





Connaître, évaluer, protéger

VIGILANSES

ACTUALITÉ

 Publication des rapports d'activité de toxicovigilance et du réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles3

TOXICOVIGILANCE

 Crise du coronavirus et confinement : des situations à risque d'intoxication rapidement identifiées4

VIGILANCE DES PRODUITS CHIMIQUES

- Imitations d'aliments : toute ressemblance n'est pas totalement fortuite ni forcément autorisée14

 Protoxyde d'azote : un gaz hilarant aux séquelles neurologiques loin d'être drôles......17

PHARMACOVIGILANCE VÉTÉRINAIRE

 Médicaments vétérinaires et effets chez l'homme21



Le premier article de ce numéro de Vigil'Anses revient sur l'alerte lancée par l'Anses le 30 mars 2020 en pleine période de confinement lié au Coronavirus, concernant des **comportements à risque en matière de désinfection** des logements, des aliments, voire du corps, du fait de l'utilisation de produits inappropriés ou dans des conditions ne respectant pas les recommandations. L'article présente l'analyse des cas observés entre le 1er et le 24 mars 2020 par les Centres antipoison.

Un article fait le bilan des appels aux Centres antipoison liés à l'utilisation de sprays et diffuseurs à base d'huiles essentielles, utilisés dans un but d'assainir ou de parfumer l'air intérieur. Bien que le plus souvent bénins, des effets indésirables à type d'irritation des yeux ou de la gorge, voire des difficultés respiratoires sont observés, même dans le respect des recommandations d'usage et incitent à les utiliser avec prudence chez les personnes ayant des antécédents de problèmes respiratoires. Ces produits sont aussi à tenir hors de portée des enfants, comme en témoigne quelques accidents rapportés ici.

Parmi les dangers de la maison pour les plus petits se trouvent **les billes ou perles d'eau**, de plus en plus utilisées à des fins de décoration, pour l'hydratation des plantes voire comme jouets, du fait de leur potentiel de gonflement de plusieurs centaines de fois leur volume sec une fois hydratées. Prises pour des bonbons et avalées par de jeunes enfants, ces polymères super-absorbants peuvent causer des occlusions de l'intestin grêle, comme le rapporte le troisième article de numéro de Vigil'Anses.

Les produits de la vie courante qui sont conditionnés de manière à ressembler à des aliments représentent un réel danger pour les enfants : savons en forme de biscuit, bougies en forme de bonbon, etc. Le quatrième article de ce numéro présente la réglementation européenne sur les **confusions alimentaires**, qui protège l'usager des risques liés à ces « imitations », avec quelques exemples à l'appui. Il ne faut pas hésiter à signaler les produits qui y dérogeraient pour qu'ils soient retirés du marché!

L'inhalation du **protoxyde d'azote** ou gaz hilarant contenu dans les cartouches de gaz utilisées dans les siphons de la crème chantilly est devenue une pratique festive de plus en plus fréquente, d'autant que ces produits sont en vente librement et en grande quantité, en magasin ou sur internet. Malheureusement, des effets secondaires parfois graves et méconnus par les consommateurs sont observés, comme le montre le cinquième article de ce numéro.

Enfin, le dernier article de ce numéro présente le bilan 2018 des effets indésirables observés chez l'homme après une exposition à **un médicament vétérinaire**, que ce soit accidentellement ou volontairement, et recensés par le dispositif de pharmacovigilance vétérinaire. Il met en évidence l'importance du signalement de ces effets indésirables, que ce soit à un Centre antipoison ou par le portail des signalements, pour identifier les mesures de prévention à prendre.

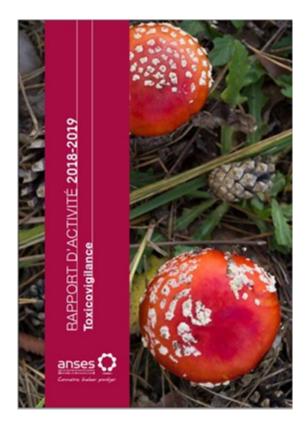
Juliette Bloch, rédactrice en chef de Vigil'Anses

L'Anses met en ligne sur <u>www.anses.fr</u> les rapports d'activité de toxicovigilance et du réseau nationale de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RNV3P) pour 2018 et 2019. Ils présentent les travaux réalisés, les chiffres clés de ces deux années, les principales publications des membres de ces deux réseaux, les faits marquants ainsi que les perspectives et projets pour les années à venir.



POUR EN SAVOIR PLUS, VOUS POUVEZ CONSULTER:

Rapport du réseau nationale de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles



POUR EN SAVOIR PLUS, VOUS POUVEZ CONSULTER

Rapport de toxicovigilance 2018-2019

Crise du coronavirus et confinement : des situations à risque d'intoxication rapidement identifiées.

La crise du coronavirus et le confinement ont révélé, au travers du suivi des cas enregistrés par les Centres antipoison (CAP), des situations à risque d'intoxication : ainsi les appels pour des effets indésirables liés à l'utilisation de produits nettoyants et désinfectants ménagers, aux solutions hydro-alcooliques et aux huiles essentielles ont été plus nombreux. L'Anses et les CAP ont rapidement alerté les pouvoirs publics afin de diffuser des recommandations adaptées à chacune des situations identifiées. Ces recommandations pourront être rappelées en cas de nouvel épisode de pandémie.



Dans le contexte du confinement et des mesures barrières préconisées dans la crise sanitaire du COVID-19, l'Anses et les Centres antipoison (CAP) ont mis en place dès le début du mois de mars 2020 un suivi des appels aux CAP qui pouvaient être associés au contexte épidémique du COVID-19. L'objectif était d'exercer une vigilance en temps réel à l'égard des situations à risque d'intoxication, afin de pouvoir alerter rapidement les pouvoirs publics et proposer des mesures de prévention. Le hashtag #COVID19 devait être noté dans les commentaires du dossier médical lors de la téléconsultation réalisée par un toxicologue des CAP, pour identifier ensuite ces appels.

Ainsi, dès le 30 mars, les cas enregistrés par les CAP entre le 1^{er} et le 24 mars et qui comportaient #Covid-19 dans leur observation médicale ont été extraits de manière anonyme du système d'information des CAP (SICAP). Une relecture attentive de chaque dossier par des toxicologues des CAP et de l'Anses a permis d'analyser les familles d'agents à risque et les contextes d'exposition associés.

Pendant ces trois semaines du début de la crise sanitaire, également marquées par le début du confinement national le 17 mars, 245 cas d'exposition et 92 demandes d'information ont été identifiés comme pouvant être associés au contexte du COVID-19. Les personnes exposées présentaient des symptômes dans 59 % des cas (n=144).

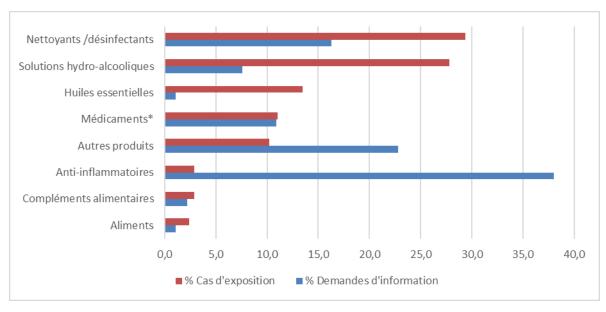
Quatre familles de produits étaient principalement impliquées (figure 1). Les nettoyants/désinfectants ménagers, les solutions hydro-alcooliques (SHA) et les huiles essentielles représentaient près de trois quarts des cas d'exposition identifiés (respectivement 30 %, 28 % et 13,5 %).

Les médicaments anti-inflammatoires représentaient quant à eux plus d'un tiers des demandes d'information (38 %).

Nettoyants et désinfectants ménagers : des utilisations excessives et sans respect des consignes.

Un usage particulièrement à risque concernait le mélange d'eau de Javel avec un détartrant (comme du vinaigre blanc ou un détartrant WC), pour un nettoyage intensif des sols, voire complétement inadapté à certaines surfaces comme la moquette. Ces mélanges toxiques avaient entrainé un dégagement gazeux de chlore à l'origine de sensation de brûlures oro-pharyngées, de gêne respiratoire et de vertiges observés chez certaines personnes. Ces mélanges peuvent être à l'origine de maladies respiratoires sévères lorsque les doses d'eau de Javel et de détartrant mélangées sont importantes. Le refus de certains patients de consulter un médecin par peur d'être contaminés par le coronavirus a compliqué leur prise en charge médicale.

Une seconde situation à risque concernait l'utilisation inappropriée de nettoyants et désinfectants ménagers pour l'hygiène corporelle. Certaines personnes avaient utilisé des lingettes désinfectantes de surface, du vinaigre, de l'eau de Javel ou encore de l'alcool pour se laver les mains et la bouche. Si les symptômes observés correspondaient le plus souvent à une irritation cutanée sans gravité, une personne avait présenté une urticaire et un œdème des paupières, après s'être badigeonné le corps à l'alcool ménager.



<u>Figure 1</u>: Pourcentages de cas par famille d'agents concernée par les appels aux CAP associés à au contexte de Covid-19 entre le 01/03/2020 et le 24/03/2020. N=245 cas d'exposition et N'=92 demandes d'information. Source : SICAP.

Enfin, des personnes appelaient un CAP après avoir désinfecté leurs courses et les aliments avec des produits ménagers, pour en connaître le risque. Pour éviter toute contamination par le coronavirus, elles avaient lavé des radis, du raisin, du pain... à l'eau de Javel, ce qui pouvait exposer à des irritations orales et pharyngées après consommation des aliments.

Solutions hydro-alcooliques : des solutions, ou des ingrédients nécessaires à leur « fabrication maison », laissés à portée des enfants

La désinfection des mains avec une SHA étant l'un des principaux gestes barrières pour lutter contre le risque de transmission virale, les SHA étaient particulièrement présentes dans les espaces de vie collective et les foyers. Des cas d'exposition accidentelle d'enfants ayant eu à portée de mains une SHA, à l'origine d'ingestion, de projection oculaire ou de contact cutané, ont été rapportés. Ces enfants n'ont le plus souvent pas présenté de symptôme, ou une simple irritation localisée, compte-tenu des faibles doses d'exposition.

Les cas s'étaient produits alors que la SHA était dans son flacon d'origine, ou bien lorsque la solution avait été « transvasée » de son flacon d'origine dans une autre bouteille, puis bue accidentellement par un enfant mais aussi parfois par un adulte. Des ingestions accidentelles par confusion de produits ménagers déconditionnés sont régulièrement observées par les CAP, mais cette situation semblait plus fréquente dans la période étudiée. Enfin, une situation particulièrement à risque d'intoxication grave a émergé. Il s'agissait d'exposition accidentelle aux produits très toxiques (alcool concentré, eau oxygénée...) utilisés pour la préparation de solution hydro-alcooliques « à faire soimême » (ou « Do It Yourself ») et dont la recette a été publiée par l'Organisation mondiale de la santé et publiée au Journal officiel. Un petit garçon avait ainsi bu une gorgée d'un mélange d'eau oxygénée et de l'alcool à 70°C et avait aussitôt ressenti une douleur digestive suivie de nausées et vomissements. Les symptômes avaient régressé spontanément, même si dans d'autres cas des complications respiratoires auraient pu se produire.

POUR EN SAVOIR PLUS, VOUS POUVEZ CONSULTER:

COVID-19 et TOXICOVIGILANCE - Suivi des événements associés au COVID-19 enregistrés par les Centres antipoison (CAP) du 01/03/2020 au 24/03/2020. 02/04/2020. 5p.

^{*}médicaments sauf anti-inflammatoires.

Huiles essentielles : des conduites « d'auto-médication » pour lutter contre le coronavirus

Des personnes qui utilisaient des huiles essentielles, principalement par voie orale (ravintsara, arbre à thé...), pour « renforcer leurs défenses naturelles » ont rapporté le plus souvent des douleurs oro-pharyngées et des troubles digestifs.

Une personne asthmatique avait vaporisé un spray à base d'huiles essentielles dans son domicile et dans sa voiture pour assainir l'air intérieur. Elle avait, dans l'heure suivante, présenté une crise d'asthme nécessitant une prise en charge médicale.

Enfin, des utilisations inappropriées d'huiles essentielles pour désinfecter un masque chirurgical, ou ingérées par une femme allaitante, ont été enregistrées.

Médicaments anti-inflammatoires : des interrogations sur l'arrêt des traitements prescrits dans le cadre d'une affection chronique

Après la diffusion par le ministère chargé de la santé d'une information mentionnant que les anti-inflammatoires pouvaient aggraver les signes d'infection liés au COVID 19, certaines personnes atteintes de maladies inflammatoires chroniques (intestinales, articulaires...) ont souhaité savoir si elles devaient arrêter leur traitement anti-inflammatoire. Les CAP ont encouragé les appelants à se tourner vers leur médecin traitant pour une analyse du bénéfice d'un arrêt par rapport au risque de recrudescence de la maladie chronique.

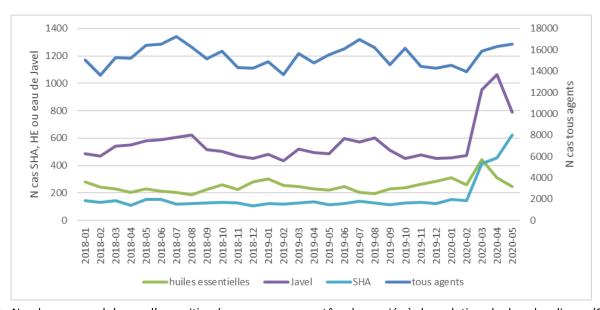
Une vigilance permettant d'alerter rapidement le grand public

Suite à l'identification de ces situations à risque d'intoxication, l'Anses et les CAP ont élaboré et diffusé des recommandations adaptées à chacune d'entre elles dès le 2 avril. Ces recommandations, largement reprises dans les media, ont contribué à faire passer un message clair au grand public, inquiet dans le contexte de la pandémie.

Par ailleurs, l'analyse quantitative de l'ensemble des cas enregistrés par les CAP de janvier 2018 à mai 2020 a confirmé l'augmentation pressentie des expositions à l'eau de Javel, aux SHA et aux huiles essentielles en mars 2020 par rapport aux mois précédents (figure 2). Si les expositions aux SHA ont continué de croître en mai, celles aux huiles essentielles et à l'eau Javel ont diminué respectivement en avril et en mai.

Au final, le suivi des appels associés au contexte du COVID-19 a permis d'identifier des familles d'agents « sentinelles », marqueurs d'exposition à risque d'intoxication dans un contexte d'épidémie virale et de confinement. L'enjeu sera de pouvoir alerter rapidement les autorités publiques et de diffuser d'emblée certaines recommandations en cas de crise sanitaire similaire.

Sandra SINNO-TELLIER et Dominique VODOVAR



<u>Figure 2</u>: Nombre mensuel de cas d'exposition (avec ou sans symptôme) associés à des solutions hydro-alcooliques (SHA), des huiles essentielles, de l'eau de Javel ou tous agents confondus, enregistrés par les CAP de janvier 2018 à mai 2020. Source : SICAP.

Les billes d'eau : à tenir hors de portée des enfants

Après plusieurs cas d'occlusion intestinale survenus chez de jeunes enfants ayant ingéré des billes d'eau (ou perles d'eau), les Centres antipoison et l'Anses ont recensé tous les appels en liens avec ce type d'accident de 2009 à 2019 chez des enfants. La réglementation en vigueur et les mesures de prévention sont rappelées.

Des objets dangereux, utilisés voire vendus comme jouets pour les enfants

Les billes d'eau (ou perles d'eau), formées de polymères superabsorbants, sont vendues dans le commerce, pour un usage décoratif, pour l'hydratation des plantes ou comme composants de jouets voire en tant que jouets à part entière. Elles peuvent également être détournées de leur usage principal décoratif pour des utilisations ludiques ou créatives. Par immersion dans l'eau, les billes de polymères super-absorbants ont la propriété d'augmenter de volume, jusqu'à plusieurs centaines de fois (cf. photo 1). Souvent multicolores, elles sont attractives pour de jeunes enfants qui peuvent les confondre avec des bonbons et les avaler. Si elles n'ont pas atteint leur taille maximum au moment où l'enfant les avale, elles peuvent continuer à gonfler dans le tube digestif et causer une obstruction intestinale. En 2017, les autorités de santé de Guyane avaient alerté le public sur la circulation de sachets de billes colorées sous l'appellation Seven Color Crystal Ball dans une école et le risque de confusion avec des bonbons [1].

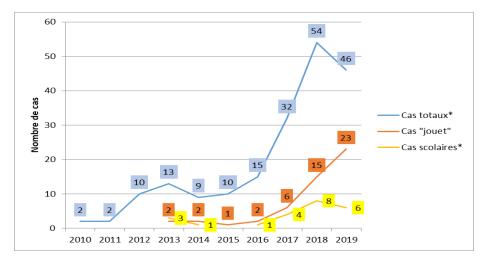
C'est dans ce contexte qu'un cas de décès par occlusion intestinale chez un enfant de deux ans a été déploré en France en 2019. Suite à cela, fin décembre 2019, la Direction générale de la santé (DGS), la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) et l'Anses avaient alerté les consommateurs sur le danger de ces produits [2]. Ce communiqué a été transmis à l'Union nationale des associations familiales, au réseau de professionnels de la périnatalité, de la protection materno-infantile et à l'éducation nationale, pour qu'il soit diffusé, notamment au personnel enseignant. Un deuxième cas sévère est survenu en 2020, à nouveau chez un très jeune enfant ayant ingéré une bille d'eau, avec une issue heureusement plus favorable mais au prix d'une intervention chirurgicale lourde de l'intestin grêle.



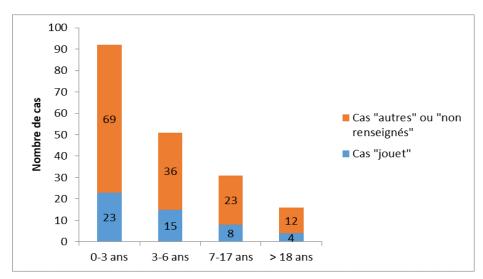
Une première étude rétrospective française

Les cas d'ingestion des billes de polymères superabsorbants ne sont pas exceptionnels. Ils sont même en augmentation exponentielle, comme le montre une étude rétrospective réalisée par les Centres antipoison sur les 11 dernières années. Dans ce cadre, tous les cas d'ingestion de billes de polymères super-absorbants pour lesquels un Centre antipoison français avait été appelé, entre le 1^{er} janvier 2009 et le 31 décembre 2019, ont été analysés.

Au cours de la période d'étude, 193 cas sont survenus, avec une augmentation notable au fil du temps (cf. figure 1). Dans 90 % des cas, il s'agissait de jeunes enfants, âgés pour la moitié d'entre eux de moins de 30 mois (cf. figure 2). Si dans l'immense majorité des situations, l'accident avait eu lieu à la maison, il est important de noter que dans plus d'un cas sur 10, l'enfant avait ingéré la bille d'eau à la crèche ou à l'école. Dans un quart des 193 cas, la personne ayant appelé le Centre antipoison avait indiqué que la bille d'eau était un jouet (par opposition avec un élément de décoration ou destiné aux plantes).



<u>Figure 1</u>: évolution dans le temps du nombre de cas d'exposition aux billes de polymères super-absorbants rapportés aux Centres antipoison en France



<u>Figure 2</u>: répartition par classe d'âge des cas d'exposition aux billes de polymères super-absorbants rapportés aux Centres antipoison en France

Cette mention de « jouet » était aussi signalée pour des ingestions impliquant des enfants de moins de 3 ans, alors même qu'en tant que jouet, les billes d'eau sont à tenir hors de portée de ces jeunes enfants. Ceci dénote un défaut de connaissance du risque présenté par ces objets chez certains professionnels de la petite enfance, puisque ces objets avaient été laissés à portée des enfants en tant que jouet. Par ailleurs, trois cas étaient survenus en maternelle.

Un retard au diagnostic préjudiciable

Ces ingestions n'ont la plupart du temps eu que peu de conséquences, en dehors de l'inquiétude parentale et, dans certains cas, d'une surveillance médicale à domicile. Dans cette série

et pour la période d'étude considérée, un seul cas a conduit au décès de l'enfant. Le retard au diagnostic peut aggraver le pronostic. L'ingestion par l'enfant de la bille d'eau peut passer totalement inaperçue des parents ou des adultes présents à ce moment-là.

Les symptômes surviennent à distance de l'ingestion, quand le volume de la bille a suffisamment augmenté pour causer une obstruction de l'intestin grêle. Pour le médecin, évoquer une ingestion de corps étranger sera d'autant plus difficile que la bille ne se voit pas à la radiographie. L'échographie ou le scanner sont des moyens plus appropriés pour mettre en évidence ces corps étrangers radiotransparents.



<u>Photo 1</u>: Trois billes de polymère super-absorbant de tailles différentes : avant (rangée inférieure) et après (rangée supérieure) immersion dans l'eau [3]

Afin d'éviter ces accidents dramatiques, outre les mesures de prévention, il apparaît nécessaire de renforcer la connaissance des médecins urgentistes, chirurgiens et pédiatres de cette étiologie inhabituelle d'obstruction aiguë de l'intestin grêle. Lors de l'interrogatoire, ils doivent demander aux parents si des objets de ce type ont pu être accessibles à l'enfant. De même, une obstruction intestinale doit être suspectée chez tout enfant ayant ingéré des billes de polymères super-absorbants et ayant des troubles gastro-intestinaux (à type de nausée, vomissement, et plus tardivement un arrêt des selles et des gaz). Plus le nombre de billes ingérées est important, plus grand est le risque. En cas d'obstruction, une prise en charge chirurgicale est nécessaire. En revanche, les billes de moins de 2 mm à l'état déshydraté ne semblent pas présenter de risque d'obstruction intestinale [4].

Quelle est la réglementation en la matière ?

Lorsqu'ils sont commercialisés en tant qu'objets de décoration ou de jardinerie, ces produits ne suivent aucune réglementation sectorielle spécifique.

Lorsqu'ils sont commercialisés comme jouets ou accessoires de jouet, ils doivent alors se conformer à la directive européenne 2009/48/CE du Parlement européen et du conseil, du 18 juin 2009, relative à la sécurité des jouets ainsi qu'à la norme NF EN 71-1 relative aux propriétés mécaniques et physiques des jouets. De façon générale, cette directive prévoit que pour « les jouets qui sont manifestement destinés aux enfants de moins de 36 mois, leurs éléments et leurs pièces détachables, doivent être de dimension suffisante pour empêcher leur ingestion ou leur inhalation ». Plus précisément, le décret n° 2010-166 du 22 février 2010 et son arrêté d'application du 24 février 2010, qui transposent en droit français la directive européenne 2009/48/CE relative à la sécurité des jouets, précisent que les billes de petite taille (diamètre inférieur à 44.5 mm [gabarit E]) doivent porter la mention « ne convient pas à un enfant de moins de 36 mois ». Les billes de polymères super-absorbants sont à ce titre des éléments susceptibles d'être ingérés et sont donc interdits à la vente pour cette catégorie d'âge. Ils peuvent toutefois être commercialisés pour des enfants de plus de 3 ans dans le respect de la directive 2009/48/CE. En dehors de ce cadre réglementaire, l'utilisation des billes d'eau à des fins ludiques ou créatives relève d'un détournement d'usage.

En conclusion, les billes de polymères super-absorbants, communément appelées « billes » ou « perles d'eau », doivent être tenues hors de portée des jeunes enfants, qui pourraient les confondre avec des bonbons et les avaler. Les professionnels de la petite enfance doivent les écarter de l'environnement des jeunes enfants et ne pas les utiliser comme jouets.

Weniko CARE et Juliette BLOCH

Références bibliographiques

- [1] https://www.guyaweb.com/actualites/communiques/risques-lies-a-lingestion-de-billes-seven-color-crystal-ball/
- [2] https://www.anses.fr/fr/content/bulles-ou-perles-d%E2%80%99eau-attention-au-danger-en-cas-d%E2%80%99ingestion -par-des-enfants-0
- [3] Rose Cairns, Jared A Brown, Nicholas A Buckley. Dangerous toys: the expanding problem of water-absorbing. 2016. MJA 205 (11). https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.5694/mja16.00936
- [4] United States Consumer Product Safety Commission. ASTM F963-17. Standard Consumer Safety Specification for Toy Safety. West Conshohocken, PA: ASTM International; 2017. doi:10.1520/F0963-17

Sprays ou diffuseurs d'huiles essentielles : une fausse bonne idée ?

Décrits comme des produits aux vertus « assainissantes » ou encore « épuratrices » d'air, les sprays et diffuseurs à base d'huiles essentielles sont de plus en plus présents dans les foyers. L'analyse des cas d'intoxication signalés aux Centres antipoison et de toxicovigilance révèle des effets indésirables en conditions normales d'utilisation, notamment des symptômes irritatifs des yeux, de la gorge et du nez, et des effets respiratoires. L'Anses appelle l'attention des pouvoirs publics sur la nécessité de mieux informer les consommateurs sur les précautions d'utilisation, en particulier à l'égard des personnes atteintes de maladies respiratoires chroniques telles que l'asthme, en raison des substances irritantes et polluantes de l'air intérieur, potentiellement émises par ces produits.



En 2017, une expertise réalisée sur les techniques épuratrices d'air intérieur émergentes [1] faisait ressortir que les sprays et diffuseurs à base d'huiles essentielles représentaient une part de marché importante des produits utilisés pour « épurer » l'air des logements. L'une des recommandations de ce rapport était de porter une attention particulière aux données scientifiques sur les effets sanitaires liés à l'inhalation de composés organiques volatils (COV), naturels ou de synthèse, émis par ces sprays. En effet plusieurs des COV émis par ces dispositifs peuvent être nocifs sur la santé. Dans la continuité de ces travaux, la Direction générale de la santé (DGS) et la Direction générale de la prévention des risques (DGPR) ont saisi l'Anses en vue d'analyser les cas d'intoxication avec des sprays et diffuseurs à base d'huiles essentielles, signalés aux Centres antipoison (CAP) et de réaliser une revue de la littérature scientifique sur leurs potentiels effets néfastes sur la santé [2].

Une enquête sur les appels aux Centres antipoison

L'étude réalisée a analysé les cas d'exposition à des sprays ou diffuseurs à base d'huiles essentielles dans des environnements intérieurs, enregistrés par les Centres antipoison entre le 1^{er} janvier 2011 et le 8 mars 2019. Une attention particulière a été portée aux cas de personnes ayant présenté des symptômes respiratoires suite à l'utilisation de ces produits.

Au total, 4 114 cas d'exposition dont 1 432 personnes présentant des symptômes, ont été enregistrés par les Centres anti-

poison dans la période considérée, dont 638 hommes et 794 femmes (sex-ratio H/F = 0,8). *A contrario*, pour les plus jeunes enfants âgés de 0 à 4 ans, l'exposition chez les jeunes garçons était prépondérante (sex-ratio H/F = 1,4, avec 411 garçons et 284 filles).

L'âge médian était de 5 ans, allant de quelques jours après la naissance à 94 ans et 48,5 % des cas étaient âgés de moins de 5 ans.

La répartition temporelle mensuelle montrait une saisonnalité des cas, généralement plus fréquents en automne et en hiver.

Concernant les circonstances de l'intoxication, les défauts de perception du risque c'est-à-dire l'incapacité du sujet à analyser la dangerosité potentielle de la situation représentaient 50,3 % des circonstances, typiquement celles des intoxications des jeunes enfants. Les mésusages ou confusions de conditionnement entre deux produits correspondaient à 16,5 % des circonstances.

La voie d'exposition orale/buccale était prépondérante. En effet, 48,2 % des personnes avaient été exposées par voie orale/buccale seule ou associée à une autre voie, 34,5 % par voie oculaire seule ou associée, 17,3 % par voie cutanée seule ou associée et enfin 11,5 % par voie respiratoire seule ou associée.

Les atteintes digestives étaient les plus fréquentes. Au moins un symptôme digestif avait été rapporté par 41,1 % des personnes (n=588). Les autres classes de symptômes les plus fréquemment rencontrées étaient des atteintes oculaires (36,3 % des cas) et cutanées (14,5 % des cas). Les atteintes respiratoires touchaient 9,8 % des personnes. D'autres symptômes (signes cardiovasculaires - essentiellement des tachycardies - neurosensoriels ou encore psychiques) étaient rapportés dans moins de 2 % des cas.

Des intoxications de faible gravité, dans des conditions normales d'utilisation

Dans cette étude, 1387 intoxications étaient de gravité faible, 37 de gravité moyenne et huit de gravité forte. Parmi ces dernières, trois correspondaient à des conditions normales d'utilisation, c'est-à-dire telles que recommandées par le fabricant. Une personne épileptique, dont le traitement antiépileptique était efficace, a été hospitalisée pour trois crises d'épilepsie généralisées avec traumatisme crânien dans un contexte d'utilisation d'huiles essentielles depuis sept jours. Une autre personne avait fait un malaise avec gêne respiratoire, nausées, vertiges, légers tremblements après avoir vaporisé chez elle du spray purifiant. Enfin, le dernier cas était un jeune homme de 16 ans, souffrant d'allergie au pollen, qui, après deux pulvérisations de spray purifiant aux HE dans chaque chambre de son domicile dans le but de les désinfecter, avait présenté une difficulté respiratoire sévère et un œdème de Quincke (gonflement du visage et de la gorge) dix minutes après l'exposition. L'évolution avait été favorable après hospitalisation et prise de corticoïdes.

Cinq cas sortaient des conditions normales d'utilisation. Dans deux cas, le flacon d'huile essentielle avait été confondu avec un médicament. Un enfant âgé d'un mois avait absorbé des gouttes d'huile essentielle de menthe poivrée au lieu de gouttes de vitamine D. Il avait présenté une difficulté à respirer et une agitation. Une personne âgée avait par erreur ingéré des huiles essentielles en flacon. Elle avait présenté une augmentation de la pression artérielle à 200/100 mm Hg ainsi qu'une difficulté à respirer. Deux autres cas correspondaient à une explosion du dispositif de diffusion des HE, sans précision sur les circonstances de cet accident. L'un des cas avait présenté une atteinte cutanée du visage avec ecchymoses ainsi qu'une atteinte oculaire avec baisse de l'acuité visuelle à 3/10e au niveau d'un œil. Le second avait présenté une kéra-

tite de l'œil droit et un ulcère de la cornée de l'œil gauche. Enfin, le dernier cas correspondait à une ingestion accidentelle par un enfant d'un an et demi ayant entrainé une hypotension, une asthénie et une irritation oropharyngée.

Une analyse plus ciblée a été réalisée sur les 140 personnes (9,8 %) ayant présenté au moins un signe de type respiratoire. Après exclusion des expositions ne correspondant pas à une condition normale d'utilisation du produit, c'est-à-dire telle que préconisée par le fabricant, 32 cas ont été retenus, dont sept dans des circonstances professionnelles.

Pour les 25 cas exposés dans un contexte non professionnel, l'utilisation de sprays ou diffuseurs à base d'huiles essentielles avait majoritairement entrainé une irritation des voies aériennes supérieures (n=10), de la toux (n=8), une difficulté à respirer (n=5), survenant le plus souvent rapidement après exposition.

Tous ces cas étaient de faible gravité à l'exception d'un cas de gravité moyenne et d'un cas de gravité forte. Le cas de gravité forte concernait le jeune homme de 16 ans décrit plus haut.

Les sept personnes exposées dans des circonstances professionnelles présentaient une intoxication de gravité faible avec principalement une toux et une irritation des voies aériennes supérieures. Lorsque l'information sur la profession était disponible, il s'agissait d'infirmière, d'aide-soignante ou de professionnelles du secteur du nettoyage.

Cette étude rétrospective montre que les appels aux Centres antipoison pour exposition aux huiles essentielles concernaient, pour la majeure partie des cas, des intoxications de faible gravité dont les symptômes étaient rapidement résolutifs après arrêt de l'exposition, éventuellement avec l'aide d'un traitement symptomatique léger. Ainsi, en dehors de situations accidentelles ou de confusion de produits, l'utilisation dans des conditions normales n'était à l'origine que de symptômes irritatifs des yeux, de la gorge et du nez et/ou des voies aériennes supérieures. Toux et difficultés à respirer étaient parfois observées en cas d'exposition par voie respiratoire.

À quoi sont dus les symptômes irritatifs observés ?

Ces symptômes irritatifs pourraient être liés aux huiles essentielles contenues dans les sprays assainissants. La Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) indique que les produits riches en phénols ou en cétones, substances irritantes pour les voies respiratoires, sont inadaptés à la diffusion ou à l'inhalation [1]. Cela concernerait la cannelle de Ceylan, l'estragon, le clou de girofle, le thym à thymol, l'eucalyptus mentholé, la sauge officinale, le thuya, l'armoise et la menthe poivrée. Certaines de ces huiles essentielles entraient dans la composition de sprays ou diffuseurs utilisés par des personnes de cette étude qui présentaient des symptômes respiratoires. Les symptômes irritatifs pourraient également être liés à la présence de co-formulants, comme les ammoniums quaternaires, la Lmenthone ou l'éthanol, présents dans plusieurs mélanges à des concentrations pouvant aller jusqu'à plus de 50 %.

Les limites de l'étude

Le faible nombre de personnes ayant manifesté des symptômes respiratoires dans cette étude pourrait ne pas refléter la réalité. En effet, les cas recensés étaient exclusivement des expositions pour lesquelles un Centre antipoison avait été appelé pour un conseil médical. Or en cas de problème respiratoire, il est probable que de nombreuses personnes privilégient une consultation physique, appelant un médecin à leur chevet ou se rendant aux urgences ou dans un cabinet médical. Le médecin consulté pourrait certes notifier le cas à un CAP ou au portail de signalement des événements sanitaires indésirables¹, comme le demande la réglementation, mais force est de constater que cela reste exceptionnel.

Les personnes atteintes de pathologies respiratoires chroniques, en particulier les personnes asthmatiques, peuvent, en cas de crise déclenchée par un spray, s'automédiquer sans recourir à un médecin, échappant également à l'enregistrement dans la base de données des CAP. Ainsi, l'hypothèse d'une sous-déclaration de cas aux CAP est vraisemblable. Pour y pallier, il faudrait que les médecins généralistes, pneumologues et urgentistes transmettent les cas qu'ils auraient pris en charge.

Enfin, lorsqu'un diagnostic de dermatite de contact par voie aéroportée, au niveau des zones découvertes de la peau est posé, la recherche d'une utilisation de sprays ou diffuseurs à base d'huiles essentielles dans l'environnement du patient devrait être systématique, en particulier lorsque les tests épicutanés sont positifs aux substances parfumantes sensibilisantes. Ces situations, probablement sous diagnostiquées, ne sont que rarement enregistrées par les Centres antipoison.

Mieux protéger le consommateur, notamment les enfants et les populations fragiles

L'étude montre également que les enfants constituent la population majoritairement exposée accidentellement à ces produits, notamment en raison de leur accessibilité à la maison et de la propension des jeunes enfants à manipuler et porter à la bouche des objets et produits qui ne leur sont pas destinés. De façon générale, et au même titre que les produits détergents ou les médicaments, les sprays ou diffuseurs ainsi que les flacons à base d'huiles essentielles doivent rester hors de portée des jeunes enfants.

Les produits impliqués dans les 25 cas avec symptômes respiratoires en population générale, comportaient des allégations indiquées par le fabricant d'une grande diversité. Certains produits étaient commercialisés comme « purifiants de l'air intérieur », d'autres comme « parfumants « ou encore « neutralisateurs d'odeurs », avec ou sans action biocide. Les précautions d'emploi étaient également hétérogènes, allant de l'absence totale de recommandations à des précautions d'emploi nombreuses pour les produits disposant d'un statut biocide, notamment vis-à-vis de populations sensibles (femmes enceintes et allaitantes, jeunes enfants). Les recommandations devraient être standardisées pour des usages comparables d'huiles essentielles, en vue de protéger les populations les plus à risque telles que les personnes atteintes de maladies respiratoires chroniques comme l'asthme, ou les enfants.

La saisonnalité observée dans cette étude, peut s'expliquer par le fait que les logements sont moins aérés à ces périodes de l'année et que ces produits sont alors plus souvent utilisés pour assainir et purifier l'air intérieur.

^{1.}https://signalement.social-sante.gouv.fr/psig_ihm_utilisateurs/index.html#/accueil

L'utilisation de ces sprays ou diffuseurs, de par leur composition, augmente la quantité de composés organiques volatils (COV) présents dans l'air des logements, à l'origine d'une augmentation de la pollution de l'air intérieur. Certains COV sont connus pour être des irritants pour les zones en contact (zone ORL, peau), irritant pour les voies respiratoires et à l'origine d'aggravation de troubles respiratoires. D'autres ont des effets neurotoxiques (céphalées, étourdissements etc.). L'utilisation de ces produits représente une source nouvelle et supplémentaire d'émission de COV en air intérieur, à l'heure où les mesures de santé publique mises en œuvre en France visent à abaisser les niveaux de contamination des logements par les polluants de l'air intérieur, voire à supprimer leurs sources d'émission.

Aussi, malgré la faible gravité des cas observés et le probable manque d'exhaustivité de leur recueil via le réseau des CAP, l'Anses recommande de limiter le recours à ces produits contribuant à la pollution de l'air des logements et pouvant occasionner des signes respiratoires chez les personnes sensibles.

Cécilia SOLAL

Références bibliographiques

- [1] Anses. Identification et analyse des différentes techniques d'épuration d'air intérieur émergentes. Avis de l'Anses. Rapport d'expertise collective. Édition scientifique. https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2012SA0236Ra.pdf
- [2] Anses. 2020. Sprays et diffuseurs à base d'huiles essentielles à usage domestique. Avis de l'Anses. Rapport d'expertise collective. Édition scientifique. https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2018SA0145Ra.pdf
- [3] Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF). Sécurité du consommateur. Huiles essentielles. Conseils pour les utiliser en toute sécurité. Décembre 2017. https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions-services/dgccrf/documentation/publications/depliants/huiles-essentielles-depliant.pdf

Imitations d'aliments : toute ressemblance n'est pas totalement fortuite ni forcément autorisée

Des produits cosmétiques ou des articles de consommation courante peuvent être commercialisés sous la forme d'aliments ou dans un emballage rappelant celui d'aliments, afin d'attirer les consommateurs. Cette ressemblance peut être à l'origine d'ingestion accidentelle, notamment chez l'enfant. Les imitations de denrées alimentaires sont encadrées par une directive européenne et font régulièrement l'objet de rappels de produits par les autorités de contrôle européennes. Pour autant, de nouvelles imitations apparaissent régulièrement nécessitant la vigilance de tous pour les faire retirer du marché si le risque est avéré.

Afin de rendre un produit cosmétique, un produit détergent, un bien de consommation plus attractif aux yeux des consommateurs, certains fabricants proposent des emballages ou des formes de produit ressemblant à des aliments. Parfois très réalistes, ces produits incitent à l'achat en stimulant la gourmandise du consommateur, en associant son utilisation à un moment de plaisir sensoriel voire en attirant les plus jeunes, occultant ainsi les risques potentiels qui en découlent.

Les catégories de produits pouvant être confondues avec des denrées alimentaires concernent majoritairement des usages ne nécessitant pas d'autorisation préalable de mise sur le marché. Il est donc assez courant de trouver dans des magasins, des bougies ou des savons ressemblant à des gâteaux ou à des bonbons.

Or la mise sur le marché de tels produits peut être à l'origine de risques graves chez les enfants : étouffement suite à l'ingestion de petites parties ou intoxications par les substances chimiques contenues dans ces produits.

Une réglementation spécifique

La directive 87/357/CEE du Conseil européen du 25 juin 1987 concernant le rapprochement des législations des États membres encadre les produits qui, n'ayant pas l'apparence de ce qu'ils sont, compromettent la santé ou la sécurité des consommateurs [1].



<u>Photo 1</u>: Boules effervescentes pour le bain imitant des bonbons ou des petits gâteaux (source : Commission européenne, 2008)

Il s'agit de produits « qui, tout en n'étant pas des denrées alimentaires, ont une forme, une odeur, une couleur, un aspect, un conditionnement, un étiquetage, un volume ou une taille tels qu'il est prévisible que les consommateurs, en particulier les enfants, les confondent avec des produits alimentaires et, de ce fait, les portent à la bouche, les sucent ou les ingèrent, alors que cette action peut comporter des risques tels que l'étouffement, l'intoxication, la perforation ou l'obstruction du tube digestif. ».

Selon l'article 2 de cette directive, les États-membres ayant identifiés de tels produits peuvent prendre « toutes les mesures nécessaires pour interdire la commercialisation, l'importation et, soit la fabrication, soit l'exportation des produits visés ».

Une action européenne

La manière de transposer cette directive en droit national variant d'un pays à l'autre, une initiative européenne a vu le jour en 2006. Plusieurs pays se sont regroupés en une action conjointe intitulée PROSAFE (*Product Safety Forum of Europe*) [2].

L'objectif principal de cette organisation professionnelle à but non lucratif était de renforcer la sécurité des consommateurs de produits et de services en Europe.

L'une des actions a spécifiquement porté sur les imitations de produits alimentaires. Pour cela, des tests ont été réalisés afin de déterminer si des substances chimiques dangereuses étaient contenues dans ces produits, pouvant causer des intoxications en cas d'ingestion accidentelle notamment chez l'enfant.

L'objectif secondaire était de sensibiliser les organismes de contrôle de chaque pays européen la nécessité de prendre toute action corrective, et ce avant même tout accident.

Prosafe a ainsi permis de mieux mettre en évidence les risques associés aux imitations de produits alimentaires et d'uniformiser les évaluations des risques pratiquées par les différents pays de l'Union européenne. Ceci a notamment conduit à une diminution du nombre de notifications dans le système d'alerte européen *Safety*, les pays procédant de façon plus objective et uniforme à ces évaluations de risque.

Quelques exemples

En 2008, la France a ,par exemple, notifié à ce système d'alerte européen, la commercialisation de boules effervescentes pour le bain vendues dans des sachets transparents, imitant des bonbons ou des petits gâteaux colorés dont l'étiquette portait la notion de « sucré doux » [3]. L'alerte a été considérée comme grave : l'évaluation du risque a conclu à l'incitation à l'ingestion du fait de la forme et de la couleur de ces boules, et à la possibilité que les jeunes enfants les mettent en bouche ou les avalent, ce qui pouvait entraîner, du fait de leur taille, un risque d'asphyxie ou d'obstruction de l'appareil digestif, aggravé par leur caractère effervescent. Ce produit n'était pas conforme à la directive 87/357/CEE et a fait l'objet d'un retrait volontaire du marché et d'un rappel auprès des consommateurs par le distributeur.

En décembre 2017, l'Anses a alerté la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) concernant la commercialisation de produits dépilatoires sous la forme de petites gourdes prêtes à l'emploi, imitant les emballages de compotes à boire pour enfants. Une coupure de presse à l'époque avait même intitulé « Loua : la crème dépilatoire façon compote à boire" [4].

L'emballage de ces crèmes dépilatoires comportait des messages à caractère alimentaire tels que "parfum à la fraise", "senteur fruitée", pouvant entrainer une confusion chez les utilisateurs. De plus le bouchon n'était pas sécurisé : les gourdes pouvaient être ouvertes facilement par des enfants. Enfin, le fabricant préconisait de glisser ces crèmes dépilatoires dans les sacs à main, à portée rapide d'utilisation pour toute occasion. Cette suggestion augmentait le potentiel d'exposition des enfants, en plaçant se produit facilement à leur portée.

Suite à l'évaluation du risque de confusion, la DGCCRF a confirmé en février 2018 que ce produit relevait de la directive 87/357/CEE en raison de nombreux points de similitude avec une denrée alimentaire. Une intervention a ainsi été menée auprès du fabricant pour mettre en place des mesures de rappel des produits contre remboursement par voie d'affichage en magasin, pour informer les clients destinataires de ces produits depuis leur lancement en février 2016 et pour



bloquer des produits encore détenus en stock.

<u>Photo 2</u>: Crèmes dépilatoires imitant des compotes à boire (source : crédit personnel)

Un problème toujours d'actualité

Le 10 juin 2020, Santé Canada a émis une alerte concernant la vente par des distilleries ou des brasseries de bouteilles ou de flacons de solutions hydroalcooliques ressemblant à des boissons [5]. Cet avis faisait suite au bulletin d'alerte publié le 1^{er} mai 2020 par l'Institut pour la sécurité des médicaments aux patients du Canada (ISMP), mettant en garde sur les risques d'ingestion d'une solution hydroalcoolique présentée dans des contenants alimentaires [6].



<u>Photos 3 et 4</u>: exemple de solutions hydroalcooliques vendues au Canada imitant des bouteilles d'eau ou de vin (source : Santé Canada, 2020)

En raison de l'augmentation la production de désinfectants pour les mains dans le contexte de la pandémie de COVID-19, certains fabricants ont rencontré des difficultés à produire des contenants habituellement utilisés pour les produits médicaux. Ils ont ainsi eu recours à des contenants alimentaires, augmentant le risque d'ingestion accidentelle par des adultes ou des enfants, surtout pour les solutions hydroalcooliques sous forme liquide. Dans certains cas, les étiquettes étaient inchangées par rapport aux contenus alimentaires initiaux, n'apportant ainsi aux consommateurs aucune information sur la nature et les dangers du contenu.

Santé Canada a ainsi renouvelé les messages de vigilance auprès des fabricants, distributeurs, consommateurs, pharmaciens et associations de consommateurs lors de l'achat de solutions hydroalcooliques dans des contenants alimentaires.

Dans ce contexte de pénurie d'emballages dédiés, Santé *Canada* a également insisté auprès des fabricants pour qu'ils utilisent des emballages de produits ménagers en lieu et place de conditionnements alimentaires, moins susceptibles de provoquer des ingestions accidentelles de ces produits.

En France, des bouteilles de vin contenant des solutions hydroalcooliques sont également commercialisées en grandes surfaces, et ont fait l'objet d'une alerte auprès de la DGCCRF en juin 2020.

Une trop grande ressemblance entre un aliment et un produit détergent ou un produit cosmétique peut être signalée auprès de la DGCCRF, par les professionnels de santé comme par n'importe quel citoyen [7]. Cette démarche peut permettre d'éviter des intoxications potentiellement graves notamment chez l'enfant.

Cécilia SOLAL





<u>Photo 5</u>: solutions hydroalcooliques vendues en France imitant des bouteilles de vin (source : crédit personnel)

Références bibliographiques

[1] Directive 87/357/CEE du Conseil européen du 25 juin 1987 : https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX% 3A31987L0357

[2] ProSafe : http://www.prosafe.org/

[3]Safety Gate: https://ec.europa.eu/consumers/consumers_safety/safety_products/rapex/alerts/repository/content/pages/rapex/index_en.htm

[4]Marie-Claire. 2016. Loua: la crème dépilatoire façon compote à boire. https://www.mariefrance.fr/beaute/mes-trucs-de-filles/astuces-soins/loua-la-creme-depilatoire-facon-compote-a-boire-244542.html

[5]Alerte de Santé Canada sur les solutions hydroalcooliques : https://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2020/73291a-fra.php

[6]Institut pour la sécurité des médicaments aux patients du Canada (ISMP) : https://www.ismp-canada.org/fr/dossiers/bulletins/2020/BISMPC2020-i3-ALERTE-assainisseurs.pdf

[7]Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes(DGCCRF). Contacter la DGCCRF. Vous êtes un particulier. http://www.economie.gouv.fr/courrier/4212

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. Saisis 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 1er 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 apparait 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^{er} 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 dossiers² (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 boite 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 paresthésies³, des tremblements des extrémités, des douleurs musculaires. Quatre personnes rapportaient des symptômes évoquant une neuropathie périphérique⁴ 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 myoclonies⁵. 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- 3. La paresthésie est un trouble du sens du toucher, regroupant plusieurs tion donnée pour laquelle le CAP a été consulté, que cette exposition soit reux : fourmillements, picotements, engourdissements . individuelle ou collective. Un dossier symptomatique comporte au moins un cas symptomatique.

même colligé dans la BNCI du SICAP. Chaque dossier correspond à une exposi- symptômes, dont la particularité est d'être désagréables mais non doulou-

^{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, entrainant 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 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 apparait 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 Centre 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
- [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

Médicaments vétérinaires et effets chez l'homme

L'Anses-ANMV (Agence nationale du médicament vétérinaire) rappelle que les médicaments vétérinaires peuvent présenter chez l'Homme des effets indésirables et que leur utilisation chez l'animal doit respecter les précautions d'emploi mentionnées dans les notices. En effet, même si le bilan 2018 des effets indésirables enregistrés chez l'homme montre que la plupart des symptômes observés sont bénins, la majorité de ces cas aurait pu être évitée.

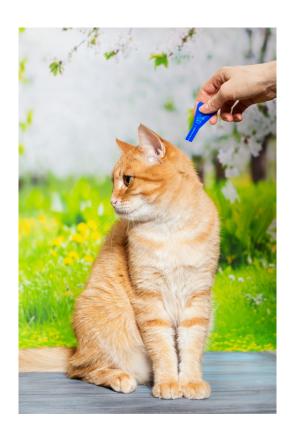
La pharmacovigilance vétérinaire a pour principal objet la surveillance des événements indésirables survenant chez les animaux traités avec des médicaments vétérinaires. Mais elle s'intéresse également aux incidents survenant chez des personnes exposées à ces médicaments. Au cours de l'année 2018, 392 cas d'événements indésirables survenus chez des personnes exposées à des médicaments vétérinaires ont été enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance vétérinaire. Ils étaient très majoritairement signalés à des Centres antipoison (86,2 %), mais aussi à des firmes pharmaceutiques (13,8 %) ou à l'Agence nationale du médicament et des produits de santé (ANSM) (0,3 %).

Des expositions majoritairement accidentelles

La répartition mensuelle de l'ensemble des cas était assez homogène, avec une médiane de 31 cas par mois. Les adultes représentaient plus de 90 % des cas, les enfants de moins de 5 ans, moins de 4 % (cette tranche d'âge représente 22 % de l'ensemble des appels aux CAP pour des cas symptomatiques). Les personnes de sexe féminin représentaient plus de 60 % des cas.

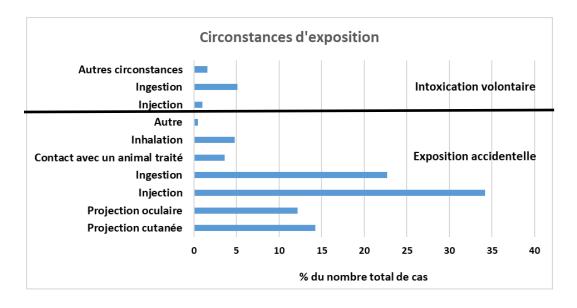
Comme le montre le graphique ci-dessous, il s'agissait très majoritairement de cas d'expositions accidentelles (92 %), plus rarement d'intoxications volontaires (6 %), comprenant des tentatives de suicide et des utilisations chez l'homme d'un médicament vétérinaire, par exemple antipoux, voire d'expositions atypiques (administration malveillante par un tiers, exposition professionnelle sur une chaîne de fabrication).

Pour l'ensemble des cas, les symptômes observés le plus fréquemment étaient des signes d'irritation en lien avec la voie d'exposition (réaction au site d'injection, de projection cutanée ou oculaire). La plupart des symptômes cités étaient bénins. Aucun décès n'a été constaté.



Pour les 362 expositions accidentelles, les principales classes thérapeutiques en cause étaient les antiparasitaires (37 %), les vaccins (30 %), et les médicaments du système nerveux (11 %). Cette répartition est à peu de choses près celle du marché vétérinaire. En effet, selon l'association interprofessionnelle d'étude du médicament vétérinaire, en 2018, les antiparasitaires correspondaient environ à 32 % du marché et les vaccins à 23%. Les médicaments vétérinaires impliqués étaient destinés aux animaux de compagnie pour 45 % des cas, aux animaux destinés à la consommation humaine pour 43 % (notamment les vaccins), aux chevaux pour 4 %, ou à d'autres espèces (7 %).

Les 24 cas d'intoxication volontaires étaient majoritairement des ingestions (88 %), plus rarement des injections (12 %). Dans ces circonstances, les médicaments vétérinaires étaient le plus souvent associés à d'autres substances (alcools, médicaments antidépresseurs, etc.) dans un but suicidaire (80 % des cas).



Trois médicaments les plus incriminés

Un focus a été effectué sur les trois médicaments à l'origine de plus de 10 cas d'exposition accidentelle (hormis les vaccins qui feront l'objet d'un article spécifique dans un prochain numéro de *Vigil'Anses*).

Trente-quatre cas d'exposition au Bravecto spot-on®, antiparasitaire de la classe des isoxazolines étaient rapportés. Les personnes avaient généralement tenté de retirer le capuchon de la pipette et ne portaient pas de gants. Le contact avec le produit avait provoqué des signes locaux cutanés (sensation de produit « collant », picotements ou engourdissements), parfois accompagnés de signes tels que nausées, sensation de vertiges voire troubles de l'équilibre. La notice du médicament précisait pourtant qu'il n'était pas possible de retirer l'embout « twist and use » des pipettes. Elle a été revue en juin 2018 : les effets indésirables qui avaient été signalés ont été ajoutés ainsi qu'un rappel des précautions à prendre pour éviter le contact, notamment le port de gants jetables. Il est possible que cette révision de notice ait contribué au plus faible nombre de cas rapportés entre juillet et décembre 2018 (six cas versus 28 entre janvier et juin, soit la même période de temps), mais la réalité de cette diminution devra être confirmée dans la durée.

Quatorze cas d'exposition accidentelle aux deux médicaments insecticides de la gamme Butox® été recensés, causant principalement des signes d'irritation cutanée, oculaire ou respiratoire, cohérents avec les propriétés de la deltaméthrine, insecticide de la classe des pyréthrinoïdes. S'il existe de nombreux médicaments vétérinaires contenant de la deltaméthrine et autorisés chez les animaux destinés à la consommation humaine, la gamme Butox®, autorisée chez les

bovins et ovins est la seule présentation sous forme de concentrée à diluer avant application cutanée et la seule pour laquelle des effets indésirables chez l'Homme ont été rapportés en 2018. Il est donc possible que le fait qu'il y ait une manipulation à faire pour reconstituer le produit, associée à une utilisation par l'usager non conforme aux recommandations soit à l'origine de ces cas d'exposition accidentelle.

Onze cas d'ingestion accidentelle de Prascend® ont été signalés. Il s'agit du seul médicament vétérinaire contenant du pergolide. Ce médicament est autorisé chez le cheval dans le cadre du traitement du syndrome de Cushing équin. Les principaux signes observés, digestifs, cardiovasculaires, neurologiques et généraux étaient compatibles avec les propriétés pharmacologiques dopaminergiques du pergolide. Des signes analogues étaient d'ailleurs décrits dans la notice de médicaments humains à base de cet alcaloïde de l'ergot, utilisés par le passé dans la maladie de Parkinson et qui ne sont actuellement plus commercialisés en France.

Respecter les précautions d'emploi.... et signaler les expositions accidentelles

Le risque pour l'utilisateur humain fait partie des éléments qui sont analysés lors de la procédure d'évaluation de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments vétérinaires. Les précautions à prendre par l'utilisateur sont décrites dans la notice des médicaments vétérinaires et peuvent être complétées à tout moment en fonction des données de pharmacovigilance disponibles. Elles sont consultables sur le site internet de l'Anses (http://www.ircp.anmv.anses.fr/). Toutefois, au vu des cas d'expositions enregistrés, il apparaît qu'un certain nombre de ces recommandations ne sont pas toujours mises en œuvre.

La pharmacovigilance vétérinaire reposant sur la déclaration spontanée, il est très important que les médecins, les vétérinaires et les usagers signalent tout effet indésirable survenant suite à l'utilisation chez l'animal d'un médicament vétérinaire. Ces effets indésirables chez l'Homme peuvent survenir par contact avec les animaux traités, ou bien par contact direct avec le médicament vétérinaire lors de l'administration à l'animal, ou encore suite à une erreur de manipulation, un mésusage. Tous les signalements sont utiles, même lorsque les recommandations d'utilisation n'ont pas été suivies.

La surveillance de ces données permet d'identifier les actions à conduire pour prévenir les intoxications. Ces actions peuvent conduire à des modifications des notices, de conditionnements ou encore à la publication de communiqués de presse, pour sensibiliser les utilisateurs concernés sur certaines spécificités et précautions à prendre.

Sylviane LAURENTIE

Où déclarer:

Pour déclarer un effet indésirable **chez l'Homme** suite à l'utilisation d'un médicament vétérinaire : https://pharmacovigilance-anmv.anses.fr/

POUR EN SAVOIR PLUS, VOUS POUVEZ CONSULTER:

<u>Cas d'expositions humaines à des médicaments vétérinaires - Étude rétrospective des cas enregistrés dans la base de pharmacovigilance vétérinaire en 2018</u>

Comité de rédaction

Pour le réseau des Centres antipoison : Magali Labadie (CAP de Bordeaux)

Pour le réseau des Centres de consultation de pathologies professionnelles : Vincent Bonneterre (CCPP de Grenoble)

Nutrivigilance : Fanny Huret

Pharmacovigilance vétérinaire : Sylviane Laurentie

Phytopharmacovigilance: Ohri Yamada Toxicovigilance: Sandra Sinno-Tellier

Vigilance des produits chimiques : Cécilia Solal

Vigilance des intrants du végétal et des produits biocides : Marie-Odile Rambourg

Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles : Sergey Zhivin

Si vous souhaitez vous abonner à ce bulletin et recevoir la newsletter <u>cliquez ici</u>

L'Anses, en charge de plusieurs systèmes de vigilance sanitaire (pharmacovigilance du médicament vétérinaire, nutrivigilance, phytopharmacovigilance, toxicovigilance et vigilance des pathologies professionnelles), a souhaité rendre plus visibles ses activités de vigilance, par la création d'un bulletin dédié : Vigil'Anses.

Au gré des actualités de chacune des vigilances, ce bulletin quadrimestriel présente les principaux résultats des travaux que l'Agence a menés dans le cadre de ses missions de vigilance, en lien avec ses partenaires, réseaux de professionnels et groupes d'experts, ainsi que les actions entreprises. Les articles, de format volontairement court, s'adressent à tous les acteurs de la santé-environnement-travail : pouvoirs publics, agences sanitaires, instituts et organismes d'expertise partenaires de l'Anses, gestionnaires des politiques de prévention, communauté scientifique, professionnels, associations et usagers. Ils invitent le lecteur intéressé à prendre connaissance de publications, avis ou rapports disponibles sur internet, pour en savoir plus.



Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail 14 rue Pierre et Marie Curie 94 701 Maisons-Alfort Cedex

www.anses.fr /

