



La Lettre du CNPERT

Centre National de Prévention, d'Etudes et de Recherches sur les Toxicomanies

S'il faut être attentif à l'état de la planète que nous léguerons à nos enfants, il est majeur de nous préoccuper de l'état des enfants que nous lui léguerons

Lettre N°101

Président Pr. J.-P. Goullé

Editeur en chef Pr. J.-P. Tillement

Mars 2026

EDITORIAL

Nous avons publié, en début d'année, sur le blog la 100^e lettre du CNPERT. Elle appelle de nous, les éditeurs du blog, un bref rappel de tous les autres messages qui, en complément de la Lettre, ont apporté à nos lecteurs de précieuses informations, vérifiées, originales, lues souvent nulle part ailleurs, et qui ont complété l'essentiel de notre information. Nous remercions chaleureusement tous nos contributeurs qui font qu'aujourd'hui le blog est consulté largement au-delà de l'Hexagone. Nos lecteurs sont principalement francophones, européens, africains, québécois, et de quelques pays où reste une culture française. Plus récente est la percée américaine, en particulier dans différents centres de recherche industrielle. Il reste encore un long chemin à parcourir, mais la fréquentation du blog, la consultation de plusieurs messages par un même visiteur montrent que nous sommes lus régulièrement. Il faut, bien sûr, poursuivre ce qui a été l'aventure initiale, et, pour cela, s'en donner les moyens.

Le Président Jean Henri Costentin rappelait l'originalité de la création du CNPERT par Monsieur R. Yafil, cadre de l'industrie pharmaceutique, associé à la section locale du Lions Club (Fontainebleau), et qui a financé son démarrage et son existence avant de passer la main à des universitaires, en particulier au regretté R. Boulu. Le passage à l'Université a changé les choses. Il n'y a plus eu, alors, de financement externe ; le Président Costentin s'en explique par la crainte d'être suspectés de devenir dépendants de nos donateurs et d'être ainsi sous influence. Il est hautement improbable que nous puissions recevoir des dons du narcotrafic ! Et les

organismes officiels de lutte contre les drogues et les toxicomanies sont suffisamment nombreux pour absorber les maigres crédits qui leur sont affectés. Alors que faire si nous voulons grandir ? Les éditeurs du blog sont conscients qu'il n'est pas possible de faire plus et mieux avec notre budget actuel. La question se pose donc de savoir si le CNPERT, pour se développer, peut accepter des dons. La question est à poser à nos juristes : l'idéal serait une subvention d'Etat ; la conjoncture actuelle n'est guère favorable, mais, en attendant, peut-on revoir l'attitude initiale et recourir à des apports privés, en toute transparence avec une charte de réception et de fonctionnement ? Nous avons des arguments très forts pour cela. Nous avons atteint un âge avancé, mais nous avons été rejoints par plusieurs universitaires de talent, par des personnes déjà engagées dans la lutte que nous menons : tous et toutes ne demandent qu'à s'exprimer. Offrons-leur cette possibilité par des moyens de communication efficaces et modernes, en facilitant par eux la mise en place d'études de population, et par des actions d'éducation et d'information.

C'est le souhait que forment à leur tour, avec leur Président, les éditeurs du blog.

Guy Millant et Jean-Paul Tillement

TRIBUNE : publiée par le CNPERT dans Valeurs Actuelles du 17 au 23 décembre 2025, en réponse à une tribune de Louis Sarkozy, dans cette revue, prônant la dépénalisation de toutes les drogues :

Dépénalisation de l'usage des drogues : une erreur d'analyse, une faute de civilisation

L'erreur fondatrice : croire qu'on protège en relâchant

La dépénalisation de l'usage des drogues revient à défendre l'idée que l'on pourrait, en relâchant l'interdit, apaiser les usages et affaiblir le trafic. Cette croyance, séduisante en apparence, repose sur un contresens, car (a) elle nie la dynamique élémentaire des marchés : l'augmentation de la demande entraîne mécaniquement l'ajustement de l'offre, surtout quand elle est criminelle ; (b) elle méconnaît la fonction première de l'interdit : non pas punir, mais limiter ce qui déstructure l'individu et fragilise la société. Or, toutes les expériences étrangères le montrent : partout où l'on a dépénalisé ou légalisé, l'usage a augmenté, et le marché noir n'a jamais disparu.

Une drogue radicalement transformée : la réalité toxicologique que la politique ignore

Parler aujourd'hui de « drogue douce » est une faute médicale. Le cannabis actuel n'a plus rien à voir avec celui des années 1990 : sa concentration moyenne dans la résine a été multipliée par six : moins de 5% en 1993, 30% en 2022. Ceci augmente le risque de dépendance, de trouble psychiatrique, altère le système endocannabinoïde, c'est-à-dire le cœur de la régulation émotionnelle, de la motivation, du jugement et de l'impulsion. La dépénalisation de l'usage, dans ce contexte, revient à diminuer la vigilance collective au moment précis où la drogue n'a jamais été aussi puissante. C'est un pari inverse de la réalité : une politique plus permissive pour une drogue plus nocive.

Le grand mensonge politique : nulle part le marché noir ne disparaît

Le second argument des partisans de la dépénalisation est tout aussi illusoire : l'idée que le marché criminel s'assècherait dans un système « encadré ». Les données internationales montrent que c'est partout exactement l'inverse. Pourquoi ?

Parce que la logique criminelle ne disparaît pas devant l'État : elle contourne, s'adapte, se déplace vers des produits plus puissants ou/et moins chers. Même la légalisation n'est pas l'antidote du trafic : c'est son double. Loin d'être éradiqué, le marché noir continue d'exister, alimenté par une demande accrue et des segments que l'État se refuse à couvrir. Il faut le dire clairement : aucun pays au monde n'a supprimé son marché noir par la légalisation.

Le brouillage des normes : un effondrement symbolique qui précède l'effondrement sanitaire

Un interdit, dans une société, n'est jamais une simple contrainte. Il dessine une frontière, il dit ce qui construit et ce qui détruit. La dépénalisation brouille cette frontière. Là où l'interdit s'efface, la perception se modifie immédiatement. C'est la loi anthropologique la mieux documentée : la banalisation précède toujours la consommation. Aujourd'hui, près de deux tiers des jeunes considèrent le cannabis comme peu dangereux, encouragés par un climat culturel minimisant les risques, fait amplifié par les réseaux sociaux. Dépénaliser, c'est renforcer ce climat, transformer l'exception en habitude, en norme, en argument. Et dans cette transformation silencieuse, c'est la jeunesse qui paie le prix : décrochage scolaire multiplié par deux, fatigue du vouloir, effritement de la motivation, troubles anxieux et dépressifs accrus. Il est illusoire de croire que la levée d'un interdit peut protéger. Elle désoriente d'abord, puis elle expose.

Le coût humain et sociétal : un modèle qui s'impose, non qui se discute

La dépénalisation est souvent présentée comme une politique moderne, pragmatique, progressiste. Mais ce discours oublie volontairement le coût global : nulle part, les recettes fiscales ne compensent les coûts sanitaires, sociaux et sécuritaires. Le crime organisé, lui, ne disparaît pas. Il se déplace, migre vers d'autres drogues. Dépénaliser l'usage, c'est envoyer un signal contraire à la logique de santé publique : le soin précède le choix, non l'inverse. Et le soin, en addictologie, commence toujours par une réduction de l'usage puis son arrêt, jamais par son encouragement implicite.

Une erreur conceptuelle, politique, médicale, anthropologique et civilisatrice

La dépénalisation de l'usage des drogues, c'est une erreur conceptuelle, parce qu'elle sépare artificiellement l'usager du trafiquant, comme si l'un pouvait exister sans l'autre. C'est une erreur politique, parce qu'elle augmente la demande au moment même où la puissance des produits, toujours plus nombreux, atteint des sommets historiques. C'est une erreur anthropologique, parce qu'elle désarme une société de l'intérieur en affaiblissant ses repères symboliques. Et c'est, enfin, une erreur civilisatrice, car c'est un renoncement à la solidité de ses repères. Dépénaliser l'usage des drogues reviendrait précisément à ce renoncement-là. Il faut le dire avec netteté : ce n'est pas un progrès. C'est un abandon.

Estimation de la taille des marchés de drogues illicites en France (2020-2023)

L'Observatoire français des drogues et des tendances addictives (OFDT), en partenariat avec la Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives (MILDECA), a publié en décembre 2025 (1) un document consacré à l'évolution des marchés de drogues illicites en France métropolitaine, en volume et en valeur, entre 2010 et 2023. Les estimations reposent sur des hypothèses concernant les fréquences d'usage de drogues illicites, leurs modes d'utilisation, leurs quantités consommées et leurs modalités d'obtention ; l'impact d'éventuels traitements médicamenteux comme les traitements agonistes des opiacés est également pris en compte. L'analyse est faite à partir des réponses à des enquêtes épidémiologiques en population générale (adultes : « Baromètre santé » ; adolescents : « ESCAPAD »). En 2023, le marché français des drogues illicites (hors outre-Mer) est ainsi estimé à 6,8 milliards d'euros (*Mds* €) en moyenne, soit plus du triple par rapport à 2010.

Cannabis et Cocaïne :

Les transactions de cannabis et de cocaïne génèrent, à eux seuls, environ 90% du total du chiffre d'affaires de l'ensemble des drogues illicites. Le volume de cocaïne consommée, en tonnes (*t*), est nettement inférieur à celui du

cannabis, mais son marché est désormais le plus important en valeur. Sa consommation en 2023 est de 47,1 *t*, soit +214% comparée à celle de 2010 (15 *t*). Son chiffre d'affaires est de 3,1 *Mds* €, soit +245% comparé à celui de 2010 (0,90 *Mds* €). La consommation de cannabis en 2023 est, elle, de 397 *t*, soit +77% comparée à celle de 2010 (225 *t*) ; mais elle se stabilise (+ 3,4% *seulement depuis* 2017). Par contre, du fait de l'augmentation de son prix, la valeur de son marché est en nette hausse : 2,73 *Mds* €, soit +145% comparé à celui de 2010 (1,12 *Mds* €).

Autres drogues :

En 2023, leurs consommations sont également en augmentation, et, même si leurs chiffres d'affaires restent globalement très inférieurs à celui du cannabis et de la cocaïne, ils augmentent aussi pour toutes, sauf pour l'héroïne. Amphétamines : chiffre d'affaires 0,07 *Mds* € (+ 470% *depuis* 2010) pour une consommation de 5,6 *t* (+600 %). Héroïne : chiffre d'affaires 0,23 *Mds* € (-13% *depuis* 2017) pour une consommation de 8,2 *t* (+ 23%). Crack (*drogue cuisinée à partir de la cocaïne*) : chiffre d'affaires 0,31 *Mds* € (+ 44% *depuis* 2017) pour une consommation de 4,7 *t* (+ 42%). Ecstasy/MDMA : chiffre d'affaires 0,31 *Mds* € (+637% *depuis* 2010) pour une consommation de 65,6 millions de comprimés (+ 481%).

Intérêt et limites :

L'enquête portant sur le marché de drogues « illicites », les analyses statistiques butent sur quelques difficultés : il y a implicitement du flou concernant l'usage réel, les prix locaux et la diversité galénique des produits utilisés. Les résultats chiffrés donnés dans ce rapport ont donc tous une certaine marge d'incertitude, bien spécifiée par les auteurs. Cependant, la méthodologie adaptée mise en œuvre illustre clairement des tendances dynamiques très différentes selon les substances : stabilisation du cannabis, envolée de la cocaïne, progression rapide du crack, regain de l'héroïne et croissance des consommations d'ecstasy/MDMA. La progression du chiffre d'affaires des drogues ne reflète pas, elle, uniquement une hausse des volumes consommés. Ces tendances sont influencées à la fois par l'évolution des prix et de la pureté des drogues, par la diversification des pratiques de consommation et des contextes

d'usage locaux, mais aussi par l'intensification des flux internationaux, la structuration des circuits de distribution et les stratégies commerciales des trafiquants. L'OFDT et la MILDECA, dans un communiqué à ce sujet (2), insistent sur le fait que ces connaissances doivent à nouveau être approfondies et qu'il est nécessaire de renforcer l'action publique. Ils rappellent l'existence du programme de recherche « PIRALAD » (Programme interministériel de recherches appliquées à la lutte anti-drogues), lancé en 2022 ; piloté par la MILDECA, il réunit les acteurs de la lutte contre le trafic de stupéfiants (*Police Nationale, Gendarmerie Nationale, Ministère de la Justice, Direction Générale des Douanes et des Droits Indirects*).

Dr Joëlle Guilhot

Références

1. Ben Lakhdar C., Massin S. Taille des marchés des drogues illicites en France (2020-2023). Observatoire français des drogues et des tendances addictives (OFDT) ; Notes, décembre 2025.
2. Communiqué de presse : Estimation de l'évolution des marchés des drogues illicites en France en volume et en valeur. OFDT, 8 décembre 2025.

Les nitazènes en France : des opioïdes de synthèse sur- ou sous-notifiés ?

On en retrouve traces occasionnellement ... les nitazènes. Ces nouvelles molécules de synthèse qui font peur ... Membres de la famille des nouveaux opioïdes de synthèse (*novel synthetic opioids* ou NSO en anglais), les nitazènes sont des dérivés benzimidazole qui n'ont rien de nouveau. Certaines molécules ont été synthétisées, il y a plus de 50 ans, comme alternative à la morphine avec des propriétés analgésiantes plus marquées. Les nitazènes se lient sur le récepteur *mu* des opiacés avec une très forte affinité. Ils n'ont jamais été commercialisés. Trop puissants, ils provoquaient des dépressions respiratoires potentiellement létales. En effet, les nitazènes sont considérés comme aussi puissants que les dérivés du fentanyl, et bien plus puissants que la morphine (1-3). Ainsi, des alertes et des cas de décès ont été rapportés aux Etats Unis, en Australie, en Europe (3-6) jusqu'en France où les services d'addictovigilance signalaient, en 2024, leur présence en France métropolitaine et dans les territoires ultra-marins

(7). La première observation a été faite à Montpellier (8), suivie par une série de décès à Mayotte et à la Réunion (9).

Sur le marché, on retrouve les nitazènes sous forme de comprimés, de poudre (généralement blanche, mais pouvant être jaune quand produite en Chine), de cristaux et enfin de solution liquide. Certains dérivés (protonitazène, isotonitazène, étonitazène ...) peuvent s'acheter sur Internet avec la dénomination « produit pour la recherche ». La confusion avec des opioïdes standards est facile ; le protonitazène ne présente pas, au goût, l'amertume classique des opioïdes. Dans la rue, les nitazènes peuvent être présents dans les poudres d'héroïne ou de fentanyl, une très faible quantité (qui échappe au 'testing') renforçant l'effet dépresseur. Ont été récemment retrouvés, en banlieue parisienne, des comprimés d'oxycodone contaminé par du métonitazène et du protonitazène, dont le dosage pouvait s'avérer mortel avec un seul comprimé (10).

Si ce n'est l'obtention des standards de référence, l'analyse toxicologique des nitazènes dans des prélèvements biologiques tels que le sang, les urines ou les cheveux n'est pas compliquée, dès lors que des méthodes ultra-sensibles sont mises en œuvre (11). L'OH-nitazène semble être un métabolite commun à toutes ces molécules et pourrait donc servir comme marqueur spécifique de cette famille (12). A ce jour, la détection des nitazènes sur le territoire français semble encore anecdotique (13), mais la puissance de l'effet dépresseur sur le système nerveux central de ces molécules en fait des produits à fort tropisme médico-légal.

Pr Pascal Kintz

Références

1. Di Trana A, Pichini S, Pacifici R, et al. Synthetic benzimidazole opioids: the emerging challenge for European drug users. *Front Psychiatry* 2022; 13: 858234.
2. Edinoff AN, Martinez Garza D, Vining SP, et al. New synthetic opioids: clinical considerations and dangers. *Pain Ther* 2023; 12: 399-421.
3. Schumann JL, Syrjanen R, Alford K, et al. Intoxications in an Australian emergency department involving "nitazene" benzylbenzimidazole synthetic opioids (etodesnitazene, butonitazene and protonitazene). *J Anal Toxicol* 2023; 47: e6-e9.
4. <https://www.cfsre.org/nps-discovery/public-alerts/new-nitazene-analogue-n-pyrrolidino-protonitazene-impacting->

[drug-markets-in-north-america-and-europe](#), consulté le 24 novembre 2025.

5. https://www.emcdda.europa.eu/publications/initial-reports/isotonitazene_en, consulté le 24 novembre 2025

6. Mueller F, Bogdal C, Pfeiffer B, et al. Isotonitazene: fatal intoxication in three cases involving this unreported novel psychoactive substance in Switzerland. *Forensic Sci Int* 2021; 320: 110686.

7. <https://addictovigilance.fr/rapports/communiquer-circulation-des-nitazenes-nouveaux-opioides-de-synthese-et-risque-pour-les-usagers/> consulté le 24 novembre 2025.

8. Bendjilali-Sabiani JJ, Levin T, Constans C, et al. Exploration toxicologique du premier décès par isotonitazène en France métropolitaine. *Toxicol Anal Clin* 2024; 36 (Suppl 1): S22-S23.

9. Maruejols C, Ameline A, Gheddar L, et al. First evidence in an oversea French department of the deadly risk of protonitazene use: about 5 post mortem cases. *Int J Legal Med* 2025; 139: 87-93.

10. Dugues P, Rabai A, Chenorhokian S, et al. Emergence of counterfeit oxycodone tablets containing nitazenes in France: first national alert and analytical characterization. *Toxicol Anal Clin* 2025; 37: 529-539.

11. Kintz P, Ameline A, Gheddar L, et al Testing for protonitazene in human hair using LC-MS/MS. *J Anal Toxicol* 2024; 48: 630-635.

12. Ameline A, Gheddar L, Pichini S, et al. In vitro characterization of protonitazene metabolites, using human liver microsomes, and first application to two urines collected from death cases. *Clin Chim Acta* 2024; 561: 119764.

13. Magny R, Schiestel T, M'Rad A, et al. Comparison of the metabolic profiles associated with protonitazene and protonitazepyne in two severe poisonings. *Metabolites* 2025; 15: 371.

E-cigarette ou pas ?

Alerte rouge sur la cigarette électronique en ce début 2026 ! Mais est-ce bien raisonnable ? Les titres inquiétants se multiplient dans la presse après la publication d'un rapport de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) relatif à l'évaluation des risques sanitaires liés aux produits du vapotage (1). Pourtant, le tableau comparatif ci-dessous montre que les effets sanitaires néfastes du tabac sont tous avérés (c'est même le seul « produit de consommation courante » qui tue au moins la moitié de ses fidèles consommateurs). Pour la cigarette électronique, n'existe qu'une liste de quatre effets « possibles » ou (théoriques ?) et un « probable » (donc plus étayé), aucun n'étant avéré avec le recul actuel.

Tableau 1: Tableau récapitulatif des poids de preuves pour le vapotage, en comparaison avec le tabac fumé.

Effets sanitaires néfastes	Poids des preuves pour les émissions de cigarette électronique	Poids des preuves pour la fumée de tabac
Effets cardiovasculaires – Population générale	Probable	Avéré
Effets respiratoires – Population générale	Possible	Avéré
Effets cancérogènes – Population générale	Possible	Avéré
Effets cardiovasculaires chez la descendance de la femme enceinte	Possible	Avéré
Effets respiratoires chez la descendance de la femme enceinte	Possible	Avéré

De plus, la modélisation comparée d'expositions à six aldéhydes montre que le vapotage réduit fortement ces expositions, de 80 à près de 100%. Cette étude, avec 683 pages d'annexes, est en tous points remarquable mais ses modalités de communication étaient plus destinées à des experts qu'à un public peu averti. Alarmistes, les titres des médias ont malheureusement dû effrayer bien des fumeurs et fumeuses alors même que **ce rapport accepte la vapoteuse comme instrument de réduction des risques et va plus loin encore en indiquant même, pour la première fois, qu'une attention particulière doit être portée à la femme fumeuse enceinte ou ayant un projet de grossesse. « Il convient de privilégier l'arrêt complet de la cigarette fumée avec un accompagnement par un professionnel de santé et des traitements de substitution nicotinique, sans utiliser la cigarette électronique. Si elle n'y parvient pas, la cigarette électronique peut être envisagée comme une alternative pour un arrêt complet de la cigarette fumée, dans le cadre d'une réduction des risques »**. Toutefois, les risques du vapotage sur la descendance existent, même s'ils sont bien moindres que ceux du tabac fumé. Ce dernier point est à mettre en parallèle avec l'avis de l'Académie « CO, tabac, femme enceinte (2) ». Voilà donc un rapport important, même si l'on peut regretter son impact négatif à cause d'une communication maladroite.

Dès 2023, une revue Cochrane établit que **la vapoteuse avec nicotine est la meilleure méthode de substitution nicotinique pour l'arrêt du tabac en doublant les chances de succès sans effets négatifs sérieux** [confirmée en 2025 (3)]. En 2025, la Société Francophone de Tabacologie (SFT) a organisé en son sein une

réunion de consensus sur la place de la cigarette électronique dans l'arrêt du tabac (4), et aboutit aux mêmes conclusions. Donc, à l'évidence (mais qui pouvait en douter ?), la vapoteuse est (nettement ?) moins dangereuse que la cigarette. C'était déjà la position de l'Académie de Médecine en 2015 (5). La vapoteuse est même la méthode la plus efficace pour s'en débarrasser.

Alors, où est le problème ? « Les jeunes ! vous dis-je ». Dès 2015, la question était posée et la réponse était la réglementation des produits, l'interdiction de vente aux mineurs et de publicité pour un produit uniquement destiné aux fumeurs. Ne risque-t-on pas de faciliter le mésusage d'un produit addictif par les jeunes. Il ne fait aucun doute que la vaporette puisse être une porte d'entrée vers l'addiction, mais elle le fait près de 2 fois moins bien que la cigarette. Sur 24 111 adolescents français de 17 à 18,5 ans, la vaporette réduit le risque de transition au tabagisme quotidien d'environ 40% (6). On constate même un effondrement du tabagisme chez les jeunes Français de 16 ans (3%) et ce, malgré les efforts désespérés de l'industrie du tabac qui a mis sur le marché des produits qui leur étaient destinés (puffs, sachets de nicotine), heureusement interdits depuis 2025. Pour les deux sexes confondus, l'OMS constate, entre 2000 et 2025, une chute mondiale de la prévalence du tabagisme de 60% pour les plus de 15 ans et de 40% pour les 15-24 ans (7).

Essayons de faire simple :

La meilleure cigarette est celle que l'on ne fume pas.

La cigarette tue la moitié de ses fidèles consommateurs.

La vapoteuse est moins nocive et, même si elle n'est pas inoffensive, elle est le substitut nicotinique le plus efficace pour arrêter de fumer.

Pr Gérard Dubois

Références

1. Anses. Évaluation des risques sanitaires liés aux produits du vapotage. Rapport d'expertise collective (saisine 2023-AUTO-0023). Anses 2025; Maisons-Alfort, 34p.
2. Dubois G, Tillement JP, Bertrand D. Avis. Monoxyde de carbone, tabac et femme enceinte. *Bull Acad Ntle Med* 2025; 209: 663-665.
3. Lindson N, Butler AR, McRobbie H, *et al.* Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2025; 11: CD010216.

4. Lüthi E, Velarde Crézé, C, Lebon L. *et al.* Electronic cigarette for smoking cessation: a fast-track Delphi consensus of French-speaking experts. *Arch Public Health* 2025; 83: 260.

5. Dubois G, Goullé JP, Costentin J. La cigarette électronique permet-elle de sortir la société du tabac ? *Bull Acad Ntle Med* 2015, 199: 363-369.

6. Legleye S, Aubin HJ, Falissard B, *et al.* Experimenting first with e-cigarettes versus first with cigarettes and transition to daily cigarette use among adolescents: the crucial effect of age at first experiment. *Addiction* 2021; 116: 1521-1531.

7. WHO global report on trends in prevalence of tobacco use 2000-2024 and projections 2025-2030. 6/10/2025.

Protoxyde d'azote (N₂O) : alerte sur les risques sanitaires liés aux usages détournés – Communiqué de l'Académie nationale de Pharmacie (9-01-2026)

L'Académie nationale de Pharmacie alerte sur **l'augmentation des usages détournés du protoxyde d'azote (N₂O)**, observée depuis plusieurs années, en particulier chez les adolescents et les jeunes adultes, et ce malgré **l'interdiction de la vente aux mineurs instaurée en 2021**. La disponibilité du produit sous forme de cartouches alimentaires, son faible coût et sa diffusion *via* des circuits non spécialisés, notamment en ligne, favorisent ces pratiques.

Le protoxyde d'azote est **un gaz** dont les usages sont strictement encadrés. Il s'agit à la fois :

-**d'un médicament**, administré par inhalation comme adjuvant de l'anesthésie et de l'algésie, et inscrit sur la liste 1 des substances vénéneuses depuis 2021,

-et **d'un additif alimentaire (E942)** utilisé comme gaz propulseur.

Toute utilisation en dehors de ces cadres expose à des risques sanitaires bien documentés. Les données de surveillance montrent une **augmentation des intoxications, des atteintes neurologiques et des accidents de la route**, parfois **mortels**, impliquant des consommateurs de N₂O. La banalisation de ces usages est entretenue par la perception erronée d'un produit « festif » ou supposé « sans danger ». Sur le plan toxicologique, le protoxyde d'azote entraîne principalement une **inactivation fonctionnelle de la vitamine B12**, responsable **d'atteintes neurologiques** centrales et périphériques parfois irréversibles, ainsi que de **troubles**

psychiatriques pouvant survenir indépendamment d'une carence biologique marquée. Des anomalies d'imagerie cérébrale fonctionnelle ont également été décrites. D'autres complications incluent des **anomalies hématologiques**, des **événements thrombo-emboliques**, des **épisodes d'hypoxie aiguë** pouvant être fatals et une dépendance psychologique. **Aucun seuil d'innocuité n'a été identifié pour un usage récréatif.** La consommation de N₂O expose par ailleurs les femmes en âge de procréer à des risques tératogènes et fœtotoxiques liés à des perturbations de la synthèse de l'ADN. Enfin, le protoxyde d'azote est un puissant gaz à effet de serre contribuant au réchauffement climatique et à l'appauvrissement de la couche d'ozone.

L'Académie nationale de Pharmacie salue le durcissement récent du cadre juridique français avec l'adoption de la proposition de loi du 29 janvier 2025 (T.A. n° 37), restreignant la vente de protoxyde d'azote aux seuls professionnels dûment identifiés. Considérant que les usages détournés du protoxyde d'azote constituent un problème de santé publique, **l'Académie recommande**, dans l'attente de la mise en application complète du nouveau cadre législatif :

- une **information claire, rigoureuse et homogène sur les risques sanitaires associés aux usages détournés du protoxyde d'azote**, en particulier à destination des publics jeunes ;
- **l'abandon de toute terminologie banalisante, notamment l'expression « gaz hilarant »**, dans les supports institutionnels, éducatifs et médiatiques ;
- l'intégration explicite du protoxyde d'azote dans les **actions de prévention relatives aux conduites addictives et aux usages détournés de substances à visée non médicale** ;
- **le repérage précoce des consommations répétées ou intensives** et l'orientation vers une évaluation médicale adaptée ;
- **la sensibilisation des professionnels de santé, et en particulier des pharmaciens**, aux manifestations cliniques évocatrices d'une exposition chronique ou excessive ;
- l'encouragement de **recherches analytiques, métabolomiques, transcriptomiques ou portant**

sur des biomarqueurs afin de mieux objectiver l'exposition au protoxyde d'azote.

Protoxyde d'azote non médical : de l'alerte sanitaire d'addictovigilance à la construction collective du savoir

Le protoxyde d'azote (N₂O) occupe une place singulière dans l'histoire des substances psychoactives. Découvert en 1776 par Joseph Priestley, il est rapidement expérimenté par Humphry Davy, qui en décrit dès 1800 les effets euphorisants et hilarants, conduisant alors à un usage festif dans les foires. En 1844, le dentiste américain Horace Wells observe qu'un sujet, ayant reçu du N₂O, ne ressent pas la douleur après une chute à la suite de l'utilisation de N₂O lors d'une démonstration publique. Cette découverte ouvre la voie à son usage médical. Dès cette époque, le produit se distingue par trois caractéristiques majeures : la recherche d'euphorie, des propriétés analgésiques et des risques liés à l'altération de la vigilance.

De l'histoire à l'alerte sanitaire : naissance du signal d'addictovigilance

Cette ambivalence historique, entre usage thérapeutique et détourné, éclaire les difficultés contemporaines de surveillance. Longtemps considéré comme peu dangereux, en raison de son ancienneté et de son usage médical encadré, le N₂O n'avait suscité que peu d'alertes. Ce sont les premières observations issues du dispositif national d'addictovigilance - dispositif spécifique de surveillance coordonné par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) - qui ont progressivement mis en lumière les usages détournés des cartouches pour siphon à crème Chantilly (usage non médical de N₂O commercialisé comme additif alimentaire), associés à des effets cliniques parfois sévères (malaises, neuropathies périphériques). Ces signalements ont conduit l'association des centres d'addictovigilance à lancer, dès 2019, l'alerte par la publication d'un bulletin et d'un communiqué, relayés ensuite par les autorités sanitaires (DGS, ANSM, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail - Anses-).

Amplification et complexification du signal

À mesure que les signalements se multiplient, le signal « addictovigilance » s'amplifie et se complexifie. L'augmentation du nombre de cas rapportés (plus de 2000) s'accompagne d'une diversification des profils d'utilisateurs, des modes de consommation et des complications cliniques. La majorité des consommateurs sont de jeunes adultes, autour de 22 ans. Les modes de consommation ont évolué : les bouteilles de grande capacité (bonbonnes) remplacent progressivement les petites cartouches, et des usages plus réguliers voire quotidiens apparaissent, souvent sans association à d'autres substances. Parallèlement, le contexte d'usage change. Initialement festif, il tend aujourd'hui vers des usages « non récréatifs » : consommation solitaire ou automédication dans des situations de grande vulnérabilité sociale ou encore marquées par une perte de contrôle, évocatrice de troubles de l'usage de substances.

Les conséquences sanitaires sont désormais bien documentées. Les troubles liés à l'usage, incluant dépendance et addiction, sont les plus fréquents. Des atteintes neurologiques - neuropathies, atteintes médullaires -, des complications psychiatriques (notamment des manifestations psychotiques) et vasculaires (phlébites, embolies pulmonaires, thromboses veineuses cérébrales), chez de jeunes sujets sans facteur de risque connu, complètent le tableau.

Les zones grises : limites du suivi et approche collaborative

Certaines situations restent encore mal connues et détaillées : accidents graves, agressions ou décès liés au N₂O, dans un contexte de surcroît de forte médiatisation et d'impact sociétal. Si les effets du N₂O sur la vigilance, les fonctions attentionnelles et cognitives, sont connus de longue date par des études expérimentales, l'établissement d'un lien de causalité entre sa consommation et ces événements demeure complexe, notamment en raison des propriétés physico-chimiques du gaz, qui rendent sa détection délicate lors des investigations post-événementielles. Étudier ces cas nécessite une approche collaborative entre biologistes, toxicologues, médecins légistes et addictovigilants, ainsi que nous le faisons pour d'autres dispositifs de surveillance, comme, par exemple, celui des Des Décès en Relation avec

l'Abus de Médicaments Et de Substances (DRAMÉS). Ainsi, une étude collaborative associant réseau français d'Addictovigilance, Société Française de Toxicologie Analytique (SFTA), Société Française de Médecine Légale et Expertises Médicales (SFMLEM), Compagnie Nationale des Biologistes et Analystes Experts (CNBAE) a été menée. Cette première étude rétrospective, descriptive et sans équivalent en France, avait pour objectif de déterminer si les experts analystes étaient confrontés à des situations impliquant le N₂O, et d'identifier les éléments permettant de l'impliquer dans des contextes précis. L'étude a porté sur 27 cas, survenus entre 2018 et 2023, impliquant des victimes ou responsables dans des accidents, agressions ou décès non accidentels. La moitié des cas concernaient l'accidentologie et l'autre moitié d'autres situations, dont les agressions sexuelles. Les éléments permettant d'impliquer le N₂O étaient souvent la présence de cartouches, bouteilles ou ballons, ou les déclarations des sujets ou de leur entourage. Sur 16 cas où le N₂O a été recherché dans le sang, les tissus ou l'air pulmonaire, il a été détecté dans 6 situations, dont 4 fois dans le sang périphérique. Cette étude montre que le N₂O est impliqué dans des accidents de la route, des agressions sexuelles, des intoxications et des décès, dont certains suicides. Ces cas sont déclarés uniquement à partir de 2020 et sont en augmentation. La détection du N₂O est possible dans les liquides et tissus biologiques, mais la sensibilité des analyses dépend du délai de prélèvement et de leur qualité, ce qui rend le contrôle complexe.

Conclusion : une approche pharmacologique, sociale et collaborative

L'Organisation mondiale de la santé définit la pharmacologie clinique comme l'étude des effets des substances chez l'être humain. La pharmacologie sociale élargit cette approche, en considérant les interactions entre substances, usages et société. Le N₂O illustre parfaitement cette double lecture : près de deux siècles après sa découverte, ses usages non médicaux se poursuivent, mais à une échelle et avec des risques beaucoup plus larges. Cela constitue un défi majeur pour la surveillance, la compréhension des dangers et la mise en place de mesures de prévention, défi nécessitant plus que jamais de

poursuivre et d'amplifier nos collaborations sur ce sujet préoccupant de santé publique.

Pr Caroline Victorri-Vigneau, Pr Joëlle Micallef (*Présidente de l'association Française des Centres d'Addictovigilance, responsable du suivi d'addictovigilance du N₂O*).

Mme Cécile Moreau (*Laboratoire Lat Lumtox*).

Pr Pauline Saint-Martin [*Présidente de la Société Française de Médecine Légale et Expertises Médicales (SFMLEM)*].

Pr Anne-Laure Pelissier [*Présidente du conseil scientifique de la Société Française de Toxicologie Analytique (SFTA)*].

Dr Islam Amine Larabi [*Président de la Société Française de Toxicologie Analytique (SFTA)*].

Dr Jean-Michel Gaulier [*Président de la Compagnie Nationale des Biologistes et Analystes Experts (CNBAE)*].

Relevé des intoxications au protoxyde d'azote chez les mineurs par les centres antipoison français entre 2019 et 2023

Ce sont 990 expositions volontaires au protoxyde d'azote (N₂O) qui ont été recensées entre 2019 et 2023 (1). Il convient de préciser que, depuis le 1^{er} juin 2021, la vente du N₂O est interdite aux mineurs afin de lutter contre l'usage détourné qui en est fait. Chez ces 990 sujets, l'âge médian était de 21 ans avec 30% de prédominance masculine. Le nombre de mineurs était de 185, soit 17,2% des cas.

Pour évaluer la sévérité de l'exposition, le « *poison severity score* » (PSS) a été utilisé, selon l'échelle usuelle : PSS = 0 - gravité nulle, PSS = 1 - gravité faible, PSS = 2 - gravité modérée, PSS = 3 - gravité sévère et PSS = 4 - décès. Le PSS était à 0 dans 2% des cas, à 1 dans 49% des cas, à 2 dans 40% des cas et à 3 dans 9% des cas. Aucun décès n'a été rapporté. Les auteurs constatent une augmentation du nombre de cas, au cours de cette période, chez les majeurs et chez les mineurs (respectivement $p < 0,0001$ et $p < 0,001$), augmentation qui n'était pas retrouvée après la loi du 1^{er} juin 2021 (respectivement $p = 0,50$ et $p = 0,76$). Si la proportion de mineurs était moins importante après la promulgation de la loi (15,9% *versus* 19,6%), cette différence n'était pas statistiquement significative ($p = 0,17$).

Chez les mineurs, il n'était pas constaté de différence d'âge médian avant ou après l'interdiction (16,3 ans *versus* 16,1 ans, $p = 0,32$) ou le PSS (1 *versus* 1, $p = 0,07$). La proportion de filles était significativement plus élevée chez les mineurs après la loi ($p = 0,01$), mais pas chez les majeurs ($p = 0,59$). On ne notait aucune différence de gravité en fonction du sexe. Cette gravité était modérée ou sévère dans 49% des intoxications, avec des troubles neurologiques décrits chez 91 mineurs, notamment des paresthésies (34% des observations avec 63 mentions), un déficit moteur (17% des cas avec 32 mentions), une myélopathie (6% des expositions avec 11 mentions) et des convulsions (2% des intoxications avec 3 mentions).

Les auteurs concluent que, malgré l'augmentation du nombre de cas rapportés aux centres antipoison, la loi du 1^{er} juin 2021 pourrait avoir eu un impact positif sur l'usage détourné du N₂O par les mineurs, avec une inflexion de l'augmentation après cette date. Ils mentionnent que cet effet pourrait également être lié à une meilleure connaissance de la toxicité de la molécule par les primo-intervenants, limitant le nombre d'appels et induisant ainsi un biais possible dans l'étude.

Pr Jean-Pierre Goullé

Référence

Chevallier C, Evrard M, Pouget AM, et al. Intoxications par le protoxyde d'azote non médical chez les mineurs : analyses des données des centres antipoison français entre 2019 et 2023. *Toxicol Anal Clin* 2024 ; 36 (Suppl) : S72.

Protoxyde d'azote : rire éphémère, séquelles durables

Le protoxyde d'azote (N₂O), découvert pour ses propriétés anesthésiques et antalgiques il y a près de deux siècles, est aujourd'hui au centre d'une problématique de santé publique majeure. Longtemps réservé aux blocs opératoires et à certains gestes médicaux, ce gaz a progressivement été détourné de ses usages initiaux pour devenir une substance de mésusage, particulièrement chez les adolescents et les jeunes adultes. En France comme dans de nombreux pays industrialisés, ce phénomène a pris une ampleur alarmante, avec une augmentation continue des intoxications rapportées par les centres antipoison et les services hospitaliers depuis la fin des années

2010 (1-3). Ce mésusage est largement favorisé par la disponibilité de bonbonnes de grande capacité, initialement destinées à l'industrie alimentaire, permettant des consommations massives et répétées. L'apparition récente de nouveaux modes de consommation, notamment l'usage de « tanks », a profondément modifié les profils cliniques observés, en augmentant à la fois les doses inhalées et la fréquence des expositions. Les données françaises de toxicovigilance indiquent que le N₂O est désormais l'une des substances psychoactives les plus consommées dans les milieux festifs et étudiants (4,5). Entre 2019 et 2023, près d'un millier d'intoxications ont été recensées par les centres antipoison, dont une proportion significative chez des mineurs. Ce phénomène dépasse largement le cadre national. Des séries récentes rapportent des atteintes neurologiques sévères en Chine, au Royaume-Uni et en Europe du Nord, où le N₂O est devenu l'une des substances les plus consommées chez les jeunes adultes, juste après le cannabis (6,7). Malgré l'interdiction de vente aux mineurs instaurée en France en 2021, la diffusion de ce produit reste difficile à contrôler, notamment du fait de sa légalité industrielle et de sa banalisation sur les réseaux sociaux, où il est souvent présenté comme une substance anodine.

Sur le plan médical, les atteintes du système nerveux demeurent les complications les plus fréquemment rapportées. Les polyneuropathies sensitivo-motrices et les myélopathies cervicales constituent les tableaux cliniques dominants. Les polyneuropathies sont le plus souvent axonales, parfois démyélinisantes, responsables de paresthésies distales, de troubles de la marche, d'une faiblesse musculaire et d'une ataxie proprioceptive (8). Les formes sévères, associées à une perte axonale marquée, sont généralement corrélées à une consommation prolongée et massive. Les myélopathies cervicales s'expriment, quant à elles, par des troubles proprioceptifs responsables d'une instabilité posturale et de difficultés à la marche. L'imagerie par résonance magnétique met classiquement en évidence des hypersignaux bilatéraux des cordons postérieurs en séquence T2, dessinant un aspect en « V inversé », considéré comme hautement évocateur de ces atteintes (9,10). Ces atteintes périphériques et centrales peuvent coexister chez un même patient,

complicant le tableau clinique et retardant parfois le diagnostic.

La physiopathologie repose principalement sur l'inactivation fonctionnelle de la vitamine B12 induite par le N₂O. Cette inhibition entraîne une hyperhomocystéinémie et une diminution de la méthionine, indispensable à la synthèse et à l'entretien de la myéline. Il en résulte des lésions neurologiques parfois sévères, dont la récupération peut être incomplète lorsque le diagnostic est tardif, malgré l'arrêt de l'exposition et la supplémentation en cobalamine.

Plus récemment, de nouveaux tableaux cliniques ont été décrits, marqués par des manifestations neuropsychiatriques traduisant une souffrance cérébrale. Hallucinations visuelles ou auditives, états délirants, agitation, troubles de l'humeur et modifications de la personnalité ont été rapportés, parfois en l'absence de carence sévère en vitamine B12 (11-13). Les explorations fonctionnelles cérébrales ont mis en évidence, chez certains patients, des hypoperfusions frontales et temporales. Ces observations suggèrent l'intervention de mécanismes complémentaires, notamment un antagonisme à l'égard des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) et un stress oxydatif lié à la production accrue d'oxyde nitrique. Les complications liées au N₂O ne se limitent toutefois pas au système nerveux. Sur le plan cardiovasculaire, l'hyperhomocystéinémie constitue un facteur pro-thrombotique reconnu, exposant à des thromboses veineuses profondes, des embolies pulmonaires et des accidents vasculaires cérébraux (14). Des séries récentes confirment la réalité de ce risque chez des sujets jeunes, parfois sans facteur de risque vasculaire associé. Les atteintes pulmonaires, bien que moins spécifiques, incluent des épisodes d'hypoxie aiguë pouvant être responsables de décès, en particulier lors de consommations massives dans des espaces confinés. Les brûlures par décompression rapide des bonbonnes ajoutent une dimension traumatique à ces intoxications. Des complications hématologiques, telles que des anémies macrocytaires et des cytopénies, ont également été décrites. La question du dépistage reste aujourd'hui un enjeu majeur. À ce jour, il n'existe pas de test de dépistage simple, rapide et opérationnel en pratique courante. Le diagnostic repose essentiellement sur l'interrogatoire, les

dosages indirects (homocystéine, acide méthylmalonique) et le contexte clinique. Toutefois, des travaux récents ont décrit des méthodes analytiques permettant la détection directe du N₂O, ainsi que des approches expérimentales de mesure dans l'air expiré, ouvrant la voie à de futurs outils de confirmation toxicologique (15, 16). Ces avancées restent encore confinées au champ de la recherche ou de la toxicologie spécialisée.

Enfin, les conséquences psycho-sociales de la consommation de N₂O sont majeures. L'effet euphorisant rapide, associé à une courte durée d'action, favorise des usages répétés et des comportements addictifs, particulièrement chez les jeunes. Bien que l'on ne parle pas de dépendance physique au sens strict, la dépendance psychologique est bien documentée. Des cas de décès par asphyxie ou de comportements à risque extrême ont été rapportés, illustrant la gravité potentielle de ce mésusage. L'ensemble de ces observations souligne l'urgence d'une prise en charge globale et multidisciplinaire des intoxications au N₂O. Une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques, associée à des stratégies de prévention, de régulation et de sensibilisation, est indispensable pour contenir l'impact de cette crise émergente de santé publique.

Dr Alexis Demas

Références

1. Guerlais M, Aquizerate A, Lionnet A, et al. Nitrous oxide: a unique official French addictovigilance national survey. *Front Public Health* 2023; 11: 1167746.
2. De Haro L, Chataigner D, Jouglard J. Intoxications au protoxyde d'azote : données nationales des centres antipoison. Rapport toxicovigilance français. Centres antipoison, France; 2017.
3. Deheul S, Tard C, Douillard C, et al. Usage récréatif du protoxyde d'azote : méfaits et mise en garde. *La Presse Médicale Formation*. 2021; 2: 567–573.
4. Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses). Protoxyde d'azote. Rapport d'étude de toxicovigilance : Étude des cas rapportés aux Centres antipoison entre le 1.1.2017 et le 31.12.2019 (p. 1-40). Juin 2020.
5. Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses). Usage détourné du protoxyde d'azote : actualisation 2021. Rapport 2022.
6. Xiang Y, Li L, Ma X, et al. Recreational nitrous oxide abuse: prevalence, neurotoxicity, and treatment. *Neurotox Res* 2021; 39: 975–985.

7. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Recreational use of nitrous oxide: a growing concern for Europe. Luxembourg: Publications Office of the European Union 2022.
8. Yuan JL, Wang SK, Jiang T, et al. Nitrous oxide induced subacute combined degeneration with longitudinally extensive myelopathy with inverted V-sign on spinal MRI: a case report and literature review. *BMC Neurol* 2017; 17: 222.
9. Vitte T, Castrioto A, Schmitt E, et al. Subacute cognitive impairment in B12 vitamin-deficiency neuromyelopathy secondary to nitrous oxide abuse. *Neurol Sci* 2023; 44: 3341–3343.
10. Shen Q, Lu H, Wang H. et al. Acute cognitive disorder as the initial manifestation of nitrous oxide abusing: a case report. *Neurol Sci* 2021; 42: 755–761.
11. Paulus MC, Wijnhoven AM, Maessen GC et al. Does vitamin B12 deficiency explain psychiatric symptoms in recreational nitrous oxide users? A narrative review. *Clin Toxicol (Phila)* 2021; 59: 947–955.
12. Farmer J, Romain K, Ibrahim M, et al. The neuropsychiatric effects of nitrous oxide and low vitamin B12. *BJ Psych Adv* 2022; 28: 216–225.
13. Wang L, Yin L, Wang Q, et al. SPECT findings on neuropsychiatric symptoms caused by nitrous oxide abuse. *Front Psychiatry* 2022; 13: 980516.
14. Er C, Breen K, Cohen AT. Nitrous oxide misuse: a clue not to be missed in young patients with venous thromboembolism. *Clin Med (Lond)* 2023; 23: 170–172.
15. Lucas A, Noyce AJ, Gernez E, et al. Nitrous oxide abuse direct measurement for diagnosis and follow-up: update on kinetics and impact on metabolic pathways. *Clin Chem Lab Med* 2024; 62: 2356-2372.
16. Jiménez DD, Vinckenbosch F, Busink J, et al. Ex vivo detection of recreational consumed nitrous oxide in exhaled breath. *Sci Rep* 2025; 15: 2901.

Inscrivez-vous au blog du CNPERT

« drogaddiction.com ».

Vous serez avisés des tout nouveaux messages que nous y introduisons, pour votre information sur les drogues et les toxicomanies.