

PROTOXYDE D'AZOTE ET ADDICTOVIGILANCE: HISTOIRE D'UNE ALERTE

Pr Caroline VICTORRI-VIGNEAU
CEIP-Addictovigilance Pays de la Loire
Service de Pharmacologie Clinique
CHU Nantes

L'ADDICTOVIGILANCE

L'ADDICTOVIGILANCE

L'addictovigilance est la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'abus, d'usage détourné et de pharmacodépendance liés à la consommation de toute substance psychoactive, qu'elle soit médicamenteuse ou non, à l'exclusion de l'alcool éthylique et du tabac

Création en 1990

Composé de 13 CEIP-Addictovigilance dans les services de pharmacologie des CHU, recouvrant l'ensemble du territoire national y compris DOM TOM

ansm

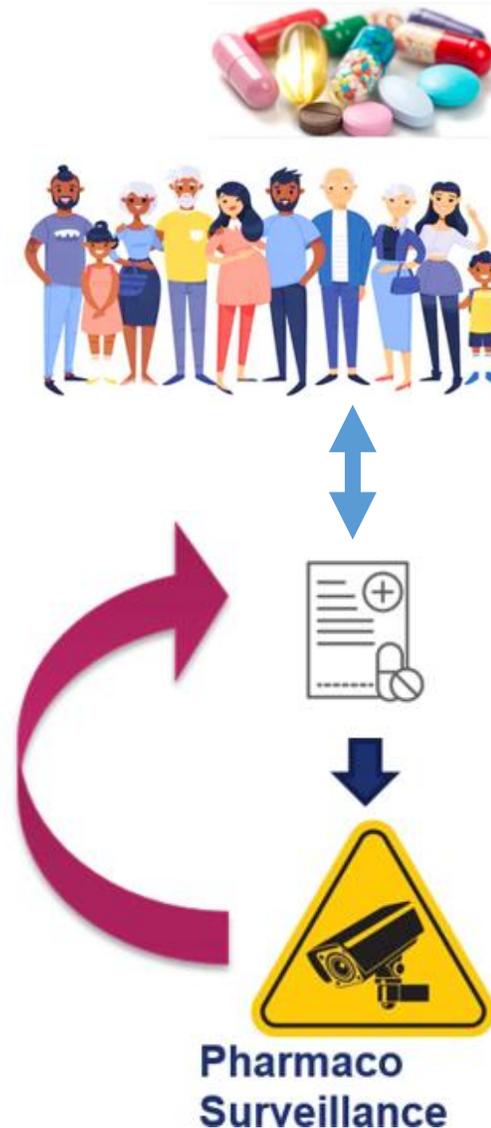
Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé



ASPECTS INDIVIDUELS ET POPULATIONNELS

EVALUATION ET INFORMATION

- Approche individuelle et personnalisée
 - Réponse aux questions
 - Réponse aux notifications



- Activité de veille sanitaire au niveau populationnelle
 - Véritable enjeu de santé publique
 - Former et informer au niveau territorial
 - Expertises nationales: enquêtes sur une substance, afin de caractériser le risque et de permettre la mise en œuvre de mesures adaptées à la prévention du risque

TROUBLE DE L'USAGE

Défini dans le DSM : manuel diagnostique des troubles mentaux

Définition unique avec gradation de la sévérité

- Basée sur des critères pharmacologiques: tolérance, sevrage
- Centrée sur la compulsion à caractériser par la durée de prise, l'impossibilité d'arrêt, craving
- Elle évalue les conséquences dommageables (temps passé, incapacité de remplir des obligations majeures, mise en danger, problèmes interpersonnels, désocialisation, conséquences physiques ou psychiques)
- *(2 à 3 item: trouble léger; 4 à 5 modéré; 6 ou plus sévère)*

Peut être associé à un détournement d'usage

POURQUOI L'ÉVALUER ?

- Problème de santé publique important
- Nécessité de répondre à la question « ce médicament / substance a-t-il un potentiel de dépendance? »
 - Mettre en évidence, au delà des caractéristiques communes, des différences en fonction des substances
- Identifier les nouvelles tendances/modes d'utilisation des substances

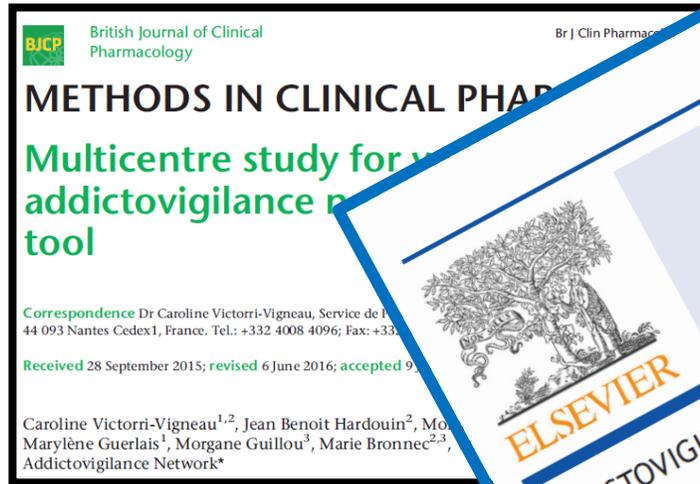
Parce que les substances utilisées se renouvellent

Parce que leur modalités d'utilisation peuvent évoluer

Parce que les populations d'utilisateurs peuvent changer, se diversifier

COMMENT L'ÉVALUER ? ORIGINALITÉ ADDICTOVIGILANCE

Évaluation clinique: analyse des notifications



ADDICTOVIGILANCE

The French Addictovigilance Network – A multidisciplinary successful journey in the protection of public health

Ana Carmona Araújo^{a,*}

^a iMed.Ulisboa – Research Institute for Medicines, Faculty of Pharmacy, University of Lisbon, Avenida Prof. Gama Pinto, 1649-003 Lisbon, Portugal



Therapie 80 (2025) 159–161

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

* Basée sur les items de la de
Tolérance, sevrage, dose ou durée supérieure, temps passé, problèmes relationnels ou persistance malgré problèmes de santé causés

** Focus sur les « comportements de consommation concernant le mode d'obtention ou l'

outils
es

es suspectes

Officine

consommateurs

realisées dans la PEC

ctions

criptions d'analgiques

upéfiants

Pharmaciens d'officine

DRAMES – DTA: Décès substances

Experts médico-légaux

• Soumission chimique

Experts médico-légaux, services d'urgences

FINALITÉ: PERMETTRE LA MISE EN ŒUVRE DE MESURE VISANT À LIMITER LE RISQUE

- À partir des données, caractériser le risque
- Mettre en œuvre des protocoles de recherche si nécessaire
- Permettre aux autorités de santé la mise en place de mesure
- Évaluer l'impact de ces mesures

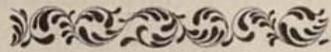
**NAISSANCE ET
ÉVALUATION D'UN
SIGNAL :
LE PROTOXYDE D'AZOTE**

A GRAND EXHIBITION

OF THE EFFECTS PRODUCED BY INHALING
NITROUS OXIDE, EXHILERATING, OR
LAUGHING GAS!



WILL BE GIVEN AT *The Masonic Hall*
Wednesday EVENING, 15th



50 GALLONS OF GAS
will be
prepared and administered
to all in the audience
who desire to inhale it.

MEN will be invited from the audience, to protect those under the influence of the Gas from injuring themselves or others. This course is adopted that no apprehension of danger may be entertained. Probably no one will attempt to fight.

THE EFFECT OF THE GAS is to make those who inhale it, either LAUGH, SING, DANCE, SPEAK OR FIGHT, &c. &c. according to the leading trait of their character. They seem to retain consciousness enough not to say or do that which they would have occasion to regret.

N. B. The Gas will be administered only to gentlemen of the first respectability. The object is to make the entertainment in every respect, a genteel affair.

Those who inhale the Gas once, are always anxious to inhale it the second time. There is not an exception to this rule.

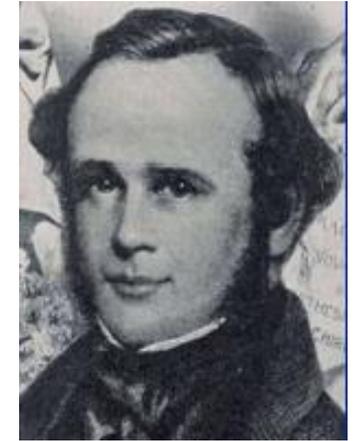
No language can describe the delightful sensation produced. Robert Southey, (poet) once said that "the atmosphere of the highest of all possible heavens must be composed of this Gas."

For a full account of the effect produced upon some of the most distinguished men of Europe, see Hooper's Medical Dictionary, under the head of Nitrogen.

Date: 1845

#103, Buck Hill Associates, Johnsburg, N.Y.

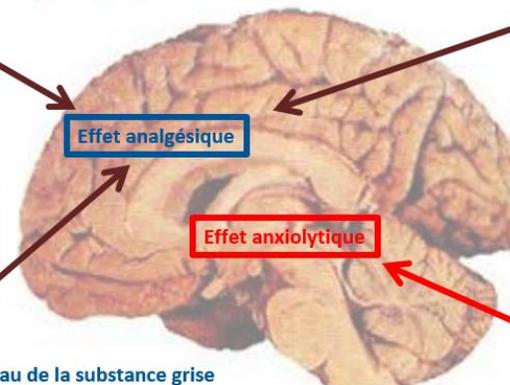
PROTOXYDE D'AZOTE



Horace Wells

Effet inhibiteur du protoxyde d'azote sur les récepteurs N-Méthyl-D-Aspartate (NMDA) (rôle pour message nociceptif et hyperalgésie)

Effet stimulateur sur les neurones dopaminergiques, avec stimulation de la sécrétion de dopamine et/ou de la norépinéphrine (rôle sur SNC)



Libération d'opioïdes endogènes au niveau de la substance grise périaqueducule provoquant l'activation des récepteurs opioïdes et de récepteurs descendants de l'acide gamma-aminobutyrique de type A (GABA-A) et de voies noradrénergiques (modulation du traitement nociceptif)

Activation du récepteur GABA-A, directement ou indirectement par l'intermédiaire du site de liaison des benzodiazépines

PROTOXYDE D'AZOTE:

Une substance sous haute surveillance



Médicament

- Adjuvant en anesthésie générale
- Adjuvant en analgésie en bloc opératoire, salle de travail

En mélange avec l'oxygène, à des concentrations comprises entre 50 et 70 %.

Liste 1
Réservé à l'usage hospitalier

- Analgésie de courte durée
- Soins dentaire
- Obstétrique

MEOPA

Liste 1 + une partie de la réglementation des stupéfiants



Non médicinal

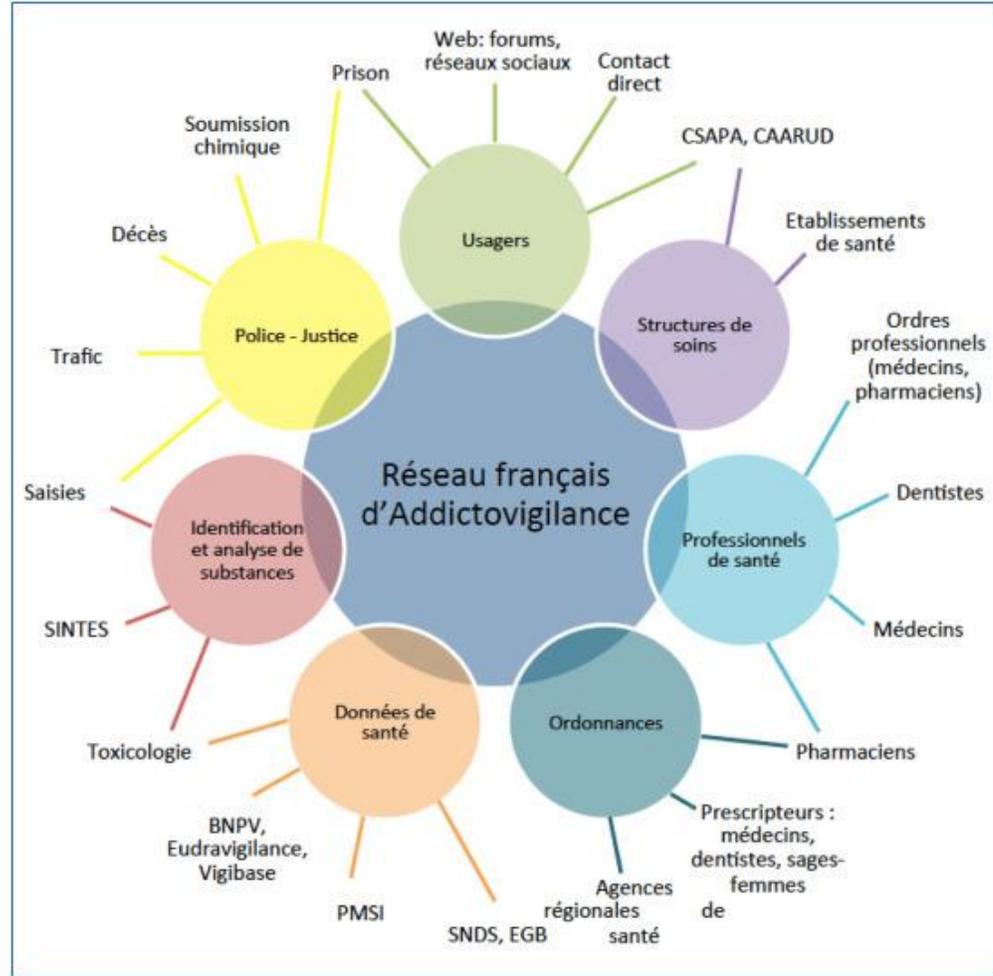
- **Gaz propulseur culinaire (cartouches/capsules pour siphon à chantilly et aérosol prêt à l'emploi) et informatique (bombe d'air sec)**
- Agent comburant dans les laboratoires et industrie électronique, automobile et aérospatiale.

Pur

Vente libre,
Supermarché, internet

ENJEU 1 EN ADDICTOVIGILANCE: RECUEILLIR LES DONNÉES

- Premier enjeu: le maillage régional



- Suivi du MEOPA
- Identification d'utilisation de cartouches
- Sporadiques jusqu'en 2018 néanmoins:
 - 2 cas de dépendance
 - Utilisation quotidienne
 - Conséquences sur la santé (œdème pulmonaire)

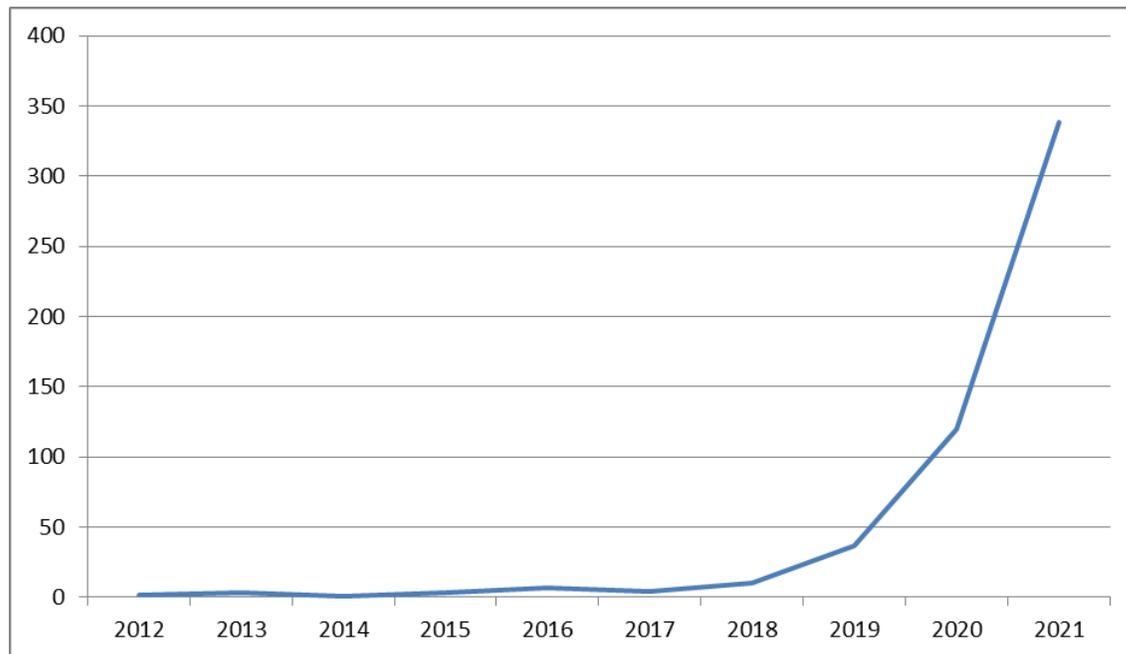
N2O

ENJEU 2 EN ADDICTOVIGILANCE : IDENTIFIER LES SIGNAUX - ALERTES

DU PREMIER SIGNALEMENT À L'AUGMENTATION EXPONENTIELLE

- 2017: myélite cervicale aigue H 24 ans
- Ouverture d'un suivi national

N2O



Évolution qualitative

- Entre 2018 et 2022, x 35 du nombre de notifications

Évolution qualitative

- Augmentation du nombre de cas graves
- Identifications de nouveaux effets

ANALYSE DES NOTIFICATIONS

Description générale et évolution

Caractéristiques des notifications :

Médicales, hospitalières et graves dans la très large majorité des cas

Caractéristiques des sujets :

- Femmes 5/10 
- Âge moyen 22 ans
- Mineurs < 1/10

Protoxyde d'azote et consommation / notifications renseignées :

- Bouteilles 9/10 
- Fréquence quotidienne 1/2 
- Moyenne > 1 an
- Dose : 9/10 renseignés > 20 cartouches/j ou occasion
- Pas de substances associées hors tabac 7/10
- Consommation hors cadre festif: 5/10 (/1/5)

Effets :

- Recherchés: 1/2 non « positifs » (/1/5)
- **À court terme**: asphyxie, pertes de connaissance, brûlures, vertiges, chutes, désorientation, accidentologie
- **Conséquences en cas d'utilisation régulière**
 - TUS et/ou critères associés: > 9/10
 - Neurologiques: > 8/10
 - Psychiatriques: 1/10
 - Cardiovasculaire: 1/10

PEC addictologique

- proposée: < 2/10
- Notion de refus: > 1/10

Notion de rechute, récurrence: >1/10 

Impact sur les soins

Aspects biologiques

Carence en vit B12 (4/10 des renseignées) 
Hyperhomocystéinémie (95% des cas ou dosage réalisé)

Therapie xxx (xxxx) xxx–xxx



Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



ADDICTOVIGILANCE

Non-medical nitrous oxide misuse: From identifying a signal to unprecedented addictovigilance network communication

Marylène Guerlais^a, Sylvie Deheul^b,
Reynald Le Boisselier^d, Caroline Victorri-Vigneau^{e,*},
FAN^{c1}

Therapie xxx (xxxx) xxx–xxx



Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



ADDICTOVIGILANCE

Warning on increased serious health complications related to non-medical use of nitrous oxide

2. DESCRIPTION DU SUIVI ET EVOLUTION DES COMPLICATIONS

frontiers | Frontiers in Public Health

TYPE Original Research
PUBLISHED 03 May 2023
DOI 10.3389/fpubh.2023.1167746

Check for updates

OPEN ACCESS
EDITED BY
Sabrina Molinaro,
National Research Council/CNR, Italy

Nitrous oxide: a unique official French addictovigilance national survey

	2023
Notifications	458 notifications
Cases	42 literature cases + 10 cases series

Qualitative signal evolution

Received: 12 December 2023 | Accepted: 18 December 2023

DOI: 10.1111/add.16430

COMMENTARY

ADDICTION **SSA**

Yes, nitrous oxide addiction undeniably exists

Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Drug Policy

journal homepage: www.elsevier.com/locate/drugpo



Evolution of complications reported to the French addictovigilance network

3. FOCUS

Thrombosis Research 241 (2024) 109096

Contents lists available at ScienceDirect

Thrombosis Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/thromres




Letter to the Editors-in-Chief

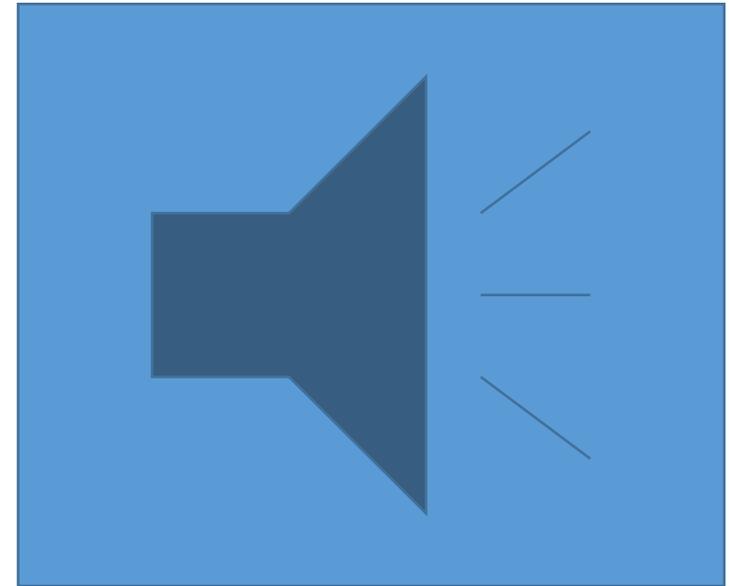
Thromboembolic complications following recreational use of nitrous oxide: A French Addictovigilance alert

ARTICLE INFO

Check for updates

ENJEU 3 : INFORMER, COMMUNIQUER

- Régional
 - National
 - International
-
- Communication, information
 - Mesures



N2O COMMUNICATION NATIONALE



Protoxyde d'azote
 « Proto », « gaz hilarant » et cartouches métalliques qui jonchent certains trottoirs : de quoi s'agit-il ?
 Le protoxyde d'azote était utilisé comme « gaz hilarant » dans les fêtes des « seconds moitié du 20^{ème} siècle. À partir du milieu de 20^{ème} siècle, son utilisation médicale se développe dans l'anesthésie et l'artérite. En parallèle, il est utilisé dans l'industrie comme gaz propulseur, notamment pour les aérosols de crème chantilly ou pour les cartouches destinées aux siphons à chantilly. Ce sont actuellement ces cartouches, ou capsules, qui font l'objet d'un détournement d'usage : le gaz est inhalé pour obtenir un effet euphorisant, « hilarant », et, après leur utilisation, les capsules se retrouvent parfois sur les trottoirs.

Points clés : à partir des données du réseau d'addictovigilance
Protoxyde d'azote pur : un usage récréatif inquiétant du gaz culinaire
 L'usage récréatif du protoxyde d'azote est connu depuis longtemps, mais ces dernières années, et plus encore ces derniers mois, les cas d'abus et de dépendance au protoxyde d'azote pur déclarés aux Centres d'Addictovigilance (CEP-A) sont en hausse et rapportent des conséquences graves. Cette utilisation concerne principalement des jeunes adultes, notamment des étudiants, dans un contexte festif ou récréatif. Dans une étude, réalisée par le Centre d'Addictovigilance de Bordeaux entre 2015 et 2017 auprès de plus de 10 000 étudiants de l'enseignement supérieur (âge moyen 21 ans) inclus dans la cohorte i-Share, le protoxyde d'azote est la deuxième substance la plus consommée après le cannabis : 24,1 % en ont consommé au cours de leur vie ; 15,5 % sont des consommateurs actifs. Cette utilisation a également été rapportée, plus récemment chez des adolescents (collégiens, lycéens). Le protoxyde d'azote est associé à d'autres substances psychoactives dans de nombreux cas. Le protoxyde d'azote consommé n'est pas le gaz pur médicamenteux mais toujours celui contenu dans les cartouches/capsules destinées aux siphons à chantilly. Ces cartouches sont disponibles en vente libre, sans limite de quantité. Le nombre de cartouches consommées peut être élevé par soirée, des consommations de 2000 cartouches/semaine sont rapportées dans la littérature. L'existence de « bars à proto » est signalée.

Des risques sur la santé :
Risques immédiats dans l'utilisation récréative : brûlures par le froid du gaz libéré directement depuis la cartouche (sèves, gorge, voire œdème pulmonaire pouvant entraîner le décès), ASPHYXIE liée au manque d'oxygène et troubles cardiaques induits, perte de connaissance et risque de chute, perte des réflexes de la toue et de la déglutition (risque mortel de fausse route notamment) ; troubles neurologiques (désorientation temporo-spatiale, troubles de la vigilance, vertiges) ; troubles psychiques (attaques de paniques) ; surdosage avec troubles moteurs et cardiorespiratoires potentiellement létaux.
Risques en cas d'utilisation régulière :
 • Risques psychiques (troubles de l'humeur, hallucinations, idées suicidaires...), risques neurologiques (troubles de la mémoire...), risques cardiovasculaires (troubles du rythme, hypertension...)
 • RISQUES LIÉS À UN DÉFICIT EN VITAMINE B12 : myélogiopathies souvent irréversibles, troubles neurologiques (paresthésies, désorientation temporo-spatiale...), anémie, hyperhomocystéinémie...
 • Addiction.



PROTOXYDE D'AZOTE NON MEDICAL : COMMENT EN EST-ON ARRIVÉ LÀ ?

Une histoire « classique »
 C'est l'histoire, hélas aujourd'hui tragiquement banale, d'une jeune fille de 18 ans, qui se présente aux urgences car depuis quelques semaines sont apparus « des fourmillements et picotements dans les deux pieds ». Elle ne « sent plus ses pieds », elle ne « sent plus les pédales de sa voiture », elle a « des vertiges et ne trouve plus ses mots », elle « voit les maches mais tombe », ses jambes ne répondent plus...
 Le diagnostic posé est celui d'une neuropathie périphérique sévère, avec un parcours de prise en charge qui sera long et une récupération incertaine.
 La cause de ce tableau est la consommation de protoxyde d'azote, unique substance qu'elle consomme, commencent à y a 28 mois par quelques bulloirs en milieu festif et sont suivis jusqu'à 6 bonbonnes de 600g par jour depuis quelques mois. Les critères d'un trouble de l'usage sévère sont présents chez cette patiente : tolérance, quantité supérieure à ce qui était prévu, élévation et tentatives infructueuses d'arrêt, temps passé important (notamment la nuit), poursuite de la consommation malgré des conséquences sociales (isolement, impact sur son travail) et sur la santé, craving. En même temps que la prise en charge neurologique, il est indispensable de mettre en place un suivi addictologique, point clé pour pouvoir arrêter la consommation.

Historique
 Le réseau d'addictovigilance a alerté à deux reprises au cours des 3 dernières années par des communiqués sur l'augmentation et l'aggravation du phénomène protoxyde d'azote en France.
 - https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/2019/11/communiqu%C3%A9_association_addictovigilance_protoxyde_azote_5_novembre_2019.pdf
 - https://addictovigilance.fr/2022/06/communiqu%C3%A9_association_des_centres_daddictovigilance_sur_lusage_non_medical_du_protoxyde_dazote_en_france/
 Le protoxyde d'azote pur bénéficie d'un suivi d'addictovigilance depuis 2016.



Communiqué de l'Association Française des Centres d'Addictovigilance

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

Le 5 novembre 2019

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

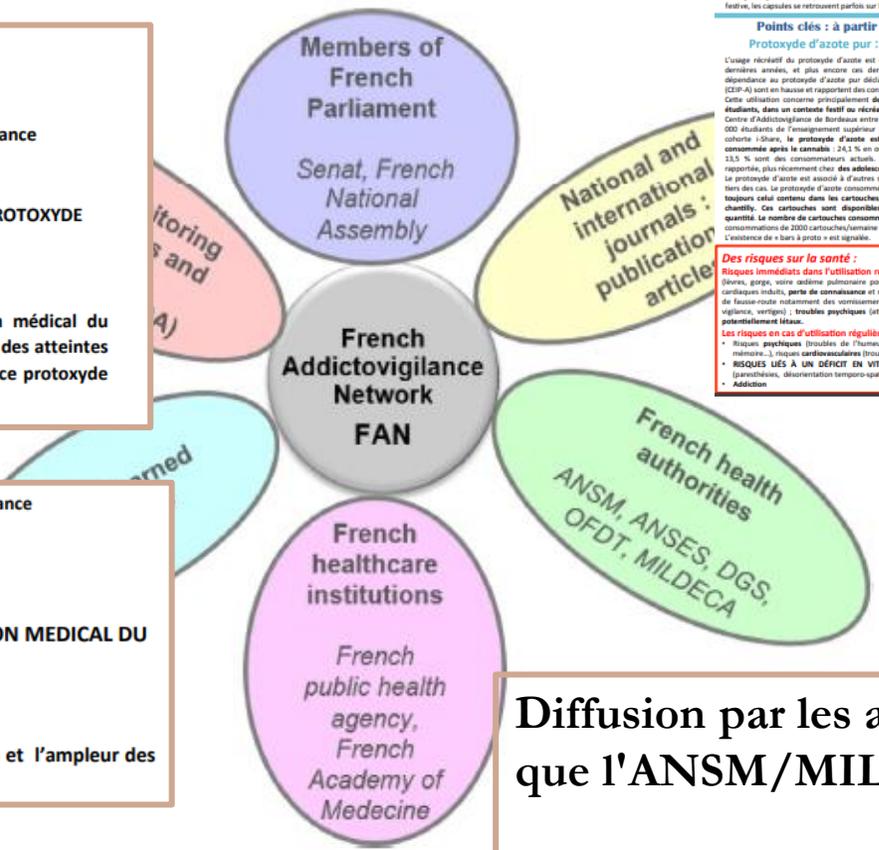


Communiqué de l'Association Française des Centres d'Addictovigilance

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

23 Juin 2022

L'Association Française des Centres d'Addictovigilance alerte sur les caractéristiques cliniques et l'ampleur des complications sanitaires graves avec l'usage non médical du protoxyde d'azote.



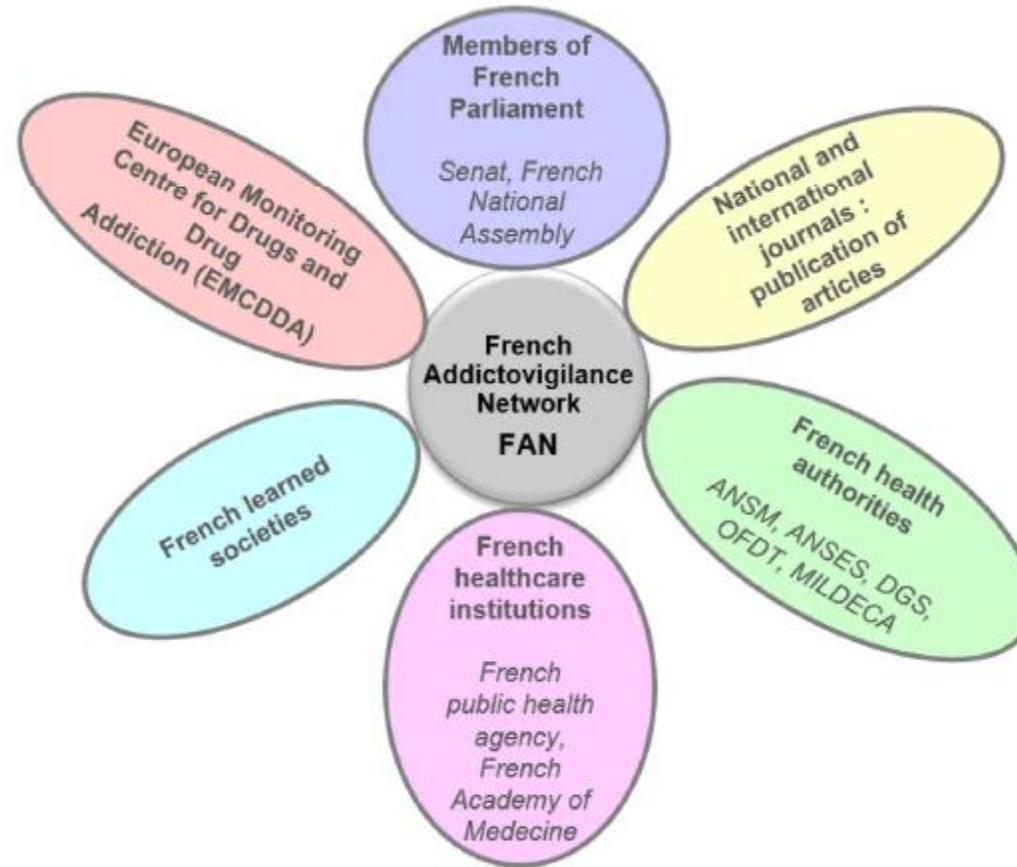
Diffusion par les autorités sanitaires compétentes telles que l'ANSM/MILDECA/DGS/ANSES

- d'un bulletin (en 2019),
- deux points d'information (en 2019 et 2021),
- deux communiqués de presse (en 2019 et 2020) et
- un document d'aide au diagnostic et à la prise en charge (en 2023, 2025).

9 présentations à l'ANSM depuis 2018

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction

Recreational use of nitrous oxide: a growing concern for Europe

7 articles de portée internationale ont été publiés

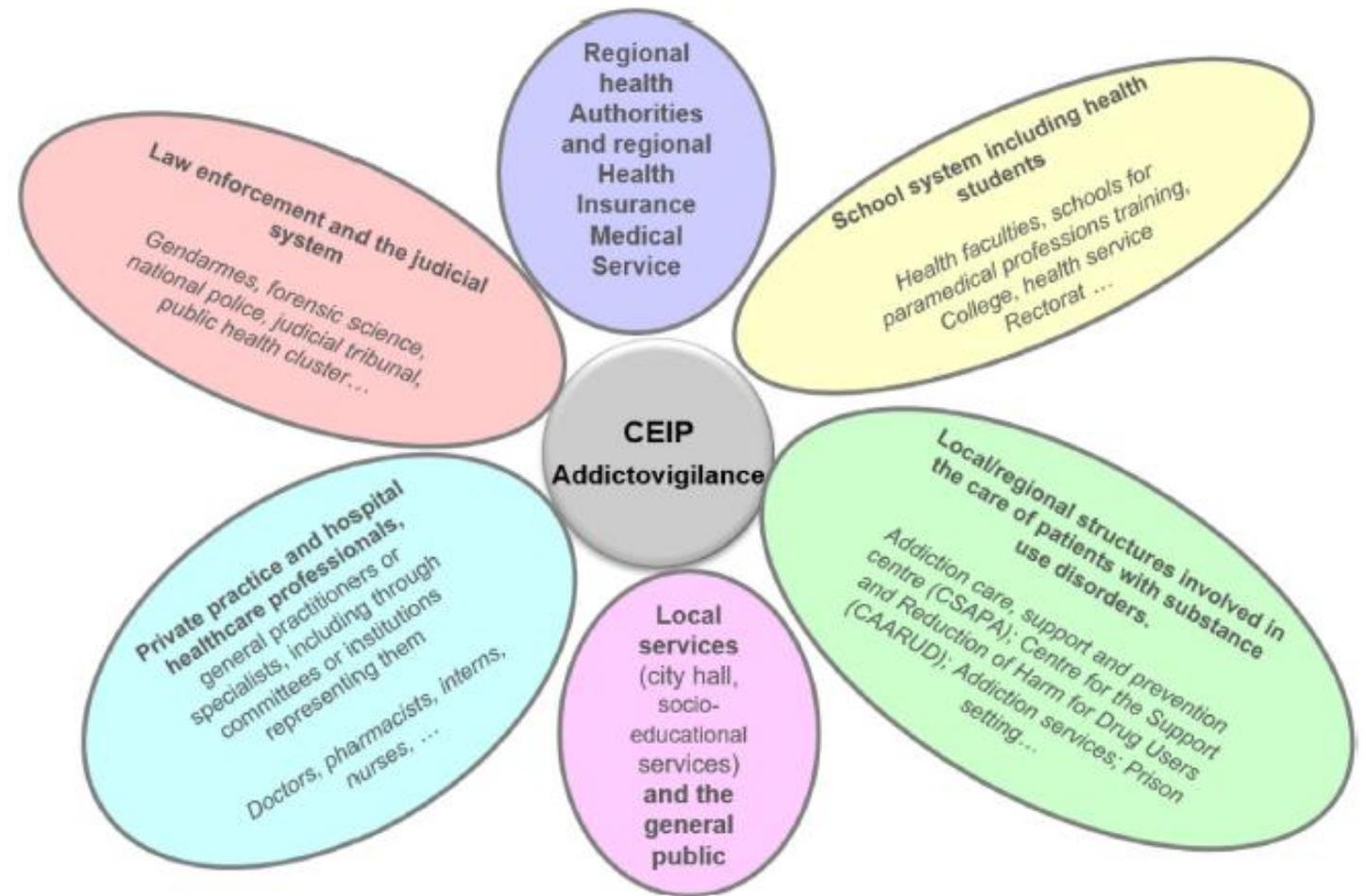
(2019 : *Subst Abuse* ; 2020 : *Thérapie* ; 2023 : *Int J Drug Policy*, *Front Public Health*; 2024: *Thromb Res*, *Addiction*, *Thérapie*)

World Health Organization

**Pre-review report:
Nitrous oxide**

Expert Committee on Drug Dependence
Forty-sixth Meeting
Geneva, 16–20 October 2023

- Médias locaux
- Communication sans précédent
 - Nombre de diffusions
 - Diversité des publics visés



Regional and territorial targets of the communication actions in the context of the misuse of N₂O.

Assemblée nationale, sénat

N° 360

SÉNAT

SESSION ORDINAIRE DE 2024-2025

Enregistré à la Présidence du Sénat le 19 février 2024

PROPOSITION DE LOI

visant à renforcer la lutte contre les usages détournés du protoxyde d'azote,

27) 5° (nouveau) Le chapitre unique du titre II du livre VI est complété par un article L. 3621-2 ainsi rédigé :

28) « Art. L. 3621-2. – Les centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et d'addictovigilance, qui participent à l'accomplissement des missions mentionnées au 2° de l'article L. 5311-2, contribuent à l'information et à la formation des professionnels de santé concernant les usages détournés et dangereux du protoxyde d'azote. » ;

TEXTE DE LA COMMISSION

DES AFFAIRES SOCIALES (1)

Article 2

La mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives assure, en partenariat avec les agences sanitaires mentionnées aux articles L. 1313-1, L. 1413-1 et L. 5311-1 du code de la santé publique, le réseau des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et d'addictovigilance et les agences régionales de santé, une veille sanitaire relative à l'évolution de la consommation du protoxyde d'azote.



TEXTE ADOPTÉ n° 37
« Petite loi »

ASSEMBLÉE NATIONALE

CONSTITUTION DU 4 OCTOBRE 1958
DIX-SEPTIÈME LÉGISLATURE
29 janvier 2025

PROPOSITION DE LOI

visant à restreindre la vente de protoxyde d'azote aux professionnels et à renforcer les actions de prévention des consommations détournées,

ADOPTÉE PAR L'ASSEMBLÉE NATIONALE
EN PREMIÈRE LECTURE

Dispositions légales et réglementaires	Date de mise en application	Mesures prises
Loi n° 2021-695	2 Juin 2021	Interdiction de vente du protoxyde d'azote aux mineurs Interdiction de la vente dans les débits de boissons et les bureaux de tabac Interdiction de vente des produits destinés à faciliter la prise de protoxyde d'azote (crackers, ballons...)
Arrêté du 19 Juillet 2023	1 ^{er} Janvier 2024	Limitation de la vente à 10 cartouches de 8.6g maximum
Décret n° 2023-1224 du 20 décembre 2023	21 Juillet 2024	Apposition de la mention « Risque avéré d'effets graves pour le système nerveux à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée par inhalation » sur les produits contenant uniquement du protoxyde d'azote

CONCLUSIONS

ENJEUX DE SANTÉ PUBLIQUE

- Repérage précoce et alerte
- Identification: analyse médicale et pharmacologique
- Réactivité du réseau d'addictovigilance
- Capacité d'information et de formation +++ à tous les niveaux
- Concept de pharmacologie sociale

Pour en savoir plus:

<https://addictovigilance.fr>

