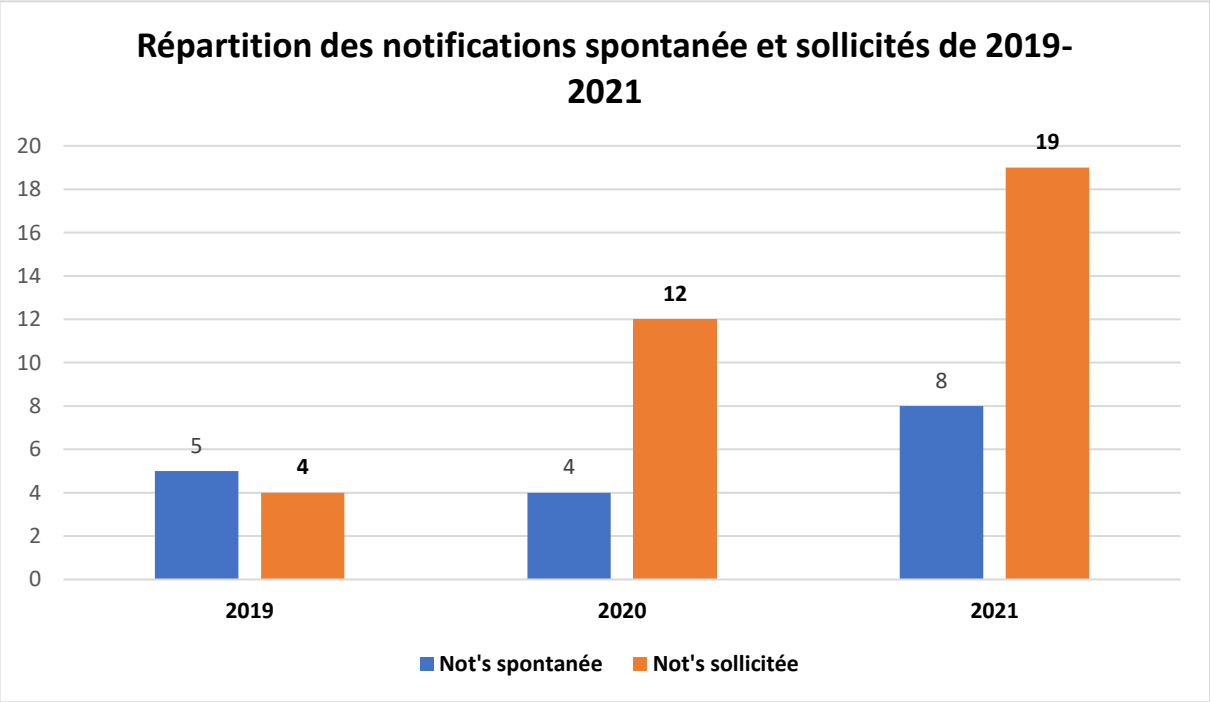

Figure 13 : Services Notificateurs 2019-2021

On constate que 67% des cas recensés sont issus des notifications sollicitées contre 33% de notifications spontanées. Parmi les cas sollicités (n = 35) on recense 22 cas grave soit 63%. Parmi les cas spontanées (n = 17) on recense 14 cas grave soit 82%. Au total, toutes notifications confondues on décompte 36 cas graves soit 69%.

2.2. Modalités de consommation :

Sur la période étudiée, les quantités consommées de protoxyde d'azote s'étalent de quelques ballons ou cartouches à plusieurs bonbonnes, sur des rythmes de consommation très différents (plusieurs par jour à plusieurs fois par semaine ou encore par soirée).

- En quantité de consommation les données suivantes ont été résumées :

Dans 12 cas, la quantité exacte consommée n'était pas spécifiée. Dans 5 cas, la notion de consommation excessive était précisée.

- ✓ Pour les autres cas, la **consommation moyenne de ballons** était de 62 ± 80 [2 ; 250], médiane 30 ballons (n = 7).
- ✓ La **consommation moyenne de cartouches** était de 287 ± 418 [10 ; 10000], médiane 30 cartouches (n = 8).
- ✓ La **consommation de siphon** est retrouvée dans un seul cas (n = 1) avec une moyenne de 2 siphons à chaque consommation.
- ✓ Enfin la **consommation moyenne de bonbonnes** était de 3 ± 2 [1 ; 8], médiane de 2 bonbonnes (n = 12).

- Les données concernant les usages de consommations sont les suivantes :

Pour 17 patients, aucune information sur la quantité ou le rythme de consommation n'était précisée. Dix-neuf patients (36%) consommaient de **manière quotidienne** le protoxyde d'azote, dont 5 patients ayant comme seule donnée disponible une notion de prise quotidienne sans plus d'information. Dans ce contexte de consommation quotidienne, la forme la plus utilisée renseignée était la forme cartouche suivie de près des bonbonnes. Sept patients (13.5%) consommaient de **manière hebdomadaire,** principalement sous forme de bonbonnes. Pour 9 patients (17.3%), la consommation était indiquée **par soirée**, avec une majorité d'utilisation en ballons, suivie par l'utilisation de bonbonnes.

- <u>Les données concernant l'historique de consommation sont les suivantes :</u>

L'historique de consommation varie de plusieurs années à quelques semaines. Dans 2 cas la notion de consommation chronique sans plus d'information était mentionnée. Dans 30 cas, aucune notion d'historique de consommation n'était disponible.

Pour 11 patients, la consommation **était ≤ à 1 an**, avec une moyenne de 6 ± 5 mois, et une médiane de 3 mois. Parmi les 10 cas, 5 cas possédaient une consommation journalière, 3 cas ont une consommation de plusieurs fois par semaine. Pour ces cas les deux formes majoritaires restent les bonbonnes et cartouches.

Pour 12 patients, la consommation **était > à 1 an**, avec une moyenne de 405 ± 15 mois, et une médiane de 36 mois. Une majorité de patients consommaient quotidiennement, en utilisant plusieurs bonbonnes par jour. On note une tendance à la majoration de la quantité consommée dès lors que les patients avaient un usage de protoxyde d'azote de plus d'un an.

En effet, parmi les cas, 8 sur 53 ont présenté une augmentation de leur consommation au fil du temps,

- Pour 3 patients une augmentation de consommation à la suite de consommations festives, avec un passage à des consommations quotidiennes,
- Pour 2 patients une augmentation pendant la période Covid,
- Pour 4 patients un arrêt de consommation et une reprise au cours de l'année 2021.

2.3. Consommation :

Parmi les 53 cas notifiés, 22 évènements étaient en lien avec une consommation de protoxyde d'azote seule, soit 41.5%. Le protoxyde d'azote était utilisé en association dans 31 cas soit 58.5% des cas. Les produits associés étaient :

- ✓ Cannabis n = 18 cas ; 31.0%
- ✓ Alcool n = 15 cas ; 26.0%
- ✓ Tabac n = 14 cas ; 24.0%
- ✓ Cocaïne n = 4 cas ; 7.0%
- ✓ Ecstasy n = 2 cas ; 3.5%
- ✓ Autres : Lyrica® (prégabaline), tramadol, benzodiazépine, solvant, chicha pour n = 1 (1.7%) respectivement.

En 2019 : sur les 9 cas notifiés

- ✓ 55.6% (n = 5), consommaient le protoxyde d'azote seul.
- ✓ 44.4% le consommait en association (n = 4) avec le tabac dans 36.4% (n = 4), du cannabis dans 18.2% des cas (n = 2), alcool dans 18.2% des cas (n = 2), cocaïne 9.1% (n = 1), Ecstasy 9.1% (n = 1) et solvant 9.1% (n = 1)

En 2020 : sur les 16 cas notifiés

- ✓ 50.0% (n = 8) consommaient du protoxyde d'azote seul.
- ✓ 50.0% le consommait en association (n = 8), dont 38.5% avec du cannabis (n = 5), 30.8% avec de l'alcool (n = 4), 15.4% avec du tabac (n = 2), 7.7 % avec de la cocaïne (n = 1) et 7.7 % avec des benzodiazépines (n = 1).

En 2021 : sur les 28 cas notifiés

- ✓ 32.1% (n = 9) consommaient du protoxyde d'azote seul.
- ✓ 67.9% le consommait en association (n = 19), dont 33.3% avec du cannabis (n = 11), 27.3% avec de l'alcool (n=9), 24.2% avec du tabac (n = 2), 3.0% avec de la cocaïne (n = 1), tramadol (n = 1), ecstasy (n = 1), prégabaline (n = 1) et chicha (n = 1).

2.4. Antécédents médicaux :

Sur les 52 patients, 16 (30.7%) possédaient des antécédents médicaux :

- ✓ Des troubles psychiatriques n = 11 (68%) : tentative de suicide n = 6, trouble de l'humeur n = 2, trouble anxiodépressif n=1, schizophrénie n = 1, et trouble du déficit de l'attention n=1.
- ✓ Des troubles métaboliques n = 3 (25%) : diabète de type 1 n = 2, diabète de type 2 n = 1.
- ✓ Une pathologie inflammatoire n=1 (sarcoïdose)

2.5. Complications :

Parmi les 53 évènements, 224 complications ont été recensées avec majoritairement des complications du système nerveux n = 112 (39 %), des troubles du métabolisme et de la nutrition n = 51 (28%), des complications psychiatriques n = 27 (15%), des anomalies biologiques retrouvés par investigation n = 11 (6%), des troubles généraux n = 9 (5%) des complications cardio-respiratoires n = 5 (3%), des complications hématologiques n = 4 (2%), des complications vésico-sphinctérienne n = 3, (1%) et des complications respiratoires n = 2 (1%).

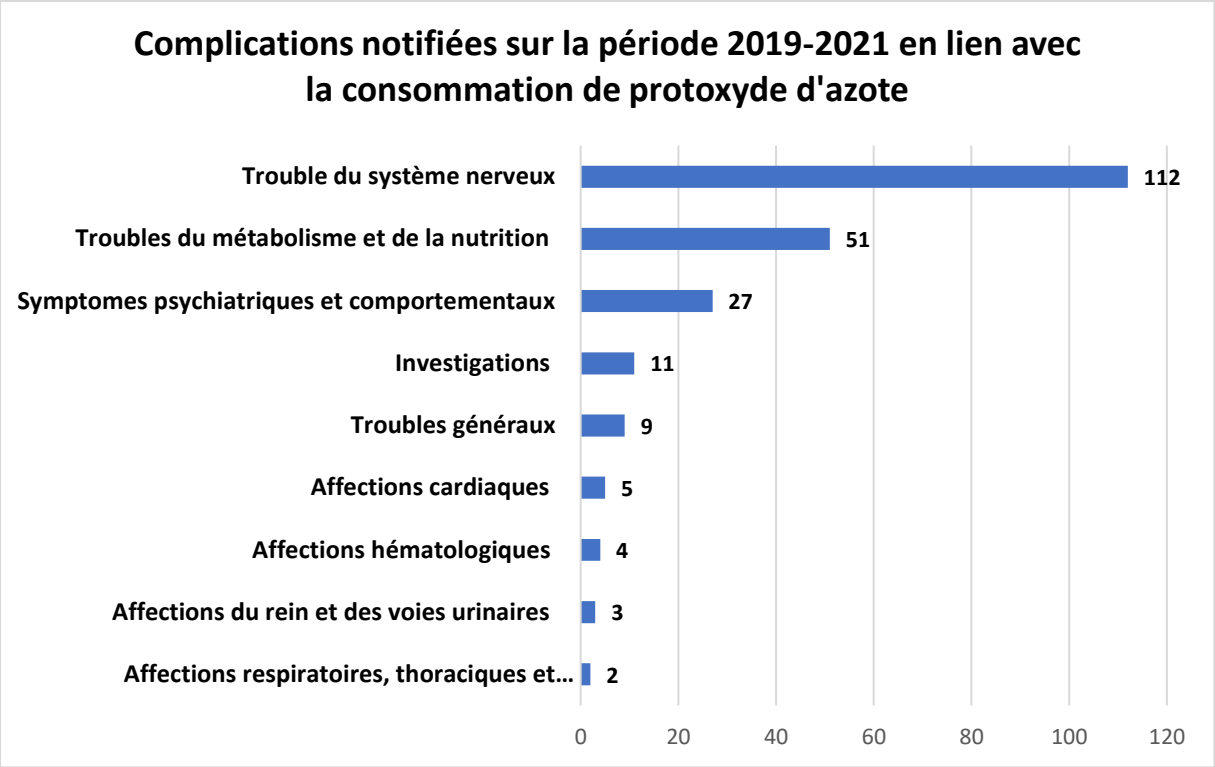

Figure 14: Complication notifiées sur la période 2019-2021 en lien avec la consommation de protoxyde d'azote

2.5.1. Complications du système nerveux (n = 112)

Parmi l'ensemble des événements déclarés en lien avec la consommation de protoxyde d'azote, 112 correspondent à des troubles du système nerveux (Figure 15).

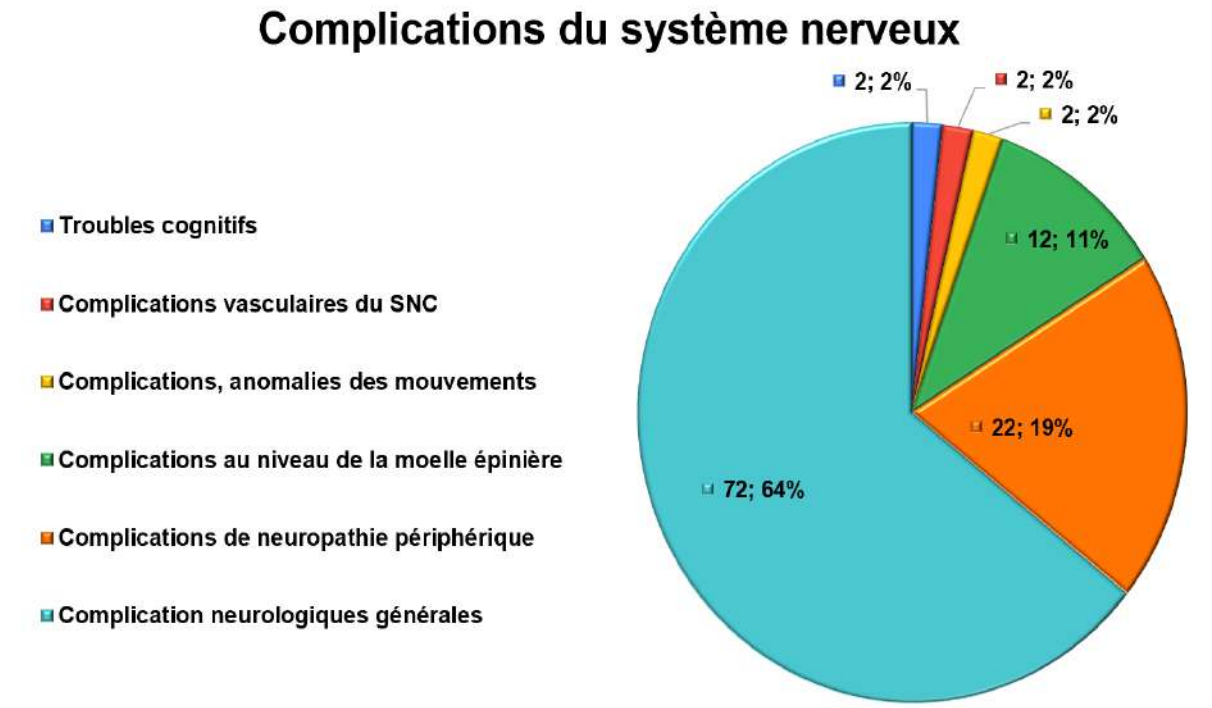

Figure 15: Complications du système nerveux

a. Complication neurologiques générales (n= 72) :

Les différentes complications neurologiques décrites sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Paresthésies/ Dysesthésies n = 23		**Perturbation de l'équilibre/ Anomalie sensorielle n = 23**		**Signes et symptômes neurologiques n = 18**		**Anomalies des réflexes n = 5**		**Perturbation de la conscience n = 3**	
Hypoesthésie	10	Trouble de l'équilibre	14	Trouble de la marche	16	Areflexie/ Hyporeflexie	5	Pertes de conscience	3
Fourmillement	9	Ataxie	4	Vertiges	1				
Signes de Lhermitte	2	Apallesthésie	3	Trouble de la vigilance	1				
Dysesthésie	2	Perte de proprioception	2						

Tableau 1: Complications neurologiques générales

Le signe de Lhermitte correspond à une sensation de décharge électrique douloureuse, survenant lors de la flexion de la tête, du cou en avant, qui se propage dans tous le corps permettant le diagnostic d'une atteinte de la proprioception. L'apallesthésie / hypopallesthésie correspond à la diminution ou la perte de la sensibilité vibratoire.

b. Complications de neuropathie périphérique (n = 22) :

Dans 21 cas, une polyneuropathie a été mentionnée, et dans un cas un syndrome de canal carpien bilatéral. Le diagnostic a été réalisé dans 7 cas par un électroneuromyogramme (ENMG) ou électromyogramme (EMG).

c. Complications au niveau de la moelle épinière (N = 12)

Dans 12 cas une sclérose de la moelle était mentionnée.

d. Complications, anomalies des mouvements (n=2)

Une paralysie/ parésie a été mentionnée dans 2 cas

e. Troubles cognitifs (n=2)

Des troubles de la vigilance et des troubles mnésiques ont été mentionnés respectivement dans un cas pour chaque.

f. Complications vasculaires du système nerveux central (n = 2)

Un accident vasculaire cérébral (AVC) a été mentionné dans 2 cas.

2.5.2. Anomalies biologique (n= 51)

Un déficit en vitamine B12 a été constaté dans 23 cas, et un déficit en folate dans 6 cas.

Une hyperhomocystéinémie a été constatée dans 20 cas et une hypoalbuminémie dans 2 cas. Le dosage d'acide méthylmalonique sanguin était augmenté dans 10 cas.

Le VGM (volume globulaire moyen) était augmenté dans 1 cas. Une macrocytose a été constatée dans 2 cas, une anémie dans 2 cas.

2.5.3. Complications psychiatriques (n = 27) :

Parmi l'ensemble des événements déclarés en lien avec la consommation de protoxyde d'azote, 27 correspondent à des symptômes psychiatriques et comportementaux. Le détail des événements déclarés est mentionné dans le tableau 2.

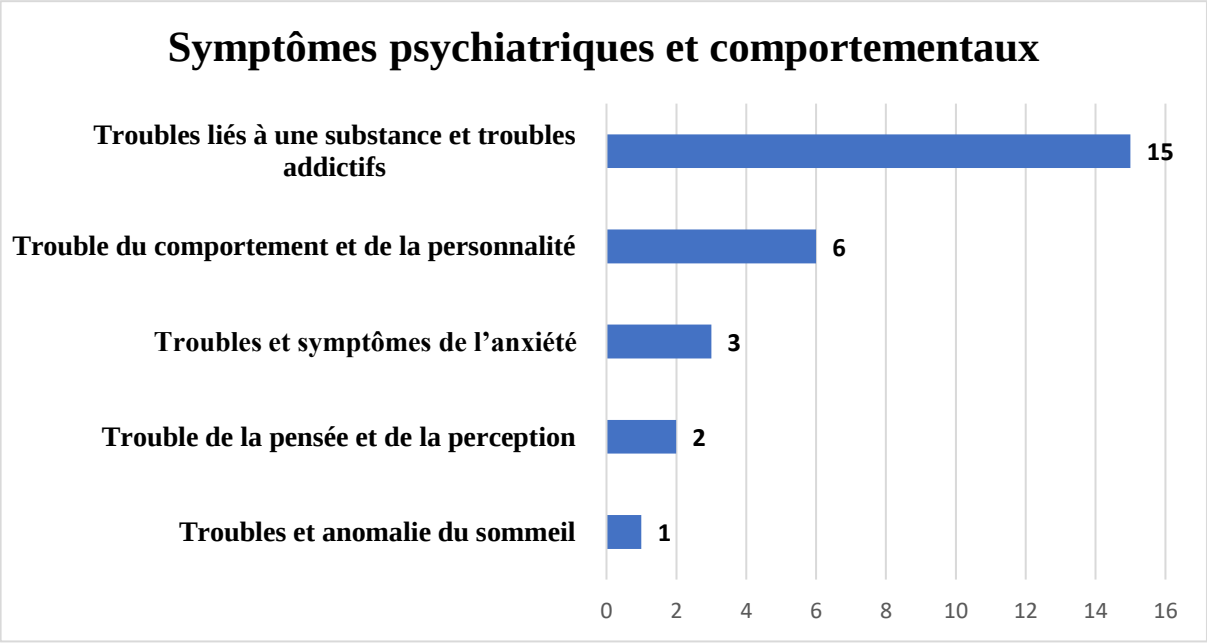

Figure 16: Symptômes psychiatriques et comportementaux

Trouble du comportement et de la personnalité **n = 6**		**Troubles et symptômes de l'anxiété** **n = 3**		**Trouble de la pensée et de la perception** **n = 2**		**Troubles et anomalie du sommeil** **n = 1**	
Trouble du comportement	4	Crise d'angoisse	2	Hallucination	2	Insomnie	1
Paranoïa	2	Agitation	1				

Tableau 2: Détail des complications psychiatriques

Concernant les 15 cas de trouble de l'usage on retrouve les notions de mésusage, syndrome de manque et craving.

2.5.6. Troubles généraux (n = 9) :

Parmi les 9 cas, une asthénie est mentionnée dans 4 cas, des troubles digestifs tels que des diarrhées et constipation dans 3 cas, une brûlure et une anorexie dans un cas respectivement.

2.5.7. Complications cardiaques (n=5)

On retrouve des douleurs thoraciques dans 3 cas et des tachycardies dans 2 cas.

2.5.9. Affections des reins et des voies urinaires (n =3)

On retrouve des affections vésicales myoneurologiques dont des troubles vesico-sphinctériens de type atonie sphinctérienne vésicale dans 3 cas.

2.5.10. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (n =2)

Des anomalies respiratoires de type dyspnée, troubles respiratoires sont mentionnées dans 2 cas.

2.6. Hospitalisation :

Parmi les 53 évènements :

- ✓ Dans 2 cas les patients sont partis contre avis médical,
- ✓ Vingt-sept cas ont nécessité une hospitalisation de plus de 24h, avec une moyenne de 8 jours d'hospitalisation (+/- 7), et une médiane de 6 jours (3 cas sans durée exacte de séjour).
- ✓ Pour les 24 autres cas, le temps passé à l'hôpital était en moyenne de 5h30, (+/- 3.5) avec une médiane de 5 heures (dans 15 cas la durée n'est pas mentionnée).

Parmi les 53 évènements :

- ✓ Dix-huit ont nécessité une prise en charge uniquement dans le service des Urgences,
- ✓ Dix-sept une prise en charge aux Urgences puis une hospitalisation en Neurologie,
- ✓ Deux cas une prise en charge aux Urgences puis une hospitalisation en Psychiatrie,
- ✓ Trois cas une prise en charge en service de Neurologie,
- ✓ Deux cas une hospitalisation en Neurologie suivie d'une hospitalisation en addictologie,
- ✓ Un cas a été pris en charge en Cardiologie,
- ✓ Deux cas ont eu une hospitalisation de jour
- ✓ Pour 8 cas aucune information n'était mentionnée sur le lieu de prise en charge.

Parmi les cas ayant eu une hospitalisation en service de neurologie, 7 cas ont eu un passage dans les services de rééducations / kinésithérapie.

2.7. Prise en charge :

2.7.1. Prise en charge des complications à court terme :

Dans 10 cas sur 53, il n'y a aucune information sur la prise en charge. Dans 41 cas sur 53, la prise en charge était détaillée dans les dossiers :

a. Dans 32 cas une administration de vitamines était mentionnée :

- 5 cas ont eu seulement de la vitamine B 12
- 20 cas ont eu de la vitamine B 12 associée soit à des médicaments soit à une prise en charge sur le long terme.

La vitamine B12 est administrée dans :

- 13 cas (40.6%) par voie intramusculaire dont 3 cas sont par la suite en relai per os.
- 12 cas per os (37.5%), donc 3 initialement en voie intramusculaire.
- 13 cas (40.6%) n'ont pas de précision sur la voie d'administration.

Quantité / forme d'administration de cette vitamine b12 :

- Administration d'ampoule de 1 mg par jour dans 20 cas.
- Dans un seul cas d'administration de 250µg.
- Dans 10 cas la posologie n'est pas renseignée.

Temps d'administration :

- Une ampoule par jour, pendant 10 à 15 jours au début avec des traitements en moyenne de 1 mois puis un relais d'une ampoule deux fois par semaine pendant 1 à 2 mois.

Parmi 15 cas, on retrouve une association médicamenteuse, dont 12 sont associées à la prise de vitamine B12. On retrouve des traitements symptomatiques.

b. Dans 16 cas la mise en place d'un traitement symptomatique de l'anxiété et des douleurs neuropathique était mentionnée :

Pour traiter les douleurs neuropathiques :

- Administration de prégabaline (Lyrica®) à 75 mg 2 fois par jour, durée indéterminée dans 3 cas dont 2 en association avec de la vitamine B12.
- Administration gabapentine (Neurontin®) dans 1 cas.
- Administration de nefopam (Acupan®) dans 1 cas

Pour traiter l'anxiété :

- Administration d'hydroxyzine (Atarax®) dans 3 cas dans le cadre d'anxiété

Prévention du risque d'accident thrombo-embolique due à l'immobilisation :

- Administration d'un anticoagulant le Lovenox 4000 UI en sous cutanée, dans 6 cas,

Syndrome de manque :

- Administration de Buspirone dans 4 cas
- Dans un cas du Loxapac a été administré.

c. Autres administrations :

Dans un cas, de la Tegeline qui est une immunoglobuline a été administrée dans un diagnostic différentiel de syndrome de Guillain barré.
Dans 3 cas, l'administration d'acide folique à hauteur de 5 mg, 1 comprimé par jour per os, pendant 1 mois a été réalisée.
Dans 5 cas, une administration de thiamine (vitamine B1) avec de la pyridoxine (vitamine B6), à hauteur de 1 comprimé par jour pendant 1 mois a été mentionnée.

2.7.2. Prise en charge des complications à long terme :

Dans 20 cas, une rééducation fonctionnelle de type kinésithérapie et ergothérapie a été prescrite. Cette rééducation se répartit entre de la kinésithérapie (n= 17), de l'ergothérapie (n=3) de l'orthophonie (n=1). Cependant, nous avons 2 cas où nous n'avons pas de précision sur le type de rééducation.

Concernant la prise en charge pour la kinésithérapie : 5 cas ont eu une prise en charge ambulatoire prescrite dans le service de neurologie pour des séances à effectuer à la suite de l'hospitalisation. Dans 11 cas la prise en charge post hospitalisation dans des centres de rééducation spécialisé.

Dans 4 cas, il y a eu une demande de transfert en Neurologie avec un suivi neurologique.

Dans 2 cas, la programmation d'un sevrage au protoxyde d'azote dans un service d'addictologie a été réalisée.

III. Discussion :

L'objectif de notre étude était de réaliser une analyse descriptive des données de complications cliniques en lien avec la consommation de protoxyde d'azote collectées au centre d'addictovigilance Occitanie Est. Ces données sont mises en parallèle avec les données nationales.

Concernant les notifications collectées dans notre cohorte, une provenance via la déclaration spontanée a d'abord été constatée en 2019, puis la création de requête (via des marqueurs biologiques d'intérêt notamment biochimiques) a induit une augmentation des cas sollicités. Finalement 67% des cas recensés sont issus des NotS sollicitées contre 33% issus des NotS spontanées. Les cas recensés sont majoritairement graves (69%), provenant essentiellement de structure hospitalière. Ils ne reflètent pas les problématiques prises en charge par la médecine de ville ou les pharmacies libérales. Ce biais se retrouve également dans les cas du rapport national d'expertise 2020 qui sont en grande majorité des cas graves (68% vs 32% de cas non évaluables / non graves). [2]

Notre cohorte de cas comprend majoritairement des hommes (77% des patients) avec une moyenne d'âge de 23 ans, ces données sont cohérentes avec les données nationales, en effet, le rapport national d'expertise de 2020 fait état d'une majorité d'hommes à 69%, avec un âge moyen de 22 ans. La structure « Drogues Info Services », a recensé sur l'année 2020, 80 appels ou tchats faisant référence à un usage de protoxyde d'azote dont 78% des appels provenaient d'hommes, d'âge médian de 20 ans. Parmi les données issues de la littérature, on retrouve des âges allant de 20-24 ans mais également des cas provenant d'adolescents / jeunes adultes.

Dans le rapport national d'expertise de 2020, 13.4 % des cas (n =16) étaient des mineurs contre 8.5% (n = 4) l'année précédente. Ces données sont en adéquation avec celles observée dans notre cohorte avec 13.4% (n = 7) de mineurs. L'augmentation des cas de mineurs est inquiétante à la vue des complications, notamment neurologiques. Les dernières données actualisées en 2021 montrent que malgré l'évolution de la législation concernant la vente aux mineurs, parmi les cas rapportés en 2021 la proportion de mineur reste importante avec 16.6% des appels aux centres d'antipoison et 11.2% des cas déclarés par les centres d'addictovigilance. [33]

Une étude menée auprès d'étudiants ayant pour objectif de décrire les modalités de consommation de protoxyde d'azote a montré une prédominance féminine 68%. Cependant pour cette étude il n'était pas observé de complications d'usage, laissant supposer qu'un usage important est plutôt constaté chez les hommes. [4]. Dans une autre étude réalisée auprès d'étudiants en santé où 68.6% étaient des femmes, parmi celles-ci 74.2% consommaient du protoxyde d'azote.[35] A noter que, dans notre cohorte, on retrouve un nombre de femmes (n = 6) avec une forte consommation ayant entrainé des complications graves. Les dernières données actualisées du rapport d'addictovigilance de 2021, montrent également une augmentation de la proportion de femme, avec un pourcentage de 41.9% versus 28,9% dans l'ancien rapport. [33]

Le profil (genre/âge) des consommateurs de protoxyde d'azote semble proche des consommateurs de substances psychoactives, et comme pour l'alcool qui représente une des substances psychoactives licites la plus consommées en France, on retrouve une prédominance masculine dans le cadre de consommation quotidienne. [35]

Dans notre cohorte les patients étaient dans la vie active, sans emploi et peu étaient des étudiants (n = 2) comme constaté dans certaines publications, notamment d'étudiants en santé. Dans cette population, l'usage décrit semble essentiellement festif et non chronique et/ou abusif. [4] [34] Dans l'étude menée auprès des étudiants, 100% ont affirmé avoir une consommation en milieu festif avec pour 22% une consommation régulière et 73 % une consommation occasionnelle [4].

Les patients inclus dans notre cohorte ont majoritairement une consommation régulière 36% contre 17,3% de consommation occasionnelle. De plus, dans notre cohorte chez les 18-25 ans, 67% (n = 16) possèdent une consommation quotidienne. Concernant nos deux cas d'étudiants, il est mentionné une consommation occasionnelle qui s'est transformé en consommation quotidienne. De manière générale, on observe une tendance à la majoration de la quantité lorsque les patients consomment le protoxyde d'azote depuis plus de 1 an. [4]

Avec une consommation (hors tabac) associée dans 31 % des cas à du cannabis et 26 % des cas à de l'alcool, nos données sont en adéquation avec le rapport national, en effet celui-ci rapporte que 42% des cas notifiés ont une consommation associée, dont 66% des cas avec cannabis et 50 % avec de l'alcool. Dans l'étude menée auprès des étudiants, le cannabis était en association pour 26% des répondeurs à l'enquête et l'alcool dans 90% [4].

Dans les données de Drogue info service le protoxyde d'azote était également associé dans 57% des cas avec du cannabis [2].

Concernant notre cohorte les consommateurs utilisent plus fréquemment des bonbonnes (44%, 12 sur 27 cas renseignés), puis cartouches (30%), puis des ballons. En termes de consommation, il reste difficile de connaître la quantité exacte utilisée dans les ballons, les dispositifs de remplissage n'étant pas précisées (usage de siphons, cartouches ou autres) ce qui peut être une limite à l'interprétation de nos résultats.

Dans le rapport national ainsi que dans les cas de la littérature on relève une prédominance de cartouches/capsules (76% vs 32% de bonbonnes) allant de quelques prises à plus de 1500 cartouches. Cependant il est à noter une augmentation de la proportion bouteille / bonbonnes par rapport à l'enquête précédente (4 fois supérieur). Cette donnée est identique dans l'étude menée chez les étudiants, avec sur 572 répondeurs, 70,1% qui consomment entre 1 à 5 cartouches par soirée [4]. On constate donc un usage de conditionnements plus volumineux par rapport à ces données que dans notre cohorte. D'autres conditionnements existent mais n'ont pas été mentionné dans notre étude, notamment des tanks qui sont l'équivalent d'une bouteille de plongée.

Le protoxyde d'azote en plus de sa facilité d'accessibilité, présente un avantage économique pour les consommateurs, en effet le prix moyen d'une cartouche est estimé à 2 euros ; pour 1 bombonne (pouvant faire environ 80 ballons) de 25-30 euros l'unité et pour les tanks cela peut monter jusqu'à 200 euros. De plus, la vente en pack de cartouche peut faire baisser leur prix à 50 centimes. Dans le rapport de l'OFDT, il est mentionné que les étudiants par rapport à l'achat d'alcool considèrent le prix de cartouches de protoxyde d'azote dérisoire. [36] Par ailleurs, le protoxyde d'azote est également économiquement compétitif par rapport au cannabis (un joint revient à une dizaine d'euros). [4] [2]

Concernant les antécédents médicaux, dans notre cohorte 30,7% (n = 16) des patients ont des antécédents dont pour 68% (n=11) des troubles psychiatriques. Il a été montré qu'il existait des facteurs de vulnérabilité face à la consommation de substances. Notamment, les facteurs psychologiques où les personnalités borderline, antisociales et anxieuses ainsi que toutes les psychopathologiques évolutives, thymiques et psychotiques peuvent s'accompagner d'un trouble de l'usage. On retrouve chez ces personnalités la notion de recherche de sensation, de nouveauté. [24] [37]

Par ailleurs, nous avons deux patients diabétiques, qui ont présenté lors de leur séjour un déséquilibre du diabète. Le lien entre consommation de protoxyde d'azote et aggravation du diabète n'est pas clairement établi, cependant le protoxyde d'azote provoquant une hypoxie peut entraîner des répercussions sur le métabolisme glucidique en perturbant la synthèse de pyruvate et induire une production et une accumulation de lactate qui favorise in fine une acidose lactique. Néanmoins la prise de protoxyde d'azote ne peut pas être systématiquement associée au déclenchement de coma acidocétosique dans un diabète de type 1, en effet, les cas de nos patients montraient qu'ils n'étaient pas équilibrés au niveau du diabète, ils présentaient une mauvaise observance de leur traitement qui combinée à la prise de protoxyde d'azote peut provoquer ces complications. [38]

Concernant les complications cliniques décrites dans notre cohorte (n=224) : les complications majoritairement retrouvées étaient des problématiques neurologiques (40%). Les paresthésies sont les évènements neurologiques précurseurs qui amènent les patients à consulter les urgences. D'après le rapport national d'expertise, ainsi que les données des cas issus de la littérature, les effets neurologiques sont les signes les plus fréquemment retrouvés : notamment les signes d'engourdissement, de paresthésie, des troubles de la vigilance, mnésique, des syndromes médullaires incluant des scléroses combinées de la moelle ainsi que des myélopathies. [2] [39]

En ce qui concerne la sclérose combinée de la moelle qui fait écho à une dégénérescence combinée subaiguë se traduisant par une paresthésie ascendante, celle-ci semble être médiée par une carence fonctionnelle en vitamine B12 entrainant une baisse de la synthèse de la myéline en inactivant de manière irréversible la cobalamine qui ne peux pas jouer son rôle de coenzyme, entrainant une accumulation d'homocystéine et d'acide méthylmalmonique. L'accumulation de ce dernier va être à l'origine d'une incorporation d'acide gras anormaux dans les lipides neuronaux à l'origine d'une démyélinisation. [40] [41]

Au niveau biologique, dans notre cohorte, les résultats ne sont pas homogènes mais on note majoritairement un déficit en vitamine B12 (n = 23). Les valeurs normales de la vitamine B12 sont entre 145-569 pmol/L, il n'y a pas de valeur internationale. On considère qu'une valeur inférieure à 145 pmol/l est significative d'une carence. [42] Cependant, les données peuvent être biaisées vis à vis du dosage, certains patients s'étaient supplémentés à domicile en auto-médication par de la vitamine B12 ne créant pas d'anomalie biologique.

On retrouve une hyperhomocystéinémie (valeur normal 7-14 µmol/l) dans 15 cas et une augmentation du taux d'acide méthylmalonique dans 10 cas (valeur de référence < 0.50 µmol/L) qui serait en lien avec une carence en vitamine B12 ; une étude a mis en évidence que le taux de méthionine plasmatique est significativement corrélé à la sévérité clinique, en effet, lorsque le taux diminue la sévérité augmente. De plus, il y a une corrélation inverse significative entre la méthionine plasmatique et l'homocystéine. [43]

Dans le rapport national d'Addictovigilance, on note également une carence en vitamine B12 dans 51,6% des dosages, une hyperhomocystéinémie dans 14 cas et une augmentation d'acide méthylmalonique dans 4 cas.

Pour visualiser les atteintes neuropathiques, l'imagerie par résonnance magnétique (IRM) est l'examen de choix. Cependant dans certains cas, l'examen peut ne présenter aucune anomalie, en revanche lorsqu'il y a une anomalie en faveur d'une intoxication au protoxyde d'azote cela se manifeste par une hyperintensité en séquence pondérée en T2 en « V » inversé sur les images axiales. Par ailleurs on peut retrouver sur l'IRM d'autre hypersignaux en C2-C3, T5-T6, C7-T2, mais le plus caractéristique de l'intoxication chronique au protoxyde d'azote est l'hypersignal en T2. [1] [41] [44] La découverte d'un hypersignal de la substance blanche en IRM est fréquente en pratique quotidienne et n'est pas nécessairement pathologique. Les étiologies sont multiples et le diagnostic repose sur des arguments très variés en fonction de l'affection causale. Les examens biologiques vont permettre d'écarter la piste en analysant le liquide céphalorachidien (LCR) couplé à la recherche d'anticorps anti-gangliosides.

Il n'existe pas actuellement de recommandation sur la prise en charge et le traitement de ces complications. Cependant dans notre cohorte, les éléments suivants sont retrouvés, recommandation d'un arrêt immédiat de consommation du protoxyde d'azote, supplémentation (initié le plus tôt possible) en vitamine B12 associée de vitamine B9. Leur administration se fait par voie intramusculaire, il peut y avoir un relai pendant plusieurs semaines à domicile [44]. Associée à cette administration on retrouve la mise en place d'une rééducation de kinésithérapie. La récupération prend plusieurs mois et peut s'accompagner de signes résiduels.[41]

Les complications également retrouvées majoritairement étaient des problématiques psychiatriques (15%). Dans notre cohorte les signes psychiatriques étaient variés avec des troubles du comportements, modifications de personnalités, des troubles de l'humeur, des hallucinations visuelles et des troubles de l'usage. Les données de « Drogues Info Service » rapportent des manifestations psychiatriques dans 33% des cas (n = 25), avec des manifestations

anxieuses, des hallucinations visuelles, un syndrome paranoïaque…[45][1] Par ailleurs pour contrer les effets d'anxiété, l'utilisation d'antipsychotiques à faible dose est mentionné. [44] Dans le rapport national d'Addictovigilance, dans 34.9% des cas, des signes psychiatriques sont rapportés. Ce sont des manifestations psychotiques tel que des hallucinations visuelles auditives, délires, bizarreries du comportement, qui sont majoritairement rapportés, suivis par des manifestations anxieuses.

Dans notre cohorte, parmi les patients présentant des troubles psychiatrique, 55.5% présentent des troubles de l'usage comprenant un craving (envie irrépressible de consommer). D'après certaines études, seulement un faible échantillon de personnes présente des sensations de manque ou de craving [2] [46]. Dans le rapport national d'Addictovigilance, on retrouve parmi les NotS, 5 cas de craving (5.8%) décrits. De plus, parmi tous les cas graves, 51.3% des patients présentent un trouble de l'usage /pharmacodépendance/abus. Dans l'étude menée auprès des étudiants, plusieurs évoquent la sensation de craving. Un faible pourcentage d'étudiants énonce une sensation de manque. [4]

Cette notion de craving fait intervenir des facteurs en lien avec la substance, la génétique, et des facteurs environnementaux. Concernant la substance, le protoxyde d'azote semble activer le système de récompense. Parmi les facteurs biologiques, une vulnérabilité génétique peut exister en lien avec les gènes codant pour les récepteurs et transporteurs dopaminergiques. Les dernières données actualisées d'addictovigilance montre que les complications psychiatriques ont une tendance à l'augmentation (80%) [32]

De manière générale d'autres complications cliniques sont retrouvées, tel que les complications cardio-vasculaires. Dans le rapport national d'Addictovigilance, 8.4% des NotS rapportent des signes cardiaques, principalement des tachycardies (42.8%). Dans notre cohorte les signes cardiaques sont présents dans 3% des cas, avec principalement des douleurs thoraciques ainsi que des tachycardies, et 2 cas d'AVC.

L'actualisation des données du rapport national d'Addictovigilance mentionne de nouvelles complications cardio-vasculaires incluant des effets thrombotiques, des syndromes coronaires aigus, des thromboses veineuses profondes, des embolies pulmonaires chez des patients ayant une hyperhomocystéinémie. [32] Il a été prouvé qu'une hyperhomocystéinémie était un facteur prédictif de maladie cardiovasculaire sur le long terme, dont le mécanisme d'action a été abordé dans la première partie de ce manuscrit .[46] [47]

Parmi les diagnostics différentiels possibles dans ce contexte, le syndrome de Guillain-Barré (maladie auto-immune qui survient généralement après une infection virale ou bactérienne) peut être suspecté. Une symptomatologie commune tels que faiblesses musculaires, déficit moteur, picotements, fourmillements est retrouvée. L'électro-neuro-myogramme montre une neuropathie démyélinisante se rapprochant de celle d'une intoxication au protoxyde d'azote.[48] [49] Toutes les pathologies à l'origine de neuropathie peuvent être recherchées notamment Tréponème pallidum, l'espèce bactérienne responsable de neurosyphilis. [50]

Par ailleurs, devant un taux élevé d'homocystéine une recherche d'une mutation du gène MTHFR peut être effectuée afin d'éliminer une étiologie métabolique génétique. [51]

- ✓ <u>Limites de l'étude</u>

Il existe plusieurs biais. Un biais concerne l'origine des cas. En effet, les cas recensés sont des NotS sollicitées ou spontanées, tous les cas proviennent de structures hospitalières ou rattachées à celles-ci, aucune structure ambulatoire n'a déclaré de cas. Notre cohorte synthétise donc essentiellement des données de cas graves.

De plus, en fonction des parcours de prise en charge, certaines données ne sont pas présentes rendant inhomogènes les données recueillies ou incomplètes (dosage des marqueurs biochimiques, modalités de consommations, prises en charge).

Même si actuellement il n'existe aucun biomarqueur biochimique spécifique à l'intoxication au protoxyde d'azote [52], celui-ci permet de donner une information indirecte sur l'imputabilité des cas. Cependant, le dosage d'homocystéine et de l'acide méthyl malonique n'est pas fait systématiquement dans tous les hôpitaux. Par ailleurs, les analyses selon les méthodes peuvent manquer de sensibilité et/ou de spécificité. Enfin, il est difficile de prendre en compte les variabilités interindividuelles naturelles et ou induites par des traitements du patient ou des régimes végétariens non renseignés.

Les données proviennent de déclaration de patient, certaines informations peuvent être minimisés ou non déclarées par le patient à son médecin.

Troisième partie : Place du pharmacien d'officine dans la prévention des complications liées à l'usage de protoxyde d'azote non médicamenteux : analyse d'un questionnaire (Annexe1)

Au vu de l'augmentation des cas d'intoxication au protoxyde d'azote ainsi que la préoccupation en termes de santé publique, nous avons voulu évaluer les connaissances et la place du pharmacien d'officine dans la prévention de cette problématique.

I. Méthodologie :

L'enquête OSIAP est organisée sur deux périodes de 4 semaines en mai et en novembre, elle permet le recueil des Ordonnance Suspectes/Falsifiées par le biais des pharmacies présentes dans le réseau sentinelle des CEIP. Cette enquête contribue à l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance des médicaments. [53]

Lors de l'enquête OSIAP réalisée dans l'Hérault en mai 2022 un questionnaire sur le protoxyde d'azote a été adressé au 277 pharmacies sentinelles. Ce questionnaire sous forme de questions/réponses libres avait pour objectif d'évaluer la connaissance des équipes officinales sur le protoxyde d'azote et les caractéristiques de son mésusage. Douze pharmacies ont répondu.

II. Résultats :

- ✓ <u>Typologie des pharmacies :</u>

Parmi les répondeurs, on retrouve majoritairement des pharmacies de quartiers (n = 8) dont une pharmacie proche du centre d'addictovigilance et une pharmacie de centre commercial, et des pharmacies de zone rurale (n = 4),

✓ Législation du protoxyde d'azote :

Concernant les connaissances sur la législation du protoxyde d'azote,

- Quatre pharmacies ont répondu que le protoxyde d'azote appartenait uniquement à la liste 1,
- Cinq qu'il s'agissait d'une substance psychoactive,
- Trois ont répondu qu'il appartenait à la liste 1 et qu'il était une substance psychoactive.

Aucun pharmacien n'a répondu qu'il s'agissait d'un médicament stupéfiant. Par ailleurs, quatre officines étaient au courant de la nouvelle législation sur la vente en grande surface.

✓ Effet recherché :

L'effet recherché le plus renseigné par les pharmaciens était l'euphorie (n = 12), suivi d'un état de défonce (n = 5), d'excitation (n= 5), et un effet de stimulation (n=3).

✓ Complications d'usage :

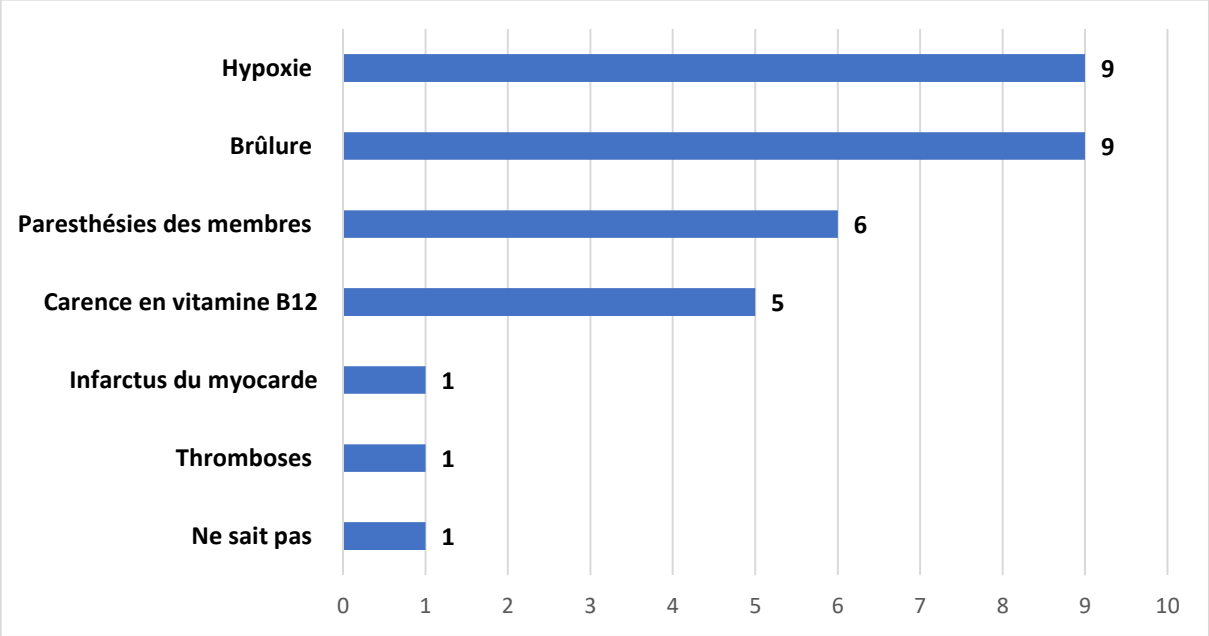

Figure 17: Complications connues de l'usage du protoxyde d'azote cf : Annexe n°3

Les complications les plus connues des pharmaciens sont respectivement l'hypoxie (28%), les brulures (28%), les paresthésies des membres (19%), suivi de la carence en vitamine B12 (16%). En moyenne les pharmaciens connaissent 3 complications (Annexe n°3).

✓ Ordonnance de vitamine B12 :

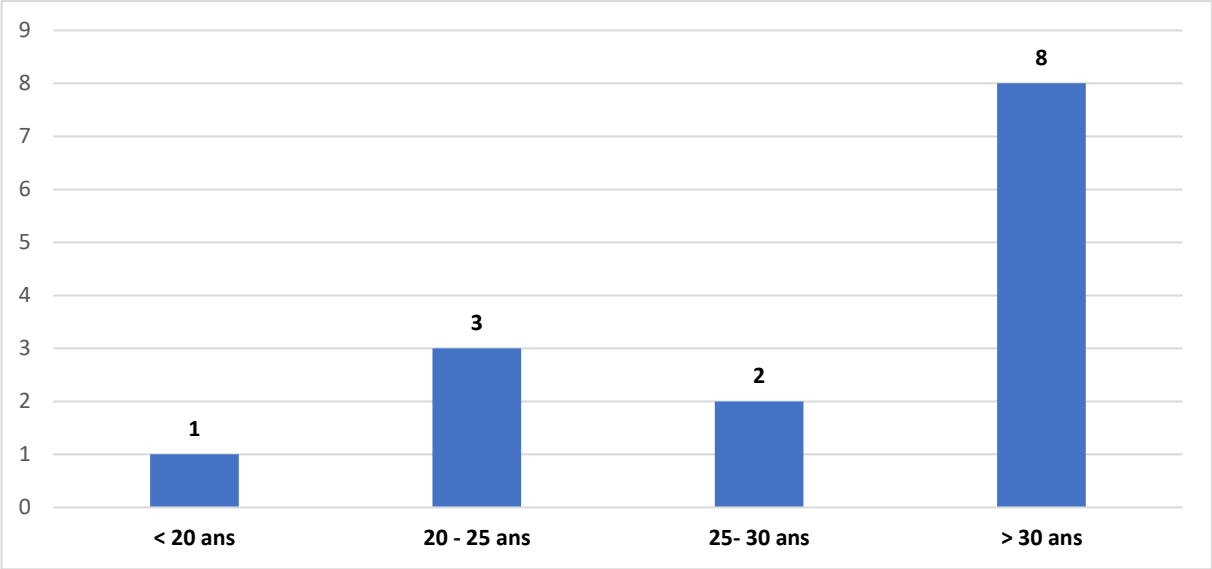

Figure 18: Tranche d'âge de présentation d'ordonnance contenant de la vitamine B12.

La ordonnances contenant une prescription de vitamine B12 étaient destinées à des personnes de moins de 30 ans (n= 6), mais également de > de 30 ans (n= 8)

Aucune des pharmacies ayant répondu aux questionnaires n'avaient déjà déclaré un cas d'abus ou une suspicion de consommation de protoxyde d'azote. Cependant, un témoignage rapporte le cas d'une mère venue demander de la vitamine B12 pour son fils âgé de 21 ans, ne présentant aucune pathologie ou régime alimentaire nécessitant de la vitamine B12.

✓ Orientation des usagers :

Quarante-quatre pourcent des pharmacies (n = 4) orienteraient les usagers vers une structure de prise en charge addictologique, 22.2% vers un neurologue (n = 2), 22.2% vers le médecin traitant (n = 2) et 11.1% à l'hôpital (n = 1).

✓ Déclaration d'Addictovigilance

Dans 50% des cas, les pharmaciens (n=8) déclareraient au centre d'addictovigilance. Pour 25% des cas au centre de pharmacovigilance et 25% auprès de l'ARS.

✓ Demandes de renseignements :

Huit officines ont déjà eu des demandes d'informations sur les consommations et les risques encourus contre 4 qui n'ont jamais eu à répondre à ce genre de question.

- ✓ <u>Outils de sensibilisation patients :</u>

Certaines pharmacies relatent le manque de support ou de documents à fournir au comptoir au patient. D'autres l'usage de site internet tel que l'accès à drogues.gouv.fr. D'autres encore utilisent leur expérience personnelle pour sensibiliser les patients. Une majorité de pharmacien précise la possibilité d'utiliser le site de l'ARS (n = 7), suivi des logiciels pharmaceutiques (n = 5) ainsi que de l'ANSM (n = 5), et en dernier recours le site de l'HAS (n = 4).

III. Discussion :

Malgré un envoi à 277 pharmacies, notre questionnaire a été retourné que dans une faible proportion (4.3%), ne le rendant pas représentatif de la population pharmaceutique. Cependant cela permet de soulever quelques points essentiels à la prévention contre le mésusage du protoxyde d'azote. Les réponses hétérogènes des pharmaciens quant au statut et aux effets recherchés de l'usage de protoxyde d'azote peut correspondre au fait que le circuit des gaz médicaux ne dépend pas dans sa délivrance directement des pharmaciens d'officine. En effet, le protoxyde d'azote étant obtenu dans les grandes surfaces ou par internet sous forme non médicamenteuse, le pharmacien n'est pas directement garant du bon usage de celui-ci. Ils sont du coup indirectement confronter à cette problématique dans leurs officines.

Concernant la législation du protoxyde d'azote, seulement 25% des pharmaciens ont répondu en mentionnant qu'il s'agissait d'une substance psychoactive et qu'il faisait partie de la liste 1 des substances vénéneuses. En majorité, 42% des pharmaciens mentionnent qu'il s'agit seulement d'une substance active ce qui peut provenir de la contradiction de statue de ce gaz.

Les pharmaciens ont conscience des effets recherchés dans le cadre du détournement de ce produit. Concernant les complications d'usage, la brûlure est connue des pharmaciens probablement par leur compétence technique (gaz qu'y doit être transporté et conservé dans certaines conditions), ou encore leur implication comme acteur de premier soin du domaine de la « bobologie » et d'orientation. La localisation de la brûlure, par exemple entre les cuisses, pourra laisser supposer à une utilisation non réglementaire du protoxyde d'azote. [21] [54] L'hypoxie quant à elle, est un effet connu du médicament à usage hospitalier.

Certains pharmaciens ne semblent pas connaitre les conséquences du mésusage du protoxyde d'azote et les signes biologiques et cliniques encourus. Pour autant, un marqueur indirect de la consommation de protoxyde d'azote est une demande de vitamine B12 au comptoir. Celle-ci pourrait être un moment privilégié de la mise en place d'une prévention auprès des personnes qui pourraient en consommer, mais elle reste difficile à réaliser. En effet, si la prise de vitamine B12 et B9 est connue des consommateurs réguliers de protoxyde d'azote, il peut être difficile dans le contexte de l'officine de reconnaître une supplémentation non anodine et d'aborder un sujet addictologique. En parallèle de ces problématiques, le pharmacien fait face de plus en plus à des supplémentations en vitamine B12 en lien avec des régimes alimentaires tel que le

véganisme, mais également les femmes enceintes ou les patients ayant des carences naturelles. [55] [56]

La notion de manque d'outil de communication ou de sensibilisation mis à disposition pour le patient tel que des Flyer est abordé. Il existe des documents (Annexes 3, 4 et 5), mais les pharmaciens et les professionnels de santé en général, reçoivent beaucoup de mails et des documents concernant la prévention en général, les informations sur ces nouveaux usages peuvent être noyées parmi tous les autres.

Pour compléter sur ce volet prévention, ces dernières années on a pu constater une augmentation d'accidents de circulation en lien avec une consommation de protoxyde d'azote au volant. En effet, les conducteurs perdent le contrôle du véhicule par perte de leurs réflexes.

Du fait de ses propriétés, sa détection est difficile, ce qui rend pour le moment les contrôles routiers inefficaces face à cette pratique. Des dispositions présentes dans le code de la route permettent de sanctionner cet usage. En effet l'article R. 412-6 prévoit que *« Tout conducteur doit se tenir constamment en état et en position d'exécuter commodément et sans délai toutes les manœuvres qui lui incombent »*, sanctionnant ainsi le conducteur d'une amende pouvant aller jusqu'à 150 euros en cas de récidive. De plus, si un accident mortel ou corporel a lieu en présence de protoxyde d'azote une enquête devra être effectuée et sous la réserve de la jurisprudence, pour prouver l'imputation du protoxyde d'azote. [57]

Les programmes de prévention peuvent inclure des campagnes de sensibilisation dans les médias, des sessions d'éducation à la santé dans les écoles, des initiatives de prévention de la toxicomanie et des programmes de counseling pour les jeunes qui ont des problèmes liés à l'utilisation de protoxyde d'azote et d'autres drogues. Les organisations non gouvernementales en France se concentrent sur la prévention des toxicomanies auprès des jeunes comme la Fédération Addiction.[58]

CONCLUSION :

Le protoxyde d'azote est connu depuis des années sur le plan médical, c'est un produit efficace soumis à une règlementation stricte. Le protoxyde d'azote présente un intérêt certain dans la prise en charge de la douleur, au centre des préoccupations des professionnels de santé hospitalier et de ville. Ses indications se démocratisent en médecine de ville. Il peut être utilisé dans les EHPAD/ en HAD lors de douleurs induites par l'habillage, la toilette, ou encore lors de la réalisation de soins d'ulcères ou de pansements.

En parallèle, on observe depuis 2017 une recrudescence d'usage détournée de protoxyde d'azote hors usage médical (usage alimentaire) par les jeunes à des fins principalement récréatives. Cet usage détourné récréatif entraine des complications chez les consommateurs.

C'est dans ce contexte que notre analyse a été menée sur les cas du centre d'Addictovigilance en Occitanie Est et a mis en évidence des complications cliniques graves touchant majoritairement des jeunes, de sexe masculin qui consomment de manière régulière. Notre population diffère des autres études par la faible proportion de population étudiante, et l'apparition d'usage de nouveaux contenants tels que obus ou tanks. Les troubles neurologiques sont la principale complication retrouvée. Ces cas de complications ont nécessité une prise en charge pluridisciplinaire.

Actuellement aucun protocole ou recommandation de prise en charge n'est officiellement établi. Cependant, problématique majeur de Santé publique, en janvier 2023 l'ANSM a réalisé un communiqué à destination des principaux professionnels de santé dont les pharmaciens d'officine en contact avec la population pour les sensibiliser et leur mettre à disposition des outils d'aide au diagnostic. (Annexe 3, 4, 5). [33]

Face à cette augmentation de signalements, des communiqués pour sensibiliser et mettre en place des campagnes de prévention visant le grand public allant des jeunes jusqu'aux parents ont été publiés. Malgré la loi de juin 2021 sur l'interdiction de vente aux mineurs de protoxyde d'azote dans les supermarchés, l'actualisation des données des centres d'addictovigilance et de toxicovigilance signale encore un taux élevé d'intoxication des mineurs. L'achat en ligne restant disponible et non contrôlé.

Après le constat de cet abus et ses répercussions, la mise en place de législation pour réduire l'accès à cette molécule, et l'information auprès des professionnels de santé, la place du

pharmacien est centrale dans la prévention et la déclaration pour mieux connaitre les populations cibles notamment ambulatoires.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Gremillet Vincent. Le protoxyde d'azote de l'usage médical à l'usage récréatif ; les dangers d'une pratique détournée. Université de Montpellier-UFR Odontologie. Diplôme d'Etat - Odontologie : 2021.

[2] Bilan d'addictovigilance protoxyde d'azote -Données 2020- Rapport d'expertise du CEIP-Addictovigilance Nantes (16/11/2021).

[3] T. Legaignoux, « Le Mélange Équimolaire Oxygène / Protoxyde d'Azote (MEOPA): étude sur son utilisation dans les cabinets dentaires ».

[4] Papaghinnakis Margaux, Etat des lieux de la consommation de protoxyde d'azote chez les étudiants en France. Université de Montpellier-UFR Pharmacie. Diplôme d'Etat - Pharmacie : 2021

[5] Plan de gestion de risque concernant la sortie de la réserve hospitalière de certaines spécialités à base de mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote (MEOPA). https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/RCP_Oxynox_2.pdf

[6] 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. https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63729455&typedoc=R

[7] Notice du protoxyde d'azote. Document air liquide. https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Notice_du_protoxyde_d_azote_document_air_liquide_.pdf

[8] Bio d'estree « Les médicaments galénique-Pharmacologie 1978»

[9] Nitrous oxide | Gas Encyclopedia Air Liquide. https://encyclopedia.airliquide.com/nitrous-oxide#the-molecule

[10] Domont P., Debaize S. Usage extrahospitalier du protoxyde d'azote à visée récréative. Revue du praticien. 2020, 10 : 1143-1149.

[11] Caré W. Dufayet L. Piot M.A et al. Toxicités aiguës et chroniques associées à l'usage et au mésusage du protoxyde d'azote : mise au point. La Revue de Médecine Interne. 2022, 43 : 170-177.

[12] ANSM, Résumé des Caractéristiques du Produit. http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0250942.htm

[13] Résumé des caractéristiques du produit - PROTOXYDE D'AZOTE MEDICINAL LINDE HEALTHCARE, gaz pour inhalation, en bouteille - Base de données publique des médicaments. https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64959847&typedoc=R.

[14] Vodovar D., Care W., Batisse A., et al. Vitamin B12 inactivation may not be the only cause of acquired peripheral neuropathy in chronic nitrous oxide users. Br J Clin Pharmacol. 2022, 88: 356-357.

[15] Lapeyre-Mestre M., Boucher A, Daveluy A et al. Addictovigilance contribution during COVID-19 epidemic and lockdown in France. Therapie. 2020, 75: 343-354.

[16] Addictovigilance (Articles R5132-97 à R5132-105) - Légifrance. https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006190710/

[17] ANSM, Outils de surveillance et d'évaluation, Résultats d'enquêtes. https://archiveansm.integra.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Outils-de-surveillance-et-d-evaluation-Resultats-d-enquetes/(offset)/5

[18] Baumevieille M., Perri-Plandé J., Miremont-Salamé G. et al. Du médicament psychoactif à l'addictovigilance dans le Code de la santé publique en France (1990–2017). Therapies. 2019, 74 : 375-382.

[19] ANSM, Actualité - Protoxyde d'azote : des intoxications en hausse. https://ansm.sante.fr/actualites/protoxyde-dazote-des-intoxications-en-hausse

[20] Peschard A. Usage détourné du protoxyde d'azote : quels sont les risques ? GAE Conseil - Expert des addictions en milieux professionnels, 12 janvier 2022. https://gaeconseil.fr/usage-detourne-du-protoxyde-dazote-quels-sont-les-risques/ (consulté le 13 septembre 2022).

[21] Defurne A., Duquennoy-Martinot V., Jeanne M. et al. Engelures liées à l'usage festif de Protoxyde D'Azote. Cas clinique et revue de la littérature. Ann Burns Fire Disasters. 2021, 34 : 319-322.

[22] Hathout L., El-Saden S. Nitrous oxide-induced B12 deficiency myelopathy: Perspectives on the clinical biochemistry of vitamin B12. J Neurol Sci. 2011, 301 :1-8.

[23] Scott JM., Weir DG. The methyl folate trap. A physiological response in man to prevent methyl group deficiency in kwashiorkor (methionine deficiency) and an explanation for folic-acid induced exacerbation of subacute combined degeneration in pernicious anaemia. Lancet. 1981, 318: 337-340.

[24] MacNicol B. The biology of addiction. Can J Anesth. 2017, 64: 141-148.

[25] Laqueille X., Liot K. Addictions : définitions et principes thérapeutiques. L'information psychiatrique. 2009, 85 : 611-620.

[26] Sauls D.L., Wolberg A.S, Hoffman M. Elevated plasma homocysteine leads to alterations in fibrin clot structure and stability: implications for the mechanism of thrombosis in hyperhomocysteinemia. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2003, 1: 300-306.

[27] Oomens T., Riezebos R. K., Amoroso G., et al. Case report of an acute myocardial infarction after high-dose recreational nitrous oxide use: a consequence of hyperhomocysteinaemia?. European Heart Journal. 2021, 5: ytaa557.

[28] Vollenbrock S.E., Fokkema T.M., Leijdekkers V. J., et al. Nitrous oxide abuse associated with severe thromboembolic complications. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2021: 62: 656-657.

[29] Assemblée Nationale, Proposition de loi no 5174 visant à l'interdiction totale de la vente de protoxyde d'azote aux particuliers. https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/textes/l15b5174_proposition-loi

[30] Loi n° 2021-695 du 1er juin 2021 tendant à prévenir les usages dangereux du protoxyde d'azote.

[31] Sénat, Usage détourné de médicaments et du protoxyde d'azote pour leurs effets psychoactifs. https://www.senat.fr/questions/base/2022/qSEQ220700513.html

[32] Le Quotidien du Pharmacien. Le gaz hilarant interdit aux Pays Bas (15/11/2022). https://www.lequotidiendupharmacien.fr/medicament-parapharmacie/dispositifs-medicaux/le-gaz-hilarant-interdit-aux-pays-bas.

[33] ANSM, Actualité - Intoxication au protoxyde d'azote : l'ANSM publie un document d'aide au diagnostic et à la prise en charge pour les professionnels de santé. https://ansm.sante.fr/actualites/intoxication-au-protoxyde-dazote-lansm-publie-un-document-daide-au-diagnostic-et-a-la-prise-en-charge-pour-les-professionnels-de-sante.

[34] Inquimbert C., Maitre Y., Moulis E. et al. Recreational nitrous oxide use and associated factors among health profession students in France. Int J Environ Res Public Health. 2022. 19: 5237.

[35] OFDT, Alcool - Synthèse des connaissances. https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/alcool/.

[36] OFDT Tendances - Les usages psychoactifs du protoxyde d'azote - Août 2022- Clément Gérome, Antoine Talva . https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eftxcg2c8.pdf.

[37] Chapman W.P., Arrowood J. G., Beecher H. K. The analgetic effects of low concentrations of nitrous oxide compared in man with morphine sulphate. J Clin Invest. 1943. 22: 871-875.

[38] Adeva-Andany M. Lopez-Ojen M., Funcasta-Calderon R. et al. Comprehensive review on lactate metabolism in human health. Mitochondrion. 2014. 17: 76-100.

[39] Garakani A., Jaffe R., Savla D., et al. Neurologic, psychiatric, and other medical manifestations of nitrous oxide abuse: a systematic review of the case literature. Am J Addict. 2016. 25: 358-69.

[40] Adrien Jean, Usage et mésusage du protoxyde d'azote. Université de Bordeaux-UFR Pharmacie. Diplôme d'Etat - Pharmacie : 2022.

[41] Porruvecchio E., Shrestha S., Khuu B., et al. Functional Vitamin B12 Deficiency in Association with Nitrous Oxide Inhalation. Cureus. 2022. 14: e21394.

[42] Johnson L.E. Carence en vitamine B12. Édition professionnelle du Manuel MSD. 2022. https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-nutritionnels/carence-

d%C3%A9pendance-et-toxicit%C3%A9-des-vitamines/carence-en-vitamine-b12 (consulté le 8 février 2023).

[43] Gernez E., Deheul S., Tard C., et al. Plasma methionine and clinical severity in nitrous oxide consumption. Toxics. 2022. 11 : 12.

[44] Chen T., Zhong N., Jiang H., et al. Neuropsychiatric symptoms induced by large doses of nitrous oxide inhalation: A case report. Shanghai Arch Psychiatry. 2018. 30: 56-59.

[45] Paulus M.C., Wijnhoven A. M., Maessen G. C., et al. Does vitamin B12 deficiency explain psychiatric symptoms in craving

ational nitrous oxide users? A narrative review. Clinical Toxicology. 2021. 59: 947-955.

[46] EMCDDA, Recreational use of nitrous oxide — a growing concern for Europe. https://www.emcdda.europa.eu/publications/rapid-communication/recreational-use-nitrous-oxide-growing-concern-europe_en.

[47] Den Uil S., Vermeulen E., Metz R., et al. Aortic arch thrombus caused by nitrous oxide abuse. J Vasc Surg Cases Innov Tech. 2018. 4: 80-82.

[48] Kolev I. Le syndrome de Guillain Barré au service d'accueil des urgences : difficultés diagnostiques et prise en charge initiale. Urgences Neurologiques. 2009. Chapitre 11 : 91-112

[49] Grzych G., Gernez E., Deheul S., et al. L'acide méthylmalonique : un marqueur spécifique de l'intoxication chronique au protoxyde d'azote ? La Revue de Médecine Interne. 2022. 43 : 197-198.

[50] Vallat J.M. Polyneuropathies périphériques. Neurologie. 2013. https://www.em-consulte.com/article/829591/polyneuropathies-peripheriques.

[51] Selzer R. R., Rosenblatt D. S., Laxova R., et al. Adverse effect of nitrous oxide in a child with 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. New England Journal of Medicine. 2003. 349: 45-50.

[52] Grzych G., Deheul S., Gernez E., et al. Comparison of biomarker for diagnosis of nitrous oxide abuse: challenge of cobalamin metabolic parameters, a retrospective study. J Neurol. 2023, doi: 10.1007/s00415-023-11570-z.

[53] Addictovigilance, OSIAP, Résumé enquête 2019. https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/2021/09/Resume-enquete-OSIAP-2019.pdf

[54] Quax M. L. J., Van Der Steenhoven T. J., Antonius Bronkhorst M. W. G., et al. Frostbite injury: an unknown risk when using nitrous oxide as a party drug. Acta Chirurgica Belgica. 2022. 122: 140-143.

[55] Bikouta R., Heinzlef O. Myélopathie révélatrice d'une carence en B12 chez un sujet végétalien. Revue Neurologique. 2022. 178 : S23.

[56] De Luca A. Carences vitaminiques (hormis la carence en vitamine D). Journal de Pédiatrie et de Puériculture. 2021. 34 : 295-308.

[57] Assemblée nationale, Prévention routière. https://questions.assemblee-nationale.fr/q15/15-41057QE.htm.

[58] Assemblée nationale, Question n°20727. https://questions.assemblee-nationale.fr/q15/15-20727QE.htm.

ANNEXES :

Annexe 1 : Questionnaire destinés aux pharmaciens d'officines :

1. Quelle est la typologie de votre officine ?

- Urbaine
- Rurale
- Centre commercial
- Saisonnière
- Proche d'un centre de prise en charge addictologie (CAARUD, CSAPA)
- Autre (précisez) :

2. Législation du protoxyde d'azote :

- Médicament Stupéfiants
- Liste 1 substances vénéneuses
- Substance psychoactive
- Autre : précisez :
- Ne sait pas

3. Etes-vous au courant de la nouvelle législation, concernant son statut de vente en grande surface :

- Oui
- Non

4. Quelles sont les effets recherchés ?

- Euphorisants
- Défonce
- Excitation
- Stimulation
- Autres :
- Ne sait pas

5. Quelles sont les complications de l'usage du protoxyde d'azote ?

- Brulures
- Hypoxie
- Paresthésies des membres
- Thrombose
- Infarctus du myocarde
- Aucune complication
- Autres :
- Ne sait pas

6. Quel est la tranche d'âge de présentation d'ordonnance contenant de la vitamine B 12 ?

- < 20 ans
- 20-25 ans
- 25-30 ans
- > 30 ans

7. Avez-vous déjà eu à déclarer des cas de suspicion ou cas avéré de consommation de protoxyde d'azote ?

- Oui
- Non

7.a. Si oui à qui avez-vous fait cette déclaration ?

- ARS
- Centre Addictovigilance
- Centre pharmacovigilance
- Autres :

7.b. Sous quelle forme ?

- Portail national signalement des évènements indésirables
- Mail
- Téléphone
- Fax
- Autres :
  ……

7.c. Dans quel contexte avez-vous remarqué un abus ?
Réponse libre :
……
……

8. Vers quel organisme ou quel professionnel de santé orienteriez-vous l'usager ?

- Médecin traitant
- Hôpital
- Autre médecin (neurologue)
- Autre structure : Structure prise en charge d'addiction
- Ne sait pas

Autre :

9. Si vous n'avez jamais eu à déclarer un cas, si vous deviez le faire vers quel organisme vous tournerez-vous ?

- ARS
- Centre Pharmacovigilance
- Centre Addictovigilance

10. Avez-vous déjà eu des demandes de renseignement sur ses effets ?

- Oui
- Non

11. En tant que professionnel de santé avez-vous eu accès aux informations sur l'augmentation de l'usage non médical de protoxyde d'azote ?

- Oui
- Non

12. Si vous cherchez des informations, sur quel site irez-vous ?

- ARS
- HAS
- ANSM
- Logiciel

13. Quels sont les moyens dont vous disposez pour sensibiliser les patients ?

Réponse libre :

……
……

Annexe 2 : Complications connues de l'usage du protoxyde d'azote (questionnaire pharmaciens)

Complications connues de l'usage du protoxyde d'azote	Réponse 1	Réponse 2	Réponse 3	Réponse 4	Réponse 5	Réponse 6	Réponse 7	Réponse 8	Réponse 9	Réponse 10	Réponse 11	Réponse 12	Total
Brulure	X		X		X	X	X	X	X	X		X	9
Hypoxie	X			X		X	X	X	X	X	X	X	9
Paresthésie des membres			X		X	X		X	X			X	6
Thromboses												X	1
IDM				X									1
Carence en vitamine b12			X		X	X	X	X					5
Ne sait pas		X											1
Total	2	1	3	2	3	4	3	4	3	2	1	4	32

Annexe 3 : Flyer destinée au professionnel de santé

ansm

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

À l'attention des professionnels de santé

Usage détourné du protoxyde d'azote

Aide au diagnostic et à la prise en charge d'une intoxication

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

PENSEZ A L'INHALATION DE « PROTO » OU « GAZ HILARANT », CHEZ UNE PERSONNE QUI PRÉSENTE DE FAÇON INEXPLIQUÉE :

DES SIGNES NEUROLOGIQUES	**Spécifiques d'une atteinte centrale et/ou périphérique** (paresthésie, hypoesthésie, déficits sensitivo-moteurs, troubles de la marche, ataxie, etc.) **Aspécifiques** (céphalées, malaise, trouble cognitif, vertiges, etc.)
DES SIGNES CARDIOVASCULAIRES	**Signes thrombotiques** (thromboses, embolie pulmonaire, AVC, syndrome coronaire aigu, etc.) **Signes cardiaques** (sensation d'oppression, de douleur thoracique, trouble du rythme cardiaque, etc.)
DES MANIFESTATIONS PSYCHIATRIQUES	**Comportementales** (agitation, agressivité, etc.) **Psychotiques** (hallucinations visuelles/auditives, délire paranoïaque, etc.) **Anxieuses** (angoisse, anxiété, attaque de panique, etc.) **Thymiques** (tristesse, irritabilité, idées suicidaires, etc.) **Cognitives** (« confusion », amnésie, etc.) **Troubles de la vigilance** (insomnie, inversion du rythme nycthéméral, etc.)
DES TRAUMATISMES & CHUTES	Accidents de la voie publique Brûlures (froid)

PRISE EN CHARGE

Traitement adapté à la symptomatologie
Prise en charge pluridisciplinaire, le cas échéant
Prise en charge addictologique : recherche des troubles liés à l'usage (abus, dépendance)
Arrêt définitif de la consommation de protoxyde d'azote
Nécessité d'évaluer les autres causes possibles

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

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

Suivez-nous sur @ansm ansm.sante.fr Décembre 2022

Annexe 4 : Document de sensibilisation Drogues Info Service

Limiter les risques : le mieux est toujours de ne pas consommer

- Il vaut toujours mieux renoncer à consommer du protoxyde d'azote. Cependant, il convient de rappeler aux usagers les règles à suivre pour essayer de limiter les risques pour soi et pour les autres :
- Ne jamais inhaler le gaz directement à partir de la capsule pour éviter les brûlures.
- Eviter de consommer debout, car la perte d'équilibre peut entrainer une chute.
- Respirer de l'air entre les inhalations pour prévenir les asphyxies.
- Ne jamais consommer de gaz hilarant avant ou pendant une activité nécessitant de la concentration comme la conduite d'un véhicule ou d'une machine.
- Eviter la consommation simultanée de gaz avec d'autres substances psychoactives (alcool, cannabis, médicaments, etc.).
- Ne pas consommer de protoxyde d'azote en cas de grossesse.
- Ne pas consommer de protoxyde d'azote en cas de maladies cardio-vasculaires et/ou respiratoires, épilepsie, otites.
- Ne pas multiplier les prises malgré l'effet fugace du produit.
- Garder les cartouches éloignées de toute flamme, le protoxyde d'azote étant inflammable.
- **En cas d'urgence (malaise, chute, perte de connaissance...), appeler les secours (15, 112 ou 18).**
- **Devant l'apparition de signes neurologiques (douleurs musculaires, fourmillements, engourdissements, pertes de sensibilité ou de force, troubles de la marche...), consulter rapidement un médecin.**

En cas de difficulté à contrôler et à stopper la consommation, il est conseillé de consulter un médecin ou une structure spécialisée dans la prise en charge des addictions, comme une consultation « jeunes consommateurs » qui propose un service gratuit et confidentiel d'accueil, d'écoute, de conseil et si nécessaire une orientation.

Pour toute question sur le protoxyde d'azote, sa consommation et ses risques :

DROGUES-INFO-SERVICE.FR

7j/7 de 8h à 2h. Appel anonyme et gratuit 0 800 23 13 13

Annexe 5 : Document de sensibilisation MILDECA

RESUME DE LA THESE EN FRANCAIS

Le protoxyde d'azote, gaz médical largement utilisé est soumis à une règlementation stricte. En revanche, son usage non médical, principalement alimentaire est à l'origine de son détournement qui depuis 2017 est en recrudescence, utilisé majoritairement par des jeunes à des fins récréatives. Cet usage détourné entraine des complications chez les consommateurs. Notre travail est une analyse descriptive des données de complications cliniques en lien avec la consommation de protoxyde d'azote, collectées au centre d'addictovigilance Occitanie Est sur la période 2019 – 2021. Notre étude rapporte 53 évènements observés chez 52 patients. On retrouve majoritairement une population masculine d'une moyenne d'âge de 23 ans avec une consommation quotidienne de 36%. Chez les 18-24 ans, 67% (n=16) présentent une consommation quotidienne. Les bombonnes sont les formes les plus utilisées (44%). Parmi les antécédents, des troubles psychiatriques sont retrouvés dans 68% des cas (n=11). Les complications cliniques (n=224) majoritairement retrouvées sont des complications neurologiques (44% des cas), psychiatriques (15%), cardiovasculaires. Ces complications cliniques sont associées à des anomalies biologiques parmi lesquelles on retrouve un déficit en vitamine B12 – B9 ainsi qu'une hyperhomocystéinémie. Actuellement aucune recommandation ne précise la démarche de prise en charge.

Au niveau national et européen cette recrudescence de cas d'intoxications a permis une prise de conscience et la mise en place de campagnes de prévention auprès des professionnels de santé et du grand public. De plus, la loi n° 2021-695 du 1er juin 2021 a pour objectif de protéger les mineurs via l'interdiction d'achat en magasins de toutes formes de protoxyde d'azote. Cependant cette loi n'est pas suffisante puisque l'accès par internet est toujours possible.

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS :

Abuse of nitrous oxide : review of cases reported to the Occitanie Est Addictovigilance Center

PROPOSITION DE MOTS-CLES :

Protoxyde d'azote, usage récréatif, trouble de l'usage, complications cliniques, Addictovigilance.