

## Protoxyde d'azote : un gaz hilarant aux séquelles neurologiques loin d'être drôles

Le protoxyde d'azote, communément appelé « gaz hilarant » est notamment utilisé dans des cartouches pour siphon à chantilly. Son inhalation à des fins récréatives prend de l'ampleur depuis 2018. Saisi par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), les Centres antipoison (CAP) ont ainsi analysé 66 cas enregistrés entre le 1<sup>er</sup> janvier 2017 et le 31 décembre 2019. Il s'agissait d'usagers jeunes consommant, dans un contexte majoritairement festif, de quelques cartouches à plusieurs centaines par jour parfois, depuis plusieurs mois. Les atteintes neurologiques et neuromusculaires étaient les plus fréquemment rapportées (paresthésies, tremblements des extrémités, douleurs musculaires). Quatre personnes rapportaient des symptômes évoquant une neuropathie périphérique suite à une inhalation chronique de protoxyde d'azote. Il apparaît impératif de prévenir l'inhalation à visée récréative de cette substance par le biais d'actions réglementaires et d'un renforcement de la communication sur les risques parfois persistants même après l'arrêt de la consommation.



### Une nouvelle pratique addictive avec des effets indésirables graves

Le protoxyde d'azote, communément appelé « gaz hilarant » ou « proto », est un gaz incolore, d'odeur et de saveur légèrement sucrées. Il est utilisé dans le champ médical, mélangé à de l'oxygène pour son action analgésiante lors de la réalisation de gestes médicaux douloureux. Il est également utilisé dans un tout autre domaine, comme gaz propulseur dans des cartouches pour siphons, permettant de fabriquer sa propre crème chantilly. C'est la commercialisation de ces cartouches qui a permis son accès au grand public.

La pratique de l'inhalation du protoxyde d'azote contenu dans ces cartouches à des fins récréatives s'est rapidement répandue, en particulier chez les jeunes, du fait de son effet euphorisant et hilarant. Ce phénomène prend de l'ampleur depuis 2018. En effet, une augmentation du nombre de signalements d'effets sanitaires graves a été rapportée à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) via le réseau des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance/Addictovigilance (CEIP-A) [1].

Pour la période 2016-2017, 11 cas de consommation de protoxyde d'azote avec des conséquences graves sur la santé étaient rapportés aux CEIP-A, notamment des pertes de connaissance d'origine asphyxique.

Un cas d'atteinte neurologique (myélite cervicale aiguë) était signalé en 2018, chez un jeune homme de 24 ans usager occasionnel devenu consommateur quotidien. Au début de l'année 2019, 25 signalements d'effets sanitaires sévères ont ainsi été notifiés aux CEIP-A, dont dix avec des atteintes neurologiques (paralysie des membres inférieurs, inflammation de la moelle épinière, diminution de la force musculaire des membres).

Devant ces éléments, l'ANSM a demandé à l'Anses de compléter les données du réseau d'addictovigilance avec celles du réseau des Centres antipoison (CAP).

### Les appels aux Centres antipoison pour exposition au protoxyde d'azote

L'étude de toxicovigilance a analysé les cas de personnes exposées à l'un des 49 agents référencés dans la base nationale de produits et compositions des CAP et contenant du protoxyde d'azote (médicaments, cartouches pour siphon à chantilly ou tout autre conditionnement contenant du protoxyde d'azote), enregistrés par les CAP entre le 1<sup>er</sup> janvier 2017 et le 31 décembre 2019.

1. La base nationale des produits et compositions est le thésaurus des agents ayant motivé une téléconsultation et/ou ceux faisant l'objet d'une obligation réglementaire de déclaration de composition.

Au total, 63 dossiers<sup>2</sup> (66 personnes) correspondaient à une exposition au protoxyde d'azote dans un contexte d'usage récréatif/toxicomanie/addiction. Parmi eux, 39 étaient des hommes et 27 des femmes. Le sex-ratio H/F était de 1,4 marquant une prépondérance masculine.

Les usagers étaient jeunes, l'âge médian était de 21 ans, allant de 14 ans à 49 ans et 54,5 % des cas avaient entre 20 et 25 ans.

Les expositions étaient survenues très majoritairement en 2019, dernière année de l'étude, avec 46 cas contre 10 cas respectivement pour les années 2017 et 2018, soulignant l'augmentation de la consommation. Les régions Hauts-de-France (majoritairement le département du Nord) et Île-de-France étaient les plus concernées avec chacune un quart des cas.

Lorsqu'il était renseigné, soit seulement pour 57,6 % des cas, le type de protoxyde d'azote consommé était presque exclusivement du protoxyde d'azote contenu dans des cartouches à usage alimentaire, disponibles en vente libre et inhalé *via* des ballons.

La durée et l'ancienneté de consommation étaient très variables. Elles allaient d'une consommation ponctuelle lors d'une soirée, à une consommation plusieurs fois par jour depuis des mois. De même, les quantités prises déclarées variaient de quelques cartouches à plusieurs centaines par jour, avec une grande hétérogénéité des quantités totales.

Enfin, dans 47 % des cas, l'inhalation de protoxyde d'azote avait lieu au domicile de la personne exposée ou de son entourage. Dans 13,6 %, c'était en boîte de nuit/bar, dans 10,6 % lors d'une soirée sans précision du lieu et dans 6,1 % lors d'un week-end d'intégration étudiant.

Cinquante-neuf personnes rapportaient des symptômes indésirables suite à l'inhalation du protoxyde d'azote. Les atteintes neurologiques et neuromusculaires étaient les plus fréquentes. En effet, au moins un symptôme neurologique et

neuromusculaire était signalé pour 42 cas (71,2 %). Parmi eux, 73,8 % avaient au moins un signe moteur ou sensitif tels que des paresthésies<sup>3</sup>, des tremblements des extrémités, des douleurs musculaires. Quatre personnes rapportaient des symptômes évoquant une neuropathie périphérique<sup>4</sup> à la suite à une consommation chronique de ce gaz. La moitié des 42 cas souffraient d'au moins un symptôme de type céphalées/vertiges/troubles de l'équilibre.

Parmi les 59 cas ayant présenté des symptômes indésirables, 40 étaient de gravité faible, 14 de gravité moyenne et 5 de gravité forte. Pour trois d'entre eux, les symptômes étaient liés à un épisode de consommation avec prise concomitante d'une ou plusieurs substances psychoactives (alcool associé ou non à de la drogue), lors d'une soirée. Une personne avait fait un arrêt cardio-respiratoire avec découverte d'une pathologie cardiaque lors de son hospitalisation. Les deux autres avaient présenté des épisodes de convulsions, avec pour l'un, un coma et des myoclonies<sup>5</sup>. Les deux autres cas de gravité forte avaient une consommation chronique de protoxyde d'azote, de l'ordre d'une dizaine de cartouches par jour pour l'un et d'une quarantaine de cartouches par jour pour l'autre, au domicile et sans prise d'autre substance psychoactive. Tous deux présentaient des symptômes neurologiques.

Il est à noter que depuis le début de l'année 2020, de nouveaux cas ont été rapportés aux CAP. Certains présentent des signes neurologiques graves, confirmés par imagerie médicale, et sont des consommateurs réguliers ayant majoré de façon ponctuelle leurs prises, situation à l'origine de séquelles neurologiques.

### **Des résultats concordants avec les connaissances actuelles, malgré quelques limites**

L'augmentation des cas observés par les Centres antipoison confirme ce qui est observé par les réseaux d'addictovigilance et les manifestations cliniques rapportées aux CAP sont concordantes avec celles décrites dans la littérature.

2. Chaque appel reçu par un CAP est enregistré dans un dossier médical, lui-même colligé dans la BNCI du SICAP. Chaque dossier correspond à une exposition donnée pour laquelle le CAP a été consulté, que cette exposition soit individuelle ou collective. Un dossier symptomatique comporte au moins un cas symptomatique.

3. La paresthésie est un trouble du sens du toucher, regroupant plusieurs symptômes, dont la particularité est d'être désagréables mais non douloureux : fourmillements, picotements, engourdissements .

4. Une neuropathie périphérique est une atteinte du système nerveux périphérique qui se manifeste par divers troubles dont des fourmillements, des sensations de brûlure ou des douleurs au niveau des doigts, des mains, des orteils.

5. Contraction musculaire rapide, involontaire de faible amplitude.

D'un point de vue mécanistique, le protoxyde d'azote exerce un effet inhibiteur sur la méthionine synthétase au niveau hépatique et cortical par inactivation de la vitamine B12. Il en résulte un déficit en méthionine et une déficience en vitamine B12, entraînant un risque de myélopathies et de troubles neurologiques [2]. Dans certains dossiers de cette étude, des examens biologiques étaient réalisés notamment le dosage en vitamine B12 afin d'étayer la toxicité du protoxyde d'azote consommé par le patient. Toutefois, l'exploration diagnostique par imagerie médicale des symptômes neurologiques évoqués n'était soit pas mentionnée dans le dossier, soit non réalisée. En conséquence, lorsque les symptômes relevés par les CAP ne reposent que sur les déclarations sans examen complémentaire du personnel médical en charge du patient, ou du patient lui-même, il est difficile d'établir avec certitude un diagnostic.

Les cas les plus graves étaient associés à la consommation d'autres produits psychoactifs (alcool, drogues). Le rôle de ces poly-expositions dans la survenue des symptômes et la potentialisation des effets du protoxyde d'azote par ces autres produits psychoactifs mériteraient d'être davantage étudiés.

Il n'a pas toujours été possible de relier les symptômes déclarés aux quantités consommées alléguées, celles-ci n'étant pas systématiquement renseignées. La seule manière de quantifier cette exposition serait des dosages de protoxyde d'azote urinaire, rarement réalisés et soumis à une grande incertitude d'interprétation. Ces dosages ne permettent pas de s'assurer en routine de la réelle exposition au protoxyde d'azote [2].

#### **Quelles mesures prendre pour éviter ces intoxications ?**

Face à l'augmentation inquiétante de la consommation de protoxyde d'azote, une proposition de loi tendant à protéger les mineurs des usages dangereux du protoxyde d'azote a été adoptée en décembre 2019 par le Sénat. Cette loi interdirait la vente aux mineurs et obligerait les industriels à un étiquetage spécifique mentionnant le risque. Une enquête est actuellement menée par le ministère en charge de la santé afin de déterminer les mesures qui pourraient être mises en œuvre, au niveau national comme au niveau européen, pour limiter l'usage détourné de ces produits. La possibilité de limiter les volumes de vente ou de proposer une classification spécifique pour le protoxyde d'azote, limitant l'accessibilité des produits en contenant, est actuellement à l'étude. Ces avancées réglementaires permettraient de limiter l'accès des consommateurs au protoxyde d'azote à usage alimentaire,

même si l'interdiction de vente aux mineurs n'aurait qu'un faible impact au regard de l'âge des consommateurs (jeunes mais majeurs), comme le démontre cette étude.

Il apparaît clairement nécessaire d'informer davantage les consommateurs, les publics cibles ainsi que les professionnels de santé sur les dangers avérés de l'inhalation de protoxyde d'azote : effets aigus à type de paresthésies, vertiges, troubles de l'équilibre, hypoxie, anoxie, mais aussi des effets chroniques avec atteintes neurologiques parfois sévères. En effet, compte-tenu de la vente libre au public et de la brièveté des effets, les utilisateurs perçoivent ce détournement d'usage comme inoffensif et anodin et n'ont pas connaissance et/ou conscience des risques graves encourus. Un renforcement de la communication sur ces risques serait à mettre en œuvre vis-à-vis des consommateurs, pour décourager le plus possible les incitations à en consommer : en milieu scolaire par le biais des infirmières ou médecins scolaires, par les associations intervenant dans les établissements scolaires et universités, par la promotion de sites internet comme Drogue-info-service et par la communication ciblée dans les lieux de fête. Ce renforcement devrait également concerner les professionnels de santé (pédiatres, généralistes, psychologues, pédopsychiatres, neurologues, médecins du travail, sociétés savantes).

Les industriels devraient aussi être impliqués dans la mise en œuvre de mesures préventives à court terme comme la proposition d'un étiquetage spécifique et/ou l'affichage de mises en garde dans le cadre d'un mésusage. Certains emballages indiquent déjà un avertissement tel que « Une utilisation abusive peut présenter des risques pour la santé ». Pour autant, l'augmentation marquée du nombre de cas en France associée à une gravité importante (en aigu et en chronique) pour un certain nombre d'entre eux inciterait à promouvoir un étiquetage plus dissuasif. À moyen ou long terme, le remplacement du protoxyde d'azote pour les contenants alimentaires destinés aux particuliers permettrait de proposer un gaz auxiliaire technologique qui ne serait pas à l'origine d'effets graves pour la santé dans le cadre d'un détournement d'usage.

## Conclusion

L'enquête actuellement menée par le ministère en charge de la santé afin de déterminer les mesures qui pourraient être mises en œuvre, au niveau national comme au niveau européen apportera des propositions d'options réglementaires nécessaires à l'encadrement de la vente de protoxyde d'azote aux consommateurs.

De plus, un renforcement de la communication auprès du jeune public, de façon appropriée selon la catégorie d'âge concernée, serait à mettre en œuvre. Tout indique que la population consommatrice de protoxyde d'azote rajeunit et les retours d'expérience sur le terrain confirment l'initiation par le milieu scolaire. Cette communication devra convaincre des dangers liés à l'inhalation de protoxyde d'azote, encore perçu à ce jour comme un gaz bénin dénué de toxicité.

POUR EN SAVOIR PLUS, VOUS POUVEZ CONSULTER:

[Protoxyde d'azote : étude des cas d'exposition rapportés aux Centres antipoison entre le 1er janvier 2017 et le 31 décembre 2019](#)

[Inhalation de protoxyde d'azote : l'Anses recommande d'améliorer la réglementation et de mieux informer des risques sanitaires potentiels](#)

**Chloé GREILLET et Cécilia SOLAL**

## Références bibliographiques

- [1] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). 2018. Comité technique des Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance- addictovigilance. Compte rendu de séance du 17 mai 2018. [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/ce8ce8158f1d0a7427961adc5d9bc54b.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ce8ce8158f1d0a7427961adc5d9bc54b.pdf)
- [2] Institut national de recherche et sécurité (INRS). 2018. Protoxyde d'azote. Fiche toxicologique n°267. [http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX\\_267](http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_267)