

COMITE DE COORDINATION DE TOXICOVIGILANCE

Président : Dr Robert GARNIER (CAP Paris) ; Vice-président : Dr Philippe SAVIUC (CTV Grenoble)

Secrétariat scientifique : Dr Sandra SINNO-TELLIER (InVS)

CAP Angers, CAP Bordeaux, CTV Grenoble, CAP Lille, CAP Lyon, CAP Marseille, CAP Nancy, CAP Paris, CTV Reims,
CAP Rennes, CTV Rouen, CAP Strasbourg, CAP Toulouse, MSA
Afssa, Afssaps, Afsset, InVS, DGS

Intoxication par les poppers

Analyse préliminaire des données de la BNCI, 1999 – 2009

Rapport fait à la demande de l'Afssaps

Décembre 2009

Rapporteurs

Luc Ferrari (CAPTV de Nancy)

Correspondance : tél. 03 83 32 36 36 ; mél : l.ferrari@chu-nancy.fr

Philippe Saviuc (CTV de Grenoble)

Correspondance : tél. 04 76 76 56 46 ; mél : PSaviuc@chu-grenoble.fr

Vincent Gazin (Afssaps)

Correspondance : tél. 01 55 87 35 87 ; mél : vincent.gazin@afssaps.sante.fr

Groupe de travail « Médicament »

Coordination : Dr Philippe Saviuc (CTV Grenoble) / Dr Anne Castot (Afssaps)

Coordination technique : Vincent Gazin (Afssaps),)

Experts : Samy Babai (CRPV Créteil), Irène Bidault (Afssaps), Alexandra Boucher (CEIP Lyon),
Claudine Cabot (CAP Toulouse), Luc de Haro (CAP Marseille), Luc Ferrari (CAP Nancy),
Vincent Gazin (Afssaps), Valérie Gibaja (CEIP Nancy), Laurence Lagarce (CRPV Angers),
Corine Pulce (CAP Lyon), Antoine Villa (CAP Paris).

Complément d'expertise/aspects non cliniques : Nicolas Vasseur (Afssaps)

Contributions

Ce travail a été rendu possible du fait de l'enregistrement par les centres antipoison et de toxicovigilance des données de l'activité quotidienne de réponse aux demandes de prises en charge et de suivi de dossiers.

Validation

Ce rapport a été :

- relu par : Robert Garnier, Sandra Sinno-Tellier, Frédéric de Bels, Corine Pulce, Alexandra Bouchet
- validé par le GT médicament le : 14 décembre 2009
- validé par la cellule opérationnelle le : 6 janvier 2010

Diffusion

Sommaire

Résumé	4
1. Contexte	5
1.1. Définition des poppers	5
1.2. Objet de la saisine du CCTV de toxicovigilance	6
1.3. Autres utilisation des nitrites d'alkyle.....	6
2. Aspects cliniques.....	7
2.1. Toxicité des poppers	7
2.2. Matériel et méthodes.....	7
2.3. Résultats	8
2.3.1. INTERROGATION DE LA BNPC ET DE CIGUË.....	8
2.3.2. STRATIFICATION PAR ANNEE, RAPPORTEE AU NOMBRE TOTAL DE CAS D'EXPOSITION	9
2.3.3. STRATIFICATION PAR ANNEE ET PAR SEXE	10
2.3.4. STRATIFICATION PAR ANNEE ET PAR CLASSE D'AGE.....	10
2.3.5. VOIES D'EXPOSITION.....	11
2.3.6. CIRCONSTANCES D'EXPOSITION	11
2.3.7. GRAVITE DES INTOXICATIONS	11
2.3.7.1. DECES	12
2.3.7.2. CAS GRAVES	12
2.3.7.2. MISE EN PERSPECTIVE	14
3. Aspects précliniques	15
3.1. Méthode.....	15
3.2. Toxicité à dose unique.....	15
3.3. Toxicité dose répétée.....	16
3.4. Reprotoxicité	16
3.5. Génotoxicité.....	16
3.6. Cancérogénèse.....	17
4. Classification européenne des nitrites d'alkyle	17
5. Discussion	18
6. Conclusion.....	19
7. Références	20
8. Annexe	21
Annexe 1. Décret 1990	21
Annexe 2. Décret 2007	22
Annexe 3. Décision du Conseil d'état	23
Annexe 4. Saisine Afssaps.....	25
Annexe 5. Périodes de contribution des systèmes d'information	27

Résumé

Suite à la décision du Conseil d'Etat du 15 mai 2009 (n° 312449) d'annuler le décret du 20 novembre 2007 concernant les poppers, l'Afssaps a sollicité le Comité de coordination de la toxicovigilance pour identifier les expositions et intoxications décrites pour ces substances. L'interrogation et l'analyse du système d'information des centres antipoison et de toxicovigilance ont permis d'identifier, entre le 1^{er} janvier 1999 et le 29 novembre 2009, 794 cas d'exposition, dont une grande majorité liée uniquement à une désignation générique "poppers" (92,4%). Ces expositions impliquaient le plus souvent un homme (72,5%), la tranche d'âge des 20-39 ans (67,6%), des expositions par voies respiratoire (57,3% des cas) et orale (35,3%). Elles étaient symptomatiques dans 683 cas, et considérées comme graves dans 119 cas ; 4 décès ont été enregistrés.

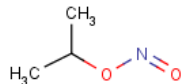
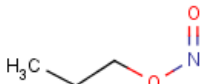
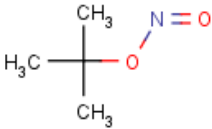
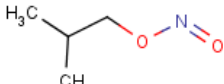
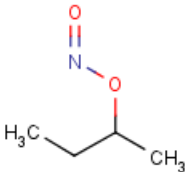
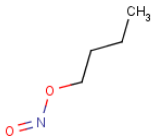
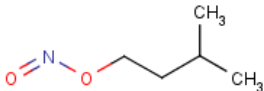
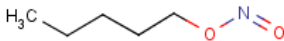
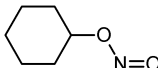
Du point de vue des risques liés à une exposition répétée n'induisant pas de signes cliniques immédiats d'intoxication, seul le nitrite d'isobutyle est classé cancérigène de catégorie 2 (annexe 1 de la directive européenne 67/548/EEC / règlement 1278/2008) signifiant qu'il doit être considéré comme probablement cancérigène pour l'homme au regard des effets observés chez l'animal. Aucune évaluation de la cancérigénicité des autres nitrites n'est disponible. La consultation des industriels et la recherche d'études non publiées des effets génotoxiques et cancérigènes des autres nitrites est recommandée. Une analyse plus approfondie des mécanismes de la cancérigénicité du nitrite d'isobutyle devrait également être conduite pour déterminer si les effets observés avec cette substance sont extrapolables aux autres composés de la même famille.

1. Contexte

1.1. Définition des poppers

Les poppers¹ constituent un groupe de substances contenant des nitrites organiques, destinés à des usages aphrodisiaques. Ce sont des liquides volatils à température ambiante, conditionnés dans des flacons de quelques millilitres, qui diffusent dans l'atmosphère après ouverture.

Tableau 1. Liste des nitrites d'alkyle connus ou pouvant potentiellement entrer dans la composition des poppers.

substance	CAS	formule	état à 20°C	point d'ébullition
nitrite d'isopropyle	541-42-4		liquide	40°C
nitrite de n-propyle	543-67-9		liquide	48°C
nitrite de tert-butyle	540-80-7		liquide	63°C
nitrite d'isobutyle	542-56-3		liquide	67°C
nitrite de sec-butyle	924-43-6		liquide	68,5°C
nitrite de n-butyle	544-16-1		liquide	78°C
nitrite d'isoamyle (nitrite d'iso pentyle)	110-46-3		liquide	99,2°C
nitrite de n-amyle (nitrite de pentyle)	463-04-7		liquide	104,5°C
cyclohexyl nitrite	5156-40-1		-	-

La volatilité des nitrites organiques décroît avec l'augmentation de la longueur de la chaîne hydrocarbonée. A titre de comparaison, les nitrites d'alkyle dont la chaîne carbonée est plus courte (nitrite de méthyle et d'éthyle) sont gazeux à température ambiante (points d'ébullition de -12°C et

¹ Le nom proviendrait du bruit, un « pop », qui se produisait lors de la rupture d'une ampoule de nitrite d'amyle.

18°C respectivement). De cette volatilité dépendra la concentration dans l'atmosphère d'ambiance et par conséquent l'intensité d'effet des poppers.

1.2. Objet de la saisine du CCTV de toxicovigilance

La vente et la distribution gratuite au public des poppers contenant des nitrites d'amyle (= pentyle) et de butyle ou leurs isomères ont été interdits en 1990 par décret n°90-274 du 26 mars 1990 [1] (cf. annexe 1).

Du fait de l'utilisation d'autres dérivés (nitrites d'isopropyle et de cyclohexyle) depuis l'interdiction des nitrites d'amyle et de butyle, un décret n°2007-1636 du 20 novembre 2007 a interdit : « La fabrication, l'importation, l'exportation, l'offre, la détention en vue de la vente ou de la distribution à titre gratuit, la mise en vente, la vente ou la distribution à titre gratuit des produits contenant des nitrites d'alkyle aliphatiques, cycliques ou hétérocycliques et leurs isomères destinés au consommateur et ne bénéficiant pas d'une autorisation de mise sur le marché » et a abrogé le décret de 1990 [2] (cf. annexe 2).

Une décision du Conseil d'Etat du 15 mai 2009 (n° 312449) [3] a annulé le décret de 2007, l'objet de ce décret étant jugé excessif et disproportionné au regard des risques que représenterait la commercialisation de ce produit pour la santé et la sécurité des consommateurs, rétablissant de ce fait, le décret de 1990 (cf. annexe 3).

L'Afssaps, pour connaître les risques liés à chacune des espèces de nitrites aliphatiques, a interrogé le Comité de coordination de la toxicovigilance (CCTV), souhaitant que les expositions soient analysées nitrite par nitrite (cf. saisine, annexe 4).

Parallèlement, une association a formé devant le Conseil d'Etat un recours contre la décision de rejet d'abroger le décret n°90-274 du 26 mars 1990 relatif aux produits dits « poppers » contenant des nitrites.

1.3. Autres utilisation des nitrites d'alkyle

Les nitrites d'alkyles sont couramment utilisés comme intermédiaires de synthèse dans l'industrie pharmaceutique, désodorisants d'atmosphère, nettoyants pour tête vidéo, additifs pour carburant de fusée... [4].

En milieu médical, les composés libérateurs de monoxyde d'azote sont utilisés comme vasodilatateurs dans le traitement de l'angine de poitrine. Il s'agit de la famille des dérivés nitrés (classe ATC² C01DA) dont plusieurs possèdent une Autorisation de Mise sur le Marché en tant que spécialités pharmaceutiques. Ces dérivés ne comportent pas de groupement nitrite mais un groupement nitrate (trinitrine, mononitrate/dinitrate d'isosorbide). Aucune de ces spécialités ne contient donc de nitrite d'alkyle.

Par ailleurs, les nitrites sont des agents méthémoglobinisants (*i.e.* oxydation de l'ion Fe(II) de l'hémoglobine en Fe(III), qui possède moins d'affinité pour l'oxygène). Cet effet a été dans le passé mis à profit dans le traitement des cas d'intoxication par le cyanure, lors par exemple d'un incendie, afin de diminuer la fixation du cyanure au Fe(II) de l'hémoglobine. Le nitrite de sodium et le nitrite d'amyle sont ainsi référencés dans la classification ATC (codes V03AB08 et V03AB22, respectivement). Cependant à ce jour, aucune spécialité à base de nitrite n'est autorisée dans cette indication en France.

² Anatomical Therapeutic Chemical Classification System

2. Aspects cliniques

2.1. Toxicité des poppers [4-7]

Les nitrites organiques volatils sont rapidement résorbés par voie respiratoire : par exemple les effets hypotenseurs du nitrite d'amyle sont appréciables dans les 30 secondes et durent 5 à 10 minutes. Ils sont moins rapidement résorbés par la peau et par la muqueuse digestive. Leurs effets se déduisent de leurs particularités toxicocinétiques et toxicodynamiques.

Au contact de l'eau tissulaire, les nitrites aliphatiques s'hydrolysent en partie en acide nitreux, un irritant de la peau et des muqueuses, responsable de dermatite de contact (érythème, croûtes jaunâtres des ailes du nez et de la lèvre supérieure) et de lésions irritatives des muqueuses (conjonctivite, irritation trachéo-bronchique) lors de l'utilisation prolongée par inhalation.

Après résorption, une partie est rapidement métabolisée au niveau hépatique en oxyde nitrique (NO), un puissant vasodilatateur agissant par relaxation des muscles lisses des vaisseaux. Cet effet est responsable de l'apparition d'une sensation de chaleur, de palpitations, de rire, d'euphorie, d'un flush transitoire ; à ces effets peuvent s'ajouter une céphalée, des nausées et vomissements, une tachycardie sinusale, une hypotension artérielle, un malaise syncopal, et dans les cas graves un collapsus cardiovasculaire qui traduit l'effondrement des résistances périphériques. La vasodilatation des vaisseaux cérébraux peut entraîner une hypertension intracrânienne. Une augmentation de la pression intra oculaire responsable de troubles visuels est rapportée, tout comme une céphalée chronique lors de l'utilisation continue.

Une autre partie des nitrites organiques est rapidement hydrolysée (demi-vie de quelques secondes) en ion nitrite, un oxydant puissant capable de transformer l'oxyhémoglobine en méthémoglobine. La méthémoglobine est incapable de transporter l'oxygène. Sa présence est responsable de l'apparition à partir de 15% d'une cyanose gris-ardoisé et, à partir de 20 à 40%, de signes d'hypoxie tissulaire, en particulier du système nerveux central (coma, convulsions et parésie transitoire) et du myocarde (tachycardie, dyspnée, douleur angineuse, au maximum trouble du rythme). Ces effets liés à la méthémoglobinémie s'ajoutent à ceux de la vasodilatation. Les propriétés oxydantes peuvent induire une hémolyse aiguë avec ses complications hémodynamiques et rénales (insuffisance rénale aiguë, acidose métabolique). Une hémolyse chronique est rapportée lors de l'utilisation continue.

Les décès sont pour la plupart décrits après ingestion de nitrites organiques. Parmi les facteurs de risque de décès, sont notés les antécédents vasculaires cardiaque ou neurologique, la présence d'une hypovolémie pré-existante, l'interaction avec une autre substance : prise concomitante d'éthanol, de sildénafil ou de certaines drogues (en particulier, cocaïne).

2.2. Matériel et méthodes

L'interrogation de la Base Nationale des Produits et Composition (BNPC) du système d'information commun des CAPTV français (Sicap) et de Ciguë (voir annexe 5) a permis de sélectionner les entrées impliquées par la dénomination « poppers », et les entrées impliquées par un nitrite d'alkyle ou de cycloalkyle à l'exclusion des nitrites de méthyle et d'éthyle (gazeux à température ambiante, cf. supra).

L'interrogation de la base nationale des cas d'intoxication (BNCI) du Sicap et de Ciguë a permis de rassembler les cas d'exposition enregistrés durant la période du 1^{er} janvier 1999 au 29 novembre 2009 à l'un des agents sélectionnés en BNPC. Les 10 CAPTV ont participé à cette étude. Selon la montée en charge progressive du système d'information, ils ont progressivement contribué à ce recueil (annexe 5).

Un cas d'exposition est défini comme un individu (cas humain) exposé à une spécialité contenant un nitrite d'alkyle ou de cycloalkyle et ayant fait l'objet d'un recours à un CAPTV.

Un cas symptomatique est défini comme un cas d'exposition présentant au moins un symptôme.

Un cas grave est défini à partir de la toxicité des poppers comme un cas symptomatique présentant au moins l'un des signes cliniques suivants (tel que codé dans les bases de données) :

- Méthémoglobinémie > 30%
- Symptômes cardio-vasculaires
 - Arrêt cardiaque
 - Pression artérielle systolique < 80 mm Hg
 - Troubles du rythme cardiaque
 - Choc
- Symptômes respiratoires
 - Bradypnée
 - Apnée / pause respiratoire
 - Cyanose
 - Dyspnée
 - Syndrome de détresse respiratoire aiguë
- Symptômes neurologiques
 - Convulsions
 - Etat de mal convulsif
 - Paralysie / parésie / déficit moteur
 - Coma
- Autres
 - Cécité / diminution de l'acuité visuelle
 - Troubles de la vision.

Les décès ont été comptabilisés séparément. L'imputabilité a été codée selon la méthode française d'imputabilité utilisée en Pharmacovigilance [8].

Les cas d'exposition et les cas graves ont été répartis selon l'âge, le sexe, l'année, le caractère symptomatique ou non de l'exposition, la voie d'exposition et la circonstance d'exposition.

Les tests de comparaison entre variables qualitatives ont été réalisés avec le test du chi2 (Stata, StataCorp LP).

Les données concernant les cas symptomatiques et les décès tous toxiques confondus, utilisées pour les comparaisons, proviennent d'une étude antérieure (données Sicap + Ciguë, période 2000-novembre 2008) [9].

2.3. Résultats

2.3.1. Interrogation de la BNPC et de Ciguë

Elle a permis d'identifier 794 expositions avec comme entrées les agents suivants :

- Classe Poppers : 734 cas
- Produit : 11 cas
 - Deeper Poppers : 8 cas
 - Man 200 Arome : 1 cas
 - Sex Line : 2 cas
- Substances : 49 cas
 - nitrite d'amyle, mélange d'isomères : 16 cas
 - nitrite d'isobutyle : 3 cas
 - nitrite d'isopropyle : 3 cas
 - nitrite de propyle : 27 cas

Dans la grande majorité des cas (92,4%) la nature du nitrite en cause n'est pas identifiable.

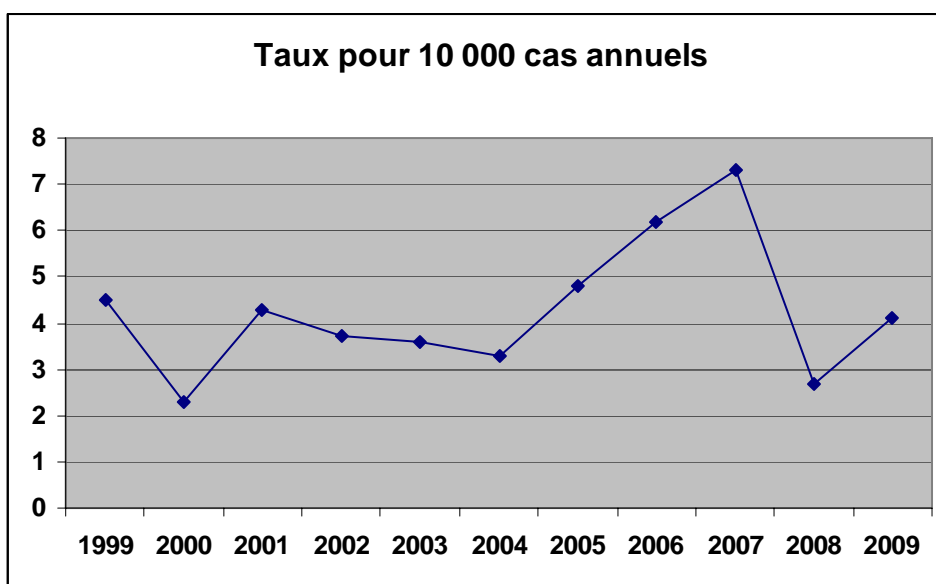
2.3.2. Stratification par année, rapportée au nombre total de cas d'exposition

Durant la période du 1^{er} janvier 1999 au 29 novembre 2009, 794 cas d'exposition à un poppers ont été recensés. Le nombre de cas d'exposition à des poppers rapporté au nombre annuel de cas d'exposition est présenté dans le tableau 2 et la figure 1.

Tableau 2. Répartition par année des cas d'exposition à des poppers et de leur proportion pour 10 000 cas d'exposition tous agents confondus.

Année	Exposition par poppers	Nombre de cas d'exposition en BNCI	Poppers/ 10 000 cas annuels
1999	28	62 752	4,5
2000	33	140 524	2,3
2001	62	145 248	4,3
2002	64	172 635	3,7
2003	65	179 295	3,6
2004	61	182 148	3,3
2005	86	178 134	4,8
2006	112	179 499	6,2
2007	143	194 931	7,3
2008	58	216 828	2,7
2009	82	200 381	4,1
Total	794	1 852 375	4,3

Figure 1. Evolution de la proportion annuelle des cas d'exposition à des poppers.



Le nombre d'expositions à des poppers est en augmentation depuis 1999. La proportion des expositions aux poppers (nombre d'exposition aux poppers rapporté au nombre d'expositions tous agents confondus) est aussi en augmentation à partir de 2005, avec un maximum en 2007 (7,3 cas d'exposition par poppers pour 10 000 cas d'exposition annuels). Sur l'ensemble des années, la proportion moyenne est de 4,3 intoxications pour 10 000 cas d'exposition rapportés dans un CAPTV. L'année 2009, incomplète, semble montrer une tendance à la re-augmentation ; bien que d'autres facteurs aient pu intervenir, la diminution observée durant l'année 2008 pourrait être en lien avec la parution du décret d'interdiction pris l'année précédente.

2.3.3. Stratification par année et par sexe

Les cas d'exposition sont répartis par année et sexe dans le tableau 3.

Les années 1999 (cf. annexe 5) et 2009 ne sont pas complètes. Elles ne peuvent donc être interprétées, et ne sont présentées ici qu'à titre d'exhaustivité.

Tableau 3. Répartition par année et sexe des cas d'exposition aux poppers.

Années	Hommes	Femmes	Total	Sexe ratio H/F
1999	21	6	27	3,5
2000	22	11	33	2,0
2001	45	17	62	2,6
2002	48	16	64	3,0
2003	49	16	65	3,1
2004	38	22	60	1,7
2005	58	28	86	2,1
2006	72	40	112	1,8
2007	101	42	143	2,4
2008	38	20	58	1,9
2009	59	22	81	2,7
Total	551	240	791	2,3

Dans trois cas, le sexe n'est pas renseigné dans les dossiers. Un plus grand nombre d'hommes est exposé à des poppers (72,5 % des cas).

2.3.4. Stratification par année et par classe d'âge

Les cas d'exposition aux poppers sont répartis par année et classe d'âge dans le tableau 4. Dans 77 cas l'âge n'a pas été renseigné, et ces données ne sont donc pas prises en compte dans le tableau.

Tableau 4. Répartition par année et classe d'âge des cas d'exposition aux poppers.

Années	Classes d'âge*							Total
	1 - 4	10 - 19	20 - 29	30 - 39	40 - 49	50 - 59	60 - 69	
1999	0	1	14	8	4	0	0	27
2000	0	1	12	9	3	0	0	25
2001	1	6	16	21	7	2	0	53
2002	3	4	30	5	8	3	0	53
2003	1	4	20	24	6	3	2	60
2004	0	5	20	21	7	1	1	55
2005	0	9	37	20	9	2	0	77
2006	2	16	43	25	12	7	0	105
2007	2	18	53	25	31	2	0	131
2008	2	8	23	11	5	3	2	54
2009	0	10	29	19	12	7	0	77
Total	11	82	297	188	104	30	5	717

* il n'y a pas d'exposé âgé entre 5 et 9 ans

La majorité des cas d'exposition a entre 20 et 39 ans (67,6 % des 717 cas d'individus exposés dont l'âge est connu).

Pour la classe d'âge 1-4 ans, il s'agit de cas d'exposition involontaire dans 10 cas, et d'un cas de malveillance.

Pour la classe d'âge 10-19 ans, il s'agit :

- d'un garçon de 11 ans, victime de malveillance ;
- d'une fille de 13 ans, exposée accidentellement ;
- de 4 enfants de 14 ans (sexe masculin : 3 ; féminin : 1) dont deux cas masculins de toxicomanie ;
- de 69 jeunes de 15 à 19 ans, parmi lesquels 15 sont exposés accidentellement et 54 de façon volontaire ;
- pour 7 cas l'origine de l'exposition est non connue.

2.3.5. Voies d'exposition

Les voies d'exposition des 717 cas dont l'âge et la voie d'exposition étaient connus sont détaillées dans le tableau 5.

Tableau 5. Répartition des cas d'exposition aux poppers selon les voies, la classe d'âge et le sexe.

Voie	Classe d'âge et sexe														Total		
	1-4		10-19		20-29		30-39		40-49		50-59		60-69		H	F	H+F
	H	F	H	F	H	F	H	F	H	F	H	F					
Auriculaire	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	2	3
Cutanée	0	0	3	2	18	16	4	4	7	0	2	0	0	1	34	23	57
Génitale	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Inhalation	2	0	28	21	107	50	83	29	52	15	20	0	2	2	294	117	411
Injection	0	0	0	0	4	0	0	1	0	0	0	0	0	0	4	1	5
Oculaire	0	1	8	2	19	6	7	3	2	1	2	1	0	0	38	14	52
Orale	5	4	15	7	74	33	50	17	32	4	7	1	2	2	185	68	253
Total	7	5	55	32	223	106	144	55	93	20	31	2	4	5	557	225	782

Dans 77 dossiers l'âge n'était pas précisé, ces cas ne sont pas comptabilisés dans ce tableau. Dans 11 cas la voie d'exposition n'était pas connue.

Plusieurs voies d'exposition ont parfois été déclarées pour un même cas, le total est donc supérieur au nombre de cas (717).

Les voies d'exposition les plus fréquentes, lors d'une exposition à des poppers, sont les voies respiratoire (57,3 % des cas) et orale (35,3 % des cas). Viennent ensuite les projections accidentelles, sur la peau ou dans les yeux.

2.3.6. Circonstances d'exposition

Les circonstances d'exposition aux poppers sont présentées dans le tableau 6. Dans 41 cas, les circonstances n'étaient pas spécifiées. Ces cas ne sont pas comptabilisés dans le tableau 6.

Tableau 6. Circonstances d'exposition aux poppers.

Circonstances	Nombre de cas
Accident	191
Tentatives de Suicide	37
Volontaire, hors TS et crime	507
Criminelle	18
Total	753

Les expositions volontaires (hors suicide et criminelles) représentent 67,3 % des cas d'exposition.

2.3.7. Gravité des intoxications

Parmi les 794 cas d'exposition, 111 sont asymptomatiques. Les cas symptomatiques, soit 683 cas, représentent 86,0 % des expositions aux poppers.

2.3.7.1. Décès

Au total, 4 décès ont été rapportés (0,5 % des expositions, 0,6 % des cas avec symptômes). Ils sont résumés dans le tableau 7.

Tableau 7. Résumé des cas avec décès.

N° dossier	Sexe	Age	Agent(s)	Voie	Résumé de l'observation	Délai expo – décès	Imputabilité évaluée
Lyon 362869			poppers	orale	Antécédent : infection VIH Histoire de la maladie : absorption récréative des 3 substances entre 21.30 et 23.30 ; à 00.45, perte de connaissance puis arrêt cardio circulatoire		
Paris 483319	M	36	GBL 4-5 mL shine & bright	orale	Résumé clinique : réanimation, reprise activité circulatoire (no flow 15 min, low flow 20 min) ; coma post anoxique, abolition des réflexes du tronc, pneumopathie d'inhalation, SDRA, défaillance multiviscérale neurologique, hépatique, rénale, hémodynamique	~22 h	poppers C1-S1 : I1
2009			éthanol (vin, bière) 3-4 verres	orale	Bilan biologique : acidose 7,1 ; PaCO2 52 mm Hg, PaO2 118 mmHg, RA 16 mmol/L, lactates 8 mmol/L (à la prise en charge) Traitement : réanimation symptomatique Analyse toxicologique : méthémoglobinémie 0,4% à 04.00		GBL C1-S2 : I1
Marseille 63108 2004	M	45	Poppers 1flacon à moitié vide retrouvé à proximité	?	Antécédent : consommation habituelle de poppers Histoire de la maladie : retrouvé par son copain Résumé clinique : malaise cyanose, arrêt cardio circulatoire	?	C1-S2 : I1
Marseille 359133 2009	M	43	poppers (jungle juice) flacon retrouvé vide à côté du corps	?	Antécédent : VIH Histoire de la maladie : retrouvé inconscient Résumé clinique : arrêt cardio circulatoire non récupéré	?	C1-S2 : I1
Paris 425084 2007	M	40	poppers ? chlorure d'éthyle ?	orale ?	Histoire de la maladie : arrêt cardio circulatoire dans une salle de sport (15 min après exposition ?) ; flacons de poppers et de chlorure d'éthyle dans le vestiaire de l'intéressé Résumé clinique : réanimé sans succès	?	poppers C1-S2 : I1 chlorure d'éthyle C1-S2 : I1

C : chronologie / S : sémiologie / I : imputabilité
GBL : gamma-butyrolactone

2.3.7.2. Cas graves

Les cas graves ont été sélectionnés à partir des critères définis précédemment. Cent dix neuf (119) cas graves ont été dénombrés. Le nombre de cas graves représente 15 % des expositions, 17,4 % des cas avec symptômes. Cent soixante et onze signes de gravité ont été rapportés pour l'ensemble des cas graves ; ces signes sont présentés dans le tableau 8.

Tableau 8. Répartition des signes présentés par les 119 cas graves.

Signes	Nombre de cas
Arrêt cardiaque	5
Pression artérielle systolique < 80 mm Hg	10
Troubles du rythme cardiaque	7
Méthémoglobinémie > 30%	50
Cyanose	42
Dyspnée	13
Syndrome de détresse respiratoire aiguë	3
Convulsions	9
Cécité / diminution de l'acuité visuelle	3
Coma, Glasgow < 8	29
Total	171

Dans certains cas d'intoxication, plusieurs signes graves ont été enregistrés. Au total 52 cas présentaient des signes de gravité multiples. Une méthémoglobinémie dépassant 30 % était présente

dans 42,0 % des cas. Une cyanose était rapportée dans 35,3 % des cas. Un retentissement cardio-circulatoire et neurologique était présent respectivement chez 28 intoxiqués et 25 intoxiqués.

Les cas graves sont répartis par année dans le tableau 9.

Tableau 9. Répartition par année des cas graves et de leur proportion tous toxiques confondus.

Année	Cas graves (n)	Fréquence par rapport aux expositions poppers (%)	Cas graves pour 10.000 expositions tous toxiques confondus
1999	7	25,0	1,1
2000	7	21,2	0,5
2001	7	11,3	0,5
2002	6	9,4	0,3
2003	12	18,5	0,7
2004	11	18,0	0,6
2005	13	15,1	0,7
2006	16	14,3	0,9
2007	25	17,5	1,3
2008	3	5,2	0,1
2009	12	14,6	0,6
Total	119	15,0	0,6

Les 119 cas graves représentent en moyenne 15 % des expositions aux poppers. L'année 2008 est caractérisée par le plus faible nombre de cas graves. La fréquence des cas graves est aussi la plus faible (5,2 %).

Tableau 10. Cas graves répartis selon la voie d'exposition aux poppers.

	Nombre de voie d'exposition
Cutanée	1
Inhalation	65
Injection	3
Oculaire	2
Orale	54
Total	125

Dans 3 cas, la voie d'exposition est inconnue, et n'est pas reprise dans le tableau. La somme des voies dépasse les 116 cas graves dont la voie est connue car les voies d'exposition peuvent être multiples. En ce qui concerne le cas impliquant la voie cutanée, il s'agit d'un cas d'exposition par voies multiples (orale, cutanée et respiratoire), et c'est vraisemblablement une autre voie que celle cutanée qui a le plus contribué à la gravité.

Les voies majoritairement en cause dans les intoxications avec effets graves sont les voies respiratoire (56,0 % des 116 cas graves dont la voie est connue) et orale (46,7 %). On observe une différence significative des voies d'exposition (orale, inhalation, autres voies) entre les cas non graves et les cas graves ($p < 0,001$ ³). La voie orale apparaît un peu plus fréquemment en cause dans les cas graves (46,6% des 116 cas graves dont la voie d'exposition est connue versus 35,3% de l'ensemble des 717 cas dont la voie d'exposition est connue).

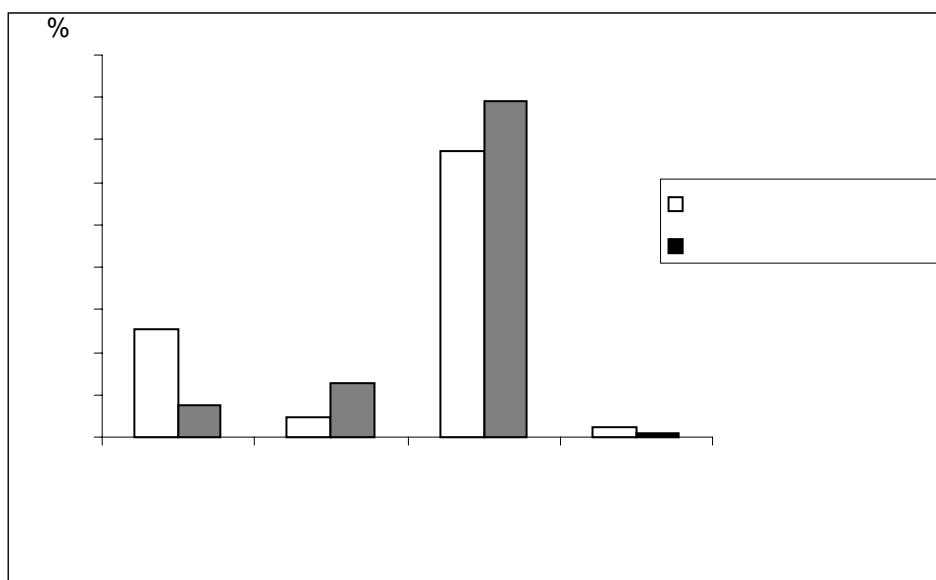
La gravité des cas d'intoxication selon les circonstances d'intoxication est présentée dans le tableau 11.

³ Les pourcentages ont été calculés en rapportant les voies aux cas, le Chi2 a été calculé sur les voies d'exposition.

Tableau 11. Cas graves selon les circonstances d'exposition aux poppers

Circonstances	Nombre de cas	Nombre de cas graves	Nombre de cas non graves
Accident	191	9	182
Tentatives de Suicide	37	15	22
Volontaire, hors TS et crime	507	94	413
Criminelle	18	1	17
Total	753	119	634

Figure 2. Répartition des cas graves et des cas selon les circonstances d'exposition aux poppers.



On constate en Figure 2 que les cas graves sont plus souvent associés à une intoxication volontaire, que ce soit par suicide ou hors suicide.

La comparaison des circonstances d'exposition (volontaires⁴, accidentelles) entre les cas graves (circonstance volontaire 92,4 %) et les cas non graves (circonstance volontaire 71,3 %) montre une différence significative ($p < 0,001$).

Le ratio H/F dans les cas graves est de 4,8 (96 H pour 20 F, 3 non renseignés), significativement différent du ratio H/F de 2,3 dans les cas non graves ($p = 0,001$).

En conclusion, il ressort que les cas graves sont proportionnellement plus fréquents chez les hommes, que la voie orale est plus fréquemment en cause et que l'intoxication est plus souvent volontaire (tentative de suicide).

2.3.7.2. Mise en perspective

Les cas d'exposition, les cas symptomatiques et les décès par poppers, tous toxiques confondus et tous médicaments sont rapportés dans le tableau 12.

⁴ volontaire = non accidentel, soit les 3 dernières modalités du tableau 11.

Tableau 12. Données des CAPTV concernant les expositions aux toxiques et aux médicaments, symptomatiques ou ayant entraîné un décès.

	Tous toxiques (2000-2008)	Tous médicaments (2000-2008)	Poppers (1999-2009)
Exposition (n)	1 456 035	587 041	794
Symptomatique (n)	505 704	161 645	683
proportion de cas symptomatique (%)	34,7	27,5	86,0
Décès	2 045	894	4
proportion décès vs exposition (%)	0,14	0,15	0,50
proportion décès vs cas symptomatique (%)	0,40	0,55	0,59

Les cas d'exposition aux poppers apparaissent au moins 2 fois plus fréquemment symptomatiques que les cas d'exposition « tous toxiques » ou « tous médicaments » rapportés dans les CAP-TV ; en rapportant les décès aux cas symptomatiques, la fréquence de décès apparaît du même ordre de grandeur.

3. Aspects précliniques

3.1. Méthode

La recherche des données toxicologiques a été effectuée par l'utilisation des bases de données suivantes : Hazardous Substances Data Bank (HSDB) et ChemIDplus – National Library of Medicine / United States (<http://toxnet.nlm.nih.gov>). La recherche bibliographique a été effectuée à partir de Pubmed en utilisant les mots clés suivants : poppers / inhalant nitrites / toxicity / carcinogenicity / genotoxicity.

3.2. Toxicité à dose unique

Tableau 13. Données expérimentales de toxicité à dose unique.

Espèce	substance	CL50 / inhalation	durée d'exposition	référence
Souris	nitrite de n-butyle	949 ppm	30 min	(Rees, Coggeshall et al, 1986) [10]
		567 ppm	60 min	(McFadden, Carlson et al, 1981) [11]
	nitrite d'isobutyle	1346 ppm	30 min	(Rees, Coggeshall et al, 1986) [10]
		1033 ppm	60 min	(McFadden, Carlson et al, 1981) [11]
	nitrite de sec-butyle	1753 ppm	60 min	(McFadden, Carlson et al, 1981) [11]
	nitrite de tert-butyle	10852 ppm	60 min	(McFadden, Carlson et al, 1981) [11]
	nitrite d'isoamyle	1430 ppm	30 min	(Rees, Coggeshall et al, 1986) [10]
Rat	nitrite de méthyle	176 ppm	4h	Klonne et al 1987 [12]
	nitrite d'éthyle	160 ppm	4h	Klonne et al 1987 [12]
	nitrite de n-propyle	300 ppm	4h	Klonne et al 1987 [12]
	nitrite de n-butyle	4210 ppm	4h	Klonne et al 1987 [12]
	nitrite d'isobutyle	777 ppm	4h	Klonne et al 1987 [12]
	nitrite d'isoamyle	716 ppm	4h	Klonne et al 1987 [12]

NB: les nitrites organiques du tableau ci-dessus ont été retenus par rapport à la voie d'administration d'intérêt (inhalation). Les autres données CL50 pourront être fournies dans un rapport ultérieur.

Source: U.S. Department of Health and Human Services
Public Health Service - Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration
NIDA Research Monograph 83, 1988.

Les concentrations inhalées qui induisent la mortalité de la moitié des animaux exposés augmentent avec la longueur de la chaîne alkyle : les nitrites d'alkyles à chaîne courtes apparaissent donc plus toxiques en exposition aiguë que les composés à chaîne longue. Cependant, dans la gamme des nitrites utilisés dans les poppers (propyle, butyle, amyle), les différences sont faibles, inférieures à un facteur 10. Etant donné que tous les nitrites d'alkyles libèrent une même quantité de NO, chaque molécule comportant un seul groupe nitrite, aucune différence n'est donc attendue en termes de toxicodynamie. Néanmoins, la différence se situe probablement au niveau de la toxicocinétique, en particulier de l'absorption et de la distribution.

3.3. Toxicité dose répétée

Tableau 14. Etude expérimentale de 13 semaines avec le nitrite d'isobutyle.

Espèce	Voie et durée	doses	observations	NOAEL
F344/N rat (10♂/10♀)	Inhalation 6h/j, 5j/sem pendant 13 sem	0, 10, 25, 75, 150 et 300 ppm (soit 0, 42, 105, 315, 630 et 1260 mg m ⁻³)	-75 ppm : méthémoglobinémie et anémie modérées. Accumulation hémossidérine dans la rate -150 : 1 ^{ers} signes d'hyperplasie des cellules épithéliales nasales -300 : hyperplasie cellulaire épithéliale bronchique.	25 ppm
B6C3F1 souris (10♂/10♀)	Inhalation 6h/j, 5j/sem pendant 13 sem	0, 10, 25, 75, 150 et 300 ppm	-75 : ↑ hématopoïèse chez le ♂, hémossidérose chez la ♀ -150 : méthémoglobinémie et anémie modérées. -300 : hyperplasie épithélium bronchiolaire	25 ppm

L'intoxication chronique par les nitrites d'alkyle entraîne une anémie induite par la formation de méthémoglobine. Après inhalation durant 13 semaines, la concentration maximale sans effet toxique (NOAEL) était de 25 ppm. La concentration minimale induisant un effet toxique (LOAEL) était de 75 ppm.

3.4. Reprotoxicité

Aucune donnée n'a été retrouvée dans la littérature consultée.

3.5. Génotoxicité

Tableau 15. Etude de génotoxicité in vitro pour le nitrite d'isoamyle.

Type d'études	Système	Doses	Résultat	Référence
Mutagenèse <i>in vitro</i> Test d'Ames	<i>S. Typhimurium</i> TA135, TA1537, TA97, TA98 et TA100 +/- S9	0.01, 0.033, 0.1, 0.333, 1, 3.33 et 6.66 mg/puits	Test positif dès 0.1 mg/puits pour la souche TA135 S9-	Mortelmans et al, 1986 [13]

Tableau 16. Etude de génotoxicité in vitro pour le nitrite d'isobutyle.

Type d'études	Système	Doses	Résultat	Référence
Mutagenèse <i>in vitro</i> Test d'Ames	<i>S. Typhimurium</i> TA135, TA1537, TA97, TA98 et TA100 +/- S9	0.1, 0.333, 1, 3.33, 6.66 et 10 mg/puits	Test positif dès 3.33 mg/puits pour les souches TA100 et TA135 +/-S9	Mortelmans et al, 1986 [13]

Les données de mutagenèse sont limitées. Un effet mutagène a été observé pour les nitrites d'isoamyle et d'isobutyle sur la souche TA135 sans activation métabolique dans les 2 cas. Dans le cas du nitrite d'isobutyle, un effet était également retrouvé sur la souche TA100.

3.6. Cancérogénèse

Tableau 17. Etude expérimentale de cancérogénèse du nitrite d'isobutyle.

Espèce	Voire et durée	doses	observations	référence
F344/N rat (56♂/56♀)	Inhalation 6h/j, 5j/sem pendant 103 sem	0, 37.5, 75, 150 ppm (soit 0, 158, 315, 630 mg m ⁻³)	75 ppm : augmentation significative de l'incidence des adénomes alvéolaires et/ou des adénocarcinomes chez le ♂ 150 : idem pour la ♀	National Toxicology program, 1996 [14]
B6C3F1 souris (56♂/56♀)	Inhalation 6h/j, 5j/sem pendant 103 sem	0, 37.5, 75, 150 ppm	Idem ci-dessus + chez le mâle, augmentation de l'incidence des adénomes thyroïdiens.	National Toxicology program, 1996 [14]

Le nitrite d'isobutyle est cancérogène chez le rat et la souris après inhalation. Les tumeurs induites sont observés au niveau des poumons ; l'absence d'augmentation de l'incidence des tumeurs sur d'autres localisations est en faveur d'un effet local avant passage systémique.

4. Classification européenne des nitrites d'alkyle

La directive 67/548/EEC, remplacée par le règlement 1278/2008 depuis le 20 janvier 2009, présente dans son annexe 1 une liste de substances chimiques dangereuses et réglemente leur utilisation et leur étiquetage.

Tableau 18. Classification européenne des nitrites d'alkyle et étiquetage d'après l'annexe 1 de la directive 67/548/EEC.

Chemical name	CAS No	Classification	Labelling	ATP No
nitrite de butyle	544-16-1	F; R11 T; R23/25	F; T R: 11-23/25 S: (1/2-)16-24-45	inséré : #19 (sept 1993)
nitrite d'isobutyle	542-56-3	F; R11 Xn; R20/22 Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 3; R68	F; T R: 11-20/22-45-68 S: 53-45	inséré : #19 (sept 1993) modifié : #29 (avril 2004)
nitrite de sec-butyle	924-43-6	F; R11 Xn; R20/22	F; Xn R: 11-20/22 S: (2-)16-24-46	inséré : #19 (sept 1993)
nitrite de tert-butyle	540-80-7	F; R11 Xn; R20/22	F; Xn R: 11-20/22 S: (2-)16-24-46	inséré : #19 (sept 1993)
nitrite de pentyle, nitrite d'amyle, mélange d'isomères	463-04-7 110-46-3	F; R11 Xn; R20/22	F; Xn R: 11-20/22 S: (2-)16-24-46	inséré : #21 (déc 1994)

R11 : Facilement inflammable

R20/22 : Nocif par inhalation et par ingestion.

R23/25 : Toxique par inhalation et par ingestion

R45 : Peut provoquer le cancer

R68 : Possibilité d'effets irréversibles

Les nitrites de propyle et de cyclohexyle ne sont pas classés. Il se peut qu'aucune évaluation n'ait été conduite.

Le nitrite de butyle et ses isomères ainsi que le nitrite d'amyle sont tous classés comme étant inflammables et l'étiquetage des préparations en contenant doivent présenter la phrase de risque R11.

Le nitrite d'isobutyle est classé mutagène de catégorie 3 (signal à considérer pour l'homme).

Le nitrite d'isobutyle est classé cancérogène de catégorie 2 (doit être considéré comme cancérogène pour l'homme).

5. Discussion

En raison des contraintes temporelles imposées, ce rapport ne présente qu'une première analyse des données des centres antipoison et de toxicovigilance. Un retour aux observations détaillées n'a été réalisé que pour les patients décédés. Du fait de ces contraintes, il n'a pas non plus été effectué d'analyse systématique des données cliniques publiées. De même, la recherche de données expérimentales s'est limitée à l'interrogation d'une base de données bibliographique et de deux bases de données factuelles. Cette première approche apporte des données sur les dangers et les risques des nitrites organiques qui permettent une réponse à la saisine. Si cela s'avérait utile, le présent rapport pourrait être complété : en détaillant l'analyse des données des CAPTV et/ou en y ajoutant une analyse des données bibliographiques sur les effets des nitrites organiques chez l'homme et/ou en élargissant la recherche de données expérimentales à d'autres bases de données et aux éventuelles études non publiées dont les industriels producteurs de nitrites organiques pourraient disposer.

L'objectif de la saisine était de documenter la toxicité de chacun des nitrites utilisés comme poppers via une analyse des cas recensés dans la base de données des centres antipoison et de toxicovigilance. Cet objectif n'a pas pu être atteint. La toxicité des différents nitrites ne peut être appréhendée à partir de l'activité des CAPTV : en effet, la grande majorité des cas (plus de 98%) sont codés selon la classe de l'agent (poppers), et non pas selon sa spécification (nitrite de cyclohexyle par exemple). Ce constat est la résultante de plusieurs causes : le conditionnement du produit peut être dépourvu d'informations précises quant à la dénomination (parfois seul le mot « poppers » figure sur un flacon) ou de composition ; la personne ayant eu recours à un CAPTV (l'utilisateur lui-même, ses proches ou un professionnel de santé) peut selon les circonstances ne pas avoir accès au produit et/ou ne pas utiliser le nom précis du poppers en cause qui pourrait permettre d'en connaître la composition ; le répondeur du CAPTV, confronté à cette difficulté d'identification précise peut coder un produit mal défini à ses yeux sous le nom générique de poppers. Ces écueils empêchent définitivement toute interprétation par rapport aux espèces chimiques incriminées.

Les cas d'exposition dans lesquels l'agent a été codé sous le nom de substance (49 cas au total, dont nitrite d'amyle 16, nitrite de propyle 27) sont trop peu nombreux pour permettre une exploitation statistique.

Cette étude a néanmoins permis de recenser 794 cas d'exposition à des poppers. Le nombre d'exposition augmente avec les années. Rapporтер ce nombre au nombre de cas d'exposition tous toxiques confondus permet d'établir une proportion qui prend en compte l'activité (croissante) des CAPTV. Cette proportion atteint un pic entre 2005 et 2007 ; elle diminue en 2008, possiblement en lien avec le décret pris en 2007, mais augmente à nouveau durant les 11 premiers mois de 2009.

Parmi ces cas d'exposition, 683 étaient symptomatiques (86 %). La fréquence de cas symptomatiques est nettement plus importante que celle obtenue avec les médicaments (27,5 %) ou avec tous les toxiques confondus (34,7 %). Il est très vraisemblable que les circonstances particulières des expositions aux poppers en soit la cause (les expositions accidentelles généralement peu symptomatiques sont en effet moindres). Ce caractère apparemment plus souvent symptomatique des expositions aux poppers doit être interprété avec prudence : en raison de l'emploi généralement volontaire et à des fins récréatives de ce type de préparation, les cas asymptomatiques (et les effets indésirables bénins) sont rarement rapportés.

Il n'est pas possible à partir des données des CAPTV d'être plus précis quant au risque toxique de la consommation de poppers (risque = nombre d'intoxications / nombre de consommateurs de poppers). Au numérateur, certaines intoxications ne sont pas rapportées et il peut y avoir des variations dans le taux de signalement notamment en fonction de la clinique (les situations faisant l'objet d'un appel vont au minimum de la simple inquiétude quant aux effets perçus, à au maximum des intoxications avec des signes graves). Le dénominateur n'est quant à lui pas connu, ce qui ne permet pas d'estimer la part des expositions non symptomatiques. Cette situation est habituelle dans les études réalisées à partir des données des CAPTV, mais la connaissance des volumes de vente de l'agent d'intérêt permet généralement d'approcher ce risque. Compte tenu de l'état du marché et des filières d'approvisionnement des poppers, la connaissance des volumes de vente n'est pas accessible.

Parmi les expositions symptomatiques, 119 cas ont été définis comme graves (17,4 %) selon des critères propres à la toxicité des poppers. Comparativement aux expositions non graves, les cas graves sont plus fréquents chez l'homme, lorsque l'exposition est orale, cette voie d'exposition

pouvant être en lien avec les tentatives de suicide (12,6% de tentative de suicide dans les cas graves, 4,9% dans les autres cas).

La gravité des cas d'exposition à des poppers paraît élevée, mais elle est vraisemblablement surestimée par la méthode de réalisation de l'étude. Du fait des délais impartis, l'interrogation a sélectionné dans les bases de données les cas graves à partir des critères déjà explicités sans prendre en compte l'éventuel usage ou présence d'un toxique associé ce dernier pouvant lui aussi participer à la gravité de l'intoxication voire en être le seul responsable. Pour que l'analyse soit correcte, une analyse complémentaire est donc indispensable ; elle nécessiterait cependant de retourner aux dossiers sources afin de les analyser individuellement. Ce rapport pourrait être complété, ce qui permettrait de mesurer dans chacun des dossiers la responsabilité d'un poppers.

Les effets les plus graves n'ont pu être reliés aux doses d'exposition. S'agissant d'une exposition par la voie respiratoire, il n'est en effet pas aisé d'estimer une dose ou une concentration sans outils de mesure (métrologie). Les poppers étant volatils et diffusant largement dans l'air ambiant, les quantités réelles de nitrites inhalées ne sont pas connues. La contenance du flacon est une estimation très grossière ; de plus, un même flacon peut être « partagé » par plusieurs personnes.

Quatre cas d'exposition avec décès ont été recensés. Ils sont tous, compte tenu des exigences de la méthode utilisée, d'imputabilité douteuse (I1), du fait d'une absence de preuve tangible de l'intoxication, en particulier de dosage analytique ou de mesure de la méthémoglobinémie. A contrario, la symptomatologie est compatible dans tous les cas, et le rôle direct du poppers ou sa participation dans le décès n'a été exclu que dans un seul cas (1^{er} cas du tableau 7). Rapportés au nombre de cas d'exposition, les décès par poppers apparaissent 3 fois plus fréquents que ceux en lien avec une exposition à un médicament ou tous toxiques confondus. Les modes de signalement aux CAPTV ne sont cependant pas nécessairement comparables d'une classe de toxique à une autre et les circonstances d'exposition peuvent être très différentes (moins d'expositions accidentelles avec les poppers) : l'estimation a donc été faite en se rapportant aux seuls cas symptomatiques et les décès par poppers apparaissent alors du même ordre de grandeur (tableau 12).

En termes d'exposition, il apparaît qu'à partir d'un flacon ouvert l'exposition au nitrite d'alkyle présentant une chaîne carbonée courte (propyle < butyle < pentyle) peut être plus importante du fait de la différence de volatilité. En termes d'effet, il apparaît d'après les données d'intoxication aiguë expérimentales chez l'animal que les nitrites d'alkyle présentant une chaîne carbonée courte sont légèrement plus actifs du fait probablement d'un profil toxicocinétique (absorption / distribution) différent.

Le nitrite d'isobutyle est cancérigène chez le rat et la souris après inhalation. Les carcinomes sont seulement observés au niveau des poumons, indiquant un probable effet local avant passage systémique. Une analyse plus détaillée du mécanisme d'action cancérigène du nitrite d'isobutyle nécessite d'être conduite afin de tenter de déterminer s'il s'agit d'un effet spécifique du nitrite d'isobutyle ou d'un effet commun aux nitrites d'alkyle, ce qui n'a pas pu être mis en œuvre dans ce rapport faute de temps. En l'état actuel, aucune extrapolation à la famille des poppers n'est effectuée. En tout état de cause, le nitrite d'isobutyle est classé cancérigène de catégorie 2 (doit être considéré comme cancérigène pour l'homme), ce qui implique que les préparations en contenant ne peuvent être vendues ou distribuées gratuitement au public.

6. Conclusion

L'analyse des données des CAPTV a mis en évidence 794 cas d'exposition en 10 ans (1999-2009) par des poppers dont 15 % étaient graves. Une baisse transitoire des expositions a été mise en évidence après 2007, mais il semblerait que courant 2009 les expositions soient à nouveau en augmentation pour rejoindre une fréquence similaire à celle de 2007. L'analyse selon les espèces chimiques n'a pas été possible.

Cependant, le nitrite d'isobutyle est classé cancérigène de catégorie 2 ; ce classement implique que les préparations en contenant ne peuvent être vendues ou distribuées gratuitement au public. La consultation des industriels et la recherche d'études non publiées des effets génotoxiques et

cancérogènes des autres nitrites sont recommandées. Une analyse plus approfondie des mécanismes de la cancérogénicité du nitrite d'isobutyle devrait également être conduite pour déterminer si les effets observés avec cette substance sont extrapolables aux autres composés de la même famille.

7. Références

1. Décret n°90-274 du 26 mars 1990 relatif aux produits dits <<poppers>> contenant des nitrites de butyle et de pentyle (J.O., 28 mar. 1990, p. 3758).
2. Décret n°2007-1636 du 20 novembre 2007 relatif aux produits contenant des nitrites d'alkyle aliphatiques, cycliques, hétérocycliques ou leurs isomères destinés au consommateur et ne bénéficiant pas d'une autorisation de mise sur le marché (J.O., n° 271, 22 nov. 2007, p. 19070).
3. Décision en conseil d'état n°312449 ; devrait être publiée dans le recueil des décisions du Conseil d'état « Lebon » : requête n°312449, 312454, 312485.
4. Testud F. Nitrites aliphatiques. In : Testud F. Pathologie toxique professionnelle et environnementale. 2e édition, éditions Eska, Paris 2005:539-40.
5. Seifert SA. Nitrates and nitrites. In: Dart RC eds, Medical Toxicology, 5th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2004:1174-80.
6. Anderson BD. Nitrites. In: Brent J, Wallace KL, Burkart KK, Phillips SD, Donovan JW eds. Critical care toxicology Diagnosis and management of the critically poisoned patient. Elsevier Mosby; Philadelphie 2005:1539-41.
7. Amyl nitrite. In: Sweetman SC eds. Martindale: the complete drug reference, 34th Edition, Pharmaceutical Press, London 2005:1032.
8. Bégau B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie* 1985;40(2):111-8.
9. Saviuc P. Exposition aux antalgiques de palier 2 : mise à jour du recueil de cas à partir des centres antipoison et de toxicovigilance, données 2006-2008. Rapport fait à la demande de l'Afssaps. Comité de coordination de la toxicovigilance: 2009, 22p.
10. Rees DC, Coggeshall EM, Dragan Y, Breen TJ, Balster RL. Acute effects of some volatile nitrites on motor performance and lethality in mice. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1986;8(2):139-42.
11. McFadden DP, Carlson GP, Maickel RP. The role of methemoglobin in acute butyl nitrite toxicity in mice. *Fundam Appl Toxicol* 1981;1(6):448-51.
12. Klonne DR, Ulrich CE, Weissmann J, Morgan AK. Acute inhalation toxicity of aliphatic (C1-C5) nitrites in rats. *Fundam Appl Toxicol* 1987;1(8):101-6.
13. Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T, Speck W, Tainer B, Zeiger E. Salmonella mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals. *Environ Mutagen* 1986;8(suppl 7):1-119.
14. National Toxicology program, 1996. Toxicology & Carcinogenesis Studies of Isobutyl Nitrite in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). Technical Report Series No 448, NIH Publication No 96-3364, U.S. Department of Health and Human Services.
15. Osterloh J, Goldfield D. Butyl nitrite transformation in vitro, chemical nitrosation reactions, and mutagenesis. *J Anal Toxicol* 1984;8(4):164-9.

8. Annexe

Annexe 1. Décret 1990

3758

JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

28 mars 1990

Le nombre total des places offertes aux concours est fixé à trente-six. Ces places sont réparties de la manière suivante :

Concours externe prévu à l'article 6 du décret n° 74-555 du 17 mai 1974 : dix-huit places ;

Concours interne prévu à l'article 6 du même décret : dix-huit places.

En outre, onze places seront offertes aux bénéficiaires du code des pensions militaires d'invalidité et des victimes de guerre et trois places aux travailleurs handicapés.

Les postes non pourvus par cette catégorie de candidats s'ajouteront aux emplois à pourvoir par voie de concours.

Les registres d'inscription seront ouverts jusqu'au 5 mai 1990.

Date limite de retrait des dossiers : 24 avril 1989.

La date des épreuves, la composition du jury et la liste des candidats admis à concourir feront l'objet d'un arrêté du ministre de l'agriculture et de la forêt.

Nota. - Tous renseignements peuvent être obtenus auprès du ministère de l'agriculture et de la forêt (direction générale de l'administration, service du personnel, bureau des concours), 78, rue de Varenne, 75700 Paris.

MINISTÈRE DE LA SOLIDARITÉ, DE LA SANTÉ ET DE LA PROTECTION SOCIALE

Décret n° 90-274 du 28 mars 1990 relatif aux produits dits « poppers » contenant des nitrites de butyle et de pentyle

NOR : SPS900016D

Le Premier ministre,

Sur le rapport du ministre d'Etat, ministre de l'économie, des finances et du budget, du garde des sceaux, ministre de la justice, du ministre de l'industrie et de l'aménagement du territoire et du ministre de la solidarité, de la santé et de la protection sociale,

Vu la loi n° 83-660 du 21 juillet 1983 relative à la sécurité des consommateurs et modifiant certaines dispositions de la loi du 1^{er} août 1905, notamment son article 2 ;

Vu le code pénal, notamment son article R. 25 ;

Vu l'avis de la commission de la sécurité des consommateurs ;

Le Conseil d'Etat (section sociale) entendu,

Décrète :

Art. 1^{er}. - La vente ou la distribution gratuite au public des produits dits « poppers » contenant des nitrites de butyle et de pentyle ou leurs isomères est interdite.

Art. 2. - Seront punis de la peine d'amende prévue pour les contraventions de la 5^e classe ceux qui n'auront pas respecté les dispositions de l'article 1^{er} du présent décret.

En cas de récidive, la peine d'amende prévue pour la récidive des contraventions de la 5^e classe sera applicable.

Art. 3. - Le ministre d'Etat, ministre de l'économie, des finances et du budget, le garde des sceaux, ministre de la justice, le ministre de l'industrie et de l'aménagement du territoire et le ministre de la solidarité, de la santé et de la protection sociale sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent décret, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 26 mars 1990.

MICHEL ROCARD

Par le Premier ministre :

*Le ministre de la solidarité, de la santé
et de la protection sociale,*
CLAUDE ÉVIN

*Le ministre d'Etat, ministre de l'économie,
des finances et du budget,*
PIERRE BÉRÉGOVOY

Le garde des sceaux, ministre de la justice,
PIERRE ARPAILLANGE

*Le ministre de l'industrie
et de l'aménagement du territoire,*
ROGER FAUROUX

Décret n° 90-275 du 27 mars 1990 modifiant les articles R. 5192 et R. 5208 du code de la santé publique (deuxième partie)

NOR : SPSM9000700D

Le Premier ministre,

Sur le rapport du ministre de la solidarité, de la santé et de la protection sociale,

Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 626, R. 5140, R. 5182, R. 5190, R. 5192 et R. 5208 ;

Vu l'avis du Conseil national de l'ordre des médecins en date du 26 février 1990 ;

Vu l'avis du Conseil national de l'ordre des pharmaciens en date du 26 février 1990 ;

Le Conseil d'Etat (section sociale) entendu,

Décrète :

Art. 1^{er}. - Il est ajouté au 1^o de l'article R. 5192 du code de la santé publique les mots suivants :

« ... ainsi que de la commission des stupéfiants et des psychotropes prévue à l'article R. 5182 lorsqu'il s'agit de médicaments ou produits stupéfiants ou psychotropes ou susceptibles d'être utilisés pour leur effet psychoactif. »

Art. 2. - Le premier alinéa de l'article R. 5208 du code de la santé publique est complété comme suit :

« Toutefois, pour des motifs de santé publique, pour certains médicaments ou produits, cette durée peut être réduite par arrêté du ministre de la santé après avis des conseils nationaux de l'ordre des médecins et de l'ordre des pharmaciens et de la commission prévue à l'article R. 5140, ainsi qu'après avis de la commission des stupéfiants et des psychotropes prévue à l'article R. 5182 lorsqu'il s'agit de substances psychotropes ou susceptibles d'être utilisées pour leur effet psychoactif. »

Art. 3. - Le ministre de la solidarité, de la santé et de la protection sociale est chargé de l'exécution du présent décret, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 27 mars 1990.

MICHEL ROCARD

Par le Premier ministre :

*Le ministre de la solidarité, de la santé
et de la protection sociale,*
CLAUDE ÉVIN

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DE L'ÉCONOMIE, DES FINANCES ET DE L'EMPLOI

Décret n° 2007-1636 du 20 novembre 2007 relatif aux produits contenant des nitrites d'alkyle aliphatiques, cycliques, hétérocycliques ou leurs isomères destinés au consommateur et ne bénéficiant pas d'une autorisation de mise sur le marché

NOR : ECEC0764037D

Le Premier ministre,

Sur le rapport de la ministre de l'économie, des finances et de l'emploi,

Vu la directive 98/34/CE modifiée du Parlement européen et du Conseil du 22 juin 1998 prévoyant une procédure d'information dans le domaine des normes et réglementations techniques et des règles relatives aux services de la société de l'information, ensemble la notification n° 2007/0208/F du 20 avril 2007 adressée à la Commission des Communautés européennes ;

Vu le code de la consommation, notamment son article L. 221-3 ;

Vu le code des douanes, notamment son article 38 ;

Vu le code pénal, notamment ses articles 121-2, 131-41, 132-11, 132-15 et R. 610-1 ;

Vu l'avis de la commission de la sécurité des consommateurs en date du 14 décembre 2006 ;

Le Conseil d'Etat (section des finances) entendu,

Décète :

Art. 1^{er}. – La fabrication, l'importation, l'exportation, l'offre, la détention en vue de la vente ou de la distribution à titre gratuit, la mise en vente, la vente ou la distribution à titre gratuit des produits contenant des nitrites d'alkyle aliphatiques, cycliques ou hétérocycliques et leurs isomères destinés au consommateur et ne bénéficiant pas d'une autorisation de mise sur le marché, est interdite.

Art. 2. – Le fait de contrevenir aux dispositions de l'article 1^{er} est puni de la peine d'amende prévue pour les contraventions de la cinquième classe.

Les personnes physiques coupables de la contravention prévue au présent article encourent également la peine complémentaire de confiscation de la chose qui a servi ou était destinée à commettre l'infraction ou de la chose qui en est le produit.

Les personnes morales reconnues pénalement responsables, dans les conditions prévues par l'article 121-2 du code pénal, de la contravention prévue au présent article encourent outre l'amende, dans les conditions prévues à l'article 131-41 du code pénal, la confiscation de la chose qui a servi ou était destinée à commettre l'infraction ou de la chose qui en est le produit.

La récidive des contraventions prévues au présent article est réprimée conformément aux articles 132-11 et 132-15 du code pénal.

Art. 3. – Le décret n° 90-274 du 26 mars 1990 relatif aux produits dits « poppers » contenant des nitrites de butyle et de pentyle est abrogé.

Art. 4. – Le présent décret entrera en vigueur le premier jour suivant celui de sa publication au *Journal officiel* de la République française.

Art. 5. – La ministre de l'économie, des finances et de l'emploi, la garde des sceaux, ministre de la justice, et le secrétaire d'Etat chargé de la consommation et du tourisme sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent décret, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 20 novembre 2007.

FRANÇOIS FILLON

Par le Premier ministre :

La ministre de l'économie,
des finances et de l'emploi,
CHRISTINE LAGARDE

Annexe 3. Décision du Conseil d'état

Conseil d'État (<http://www.conseil-etat.fr/cde/fr/base-de-jurisprudence/>)

N° 312449

Publié au recueil Lebon

Section du Contentieux

M. Daël, président

M. Brice Bohuon, rapporteur

Mme Burguburu Julie, rapporteur public

SCP ROGER, SEVAUX ; SCP THOUIN-PALAT, BOUCARD, avocats

Lecture du vendredi 15 mai 2009

REPUBLIQUE FRANCAISE AU NOM DU PEUPLE FRANÇAIS

Vu, 1°) sous le n° 312449, la requête sommaire et le mémoire complémentaire, enregistrés les 22 janvier et 21 avril 2008 au secrétariat du contentieux du Conseil d'Etat, présentés pour la SOCIETE FRANCE CONDITIONNEMENT CREATION, dont le siège est zone industrielle l'Argile 7, voie A bis 700, avenue de la Ouiéra à Mouans Sartoux (06370), représentée par son gérant en exercice ; la SOCIETE FRANCE CONDITIONNEMENT CREATION demande au Conseil d'Etat :

1°) d'annuler le décret du 20 novembre 2007 relatif aux produits contenant des nitrites d'alkyle aliphatiques, cycliques, hétérocycliques ou leurs isomères destinés au consommateur et ne bénéficiant pas d'une autorisation de mise sur le marché ;

2°) de mettre à la charge de l'Etat une somme de 3 000 euros au titre de l'article L. 761-1 du code de justice administrative ;

Vu, 2°) sous le n° 312454, la requête enregistrée le 22 janvier 2008 au secrétariat du contentieux du Conseil d'Etat, présentés pour le SYNDICAT NATIONAL DES ENTREPRISES GAIES, dont le siège est 12, rue des Filles du Calvaire à Paris (75003), la SOCIETE MEN'S CLUB, dont le siège est 10, rue de la Verrerie à Paris (75004), représentée par son gérant en exercice ; le SYNDICAT NATIONAL DES ENTREPRISES GAIES et la SOCIETE MEN'S CLUB demandent au Conseil d'Etat d'annuler le décret du 20 novembre 2007 relatif aux produits contenant des nitrites d'alkyle aliphatiques, cycliques, hétérocycliques ou leurs isomères destinés au consommateur et ne bénéficiant pas d'une autorisation de mise sur le marché ;

.....
Vu, 3°) sous le n° 312485, la requête, enregistrée le 23 janvier 2008 au secrétariat du contentieux du Conseil d'Etat, présentée par l'ASSOCIATION RASSEMBLEMENT DES AMIS DE LA SAUGE DIVINATOIRE ET DU POPPERS, représentée par son président M. Mathieu, dont le siège est 30, avenue Léon Blum à Epinay-sur-Seine (93800) ; l'ASSOCIATION RASSEMBLEMENT DES AMIS DE LA SAUGE DIVINATOIRE ET DU POPPERS demande au Conseil d'Etat d'annuler le décret du 20 novembre 2007 relatif aux produits contenant des nitrites d'alkyle aliphatiques, cycliques, hétérocycliques ou leurs isomères destinés au consommateur et ne bénéficiant pas d'une autorisation de mise sur le marché ;

.....
Vu les autres pièces du dossier ;

Vu le code de la consommation ;

Vu le code de justice administrative ;

Après avoir entendu en séance publique :

- le rapport de M. Brice Bohuon, Auditeur,

- les observations de la SCP Roger, Sevaux, avocat de la SOCIETE FRANCE CONDITIONNEMENT CREATION et de la SCP Thouin-Palat, Boucard, avocat du SYNDICAT NATIONAL DES ENTREPRISES GAIES (SNEG) et de la SOCIETE MEN'S CLUB,

- les conclusions de Mme Julie Burguburu, Rapporteur public ;

La parole ayant été à nouveau donnée à la SCP Roger, Sevaux, avocat de la SOCIETE FRANCE CONDITIONNEMENT CREATION et à la SCP Thouin-Palat, Boucard, avocat du SYNDICAT NATIONAL DES ENTREPRISES GAIES (SNEG) et de la SOCIETE MEN'S CLUB ;

Considérant que le décret du 20 novembre 2007 relatif aux produits contenant des nitrites d'alkyle aliphatiques, cycliques, hétérocycliques ou leurs isomères destinés au consommateur et ne bénéficiant pas d'une autorisation de mise sur le marché a interdit la fabrication, l'importation, l'exportation, l'offre, la détention en vue de la vente ou de la distribution à titre gratuit, la mise en vente, la vente ou la distribution à titre gratuit des produits contenant des nitrites ; que les requêtes susvisées, qui sont dirigées contre ce décret, présentent à juger les mêmes questions ; qu'il y a lieu de les joindre pour statuer par une seule décision ;

Sur la fin de non-recevoir opposée à la requête n° 312454 :

Considérant que, contrairement à ce que soutient la garde des sceaux, ministre, de la justice, le SYNDICAT NATIONAL DES ENTREPRISES GAIES, dont certaines des entreprises adhérentes produisent ou commercialisent des produits contenant des nitrites d'alkyle, justifie, eu égard aux intérêts qu'il défend, d'un intérêt lui donnant qualité pour demander l'annulation du décret du 20 novembre 2007 ;

Sur la légalité du décret attaqué :

Sans qu'il soit besoin d'examiner les autres moyens des requêtes ;

Considérant que l'article L. 221-3 du code de la consommation dispose que : Des décrets en Conseil d'Etat (...) : / 1° Fixent, en tant que de besoin, par produits ou catégories de produits, les conditions dans lesquelles la fabrication, l'importation, l'exportation, l'offre, la vente, la distribution à titre gratuit, la détention, l'étiquetage, le conditionnement, la circulation des produits ou le mode d'utilisation de ces produits sont interdits ou réglementés (...) ; qu'aux termes de l'article L. 221-9 du même code : Les mesures décidées en vertu des articles L. 221-2 à L. 221-8 doivent être proportionnées au danger présenté par les produits et les services ; elles ne peuvent avoir pour but que de prévenir ou de faire cesser le danger en vue de garantir ainsi la sécurité à laquelle on peut légitimement s'attendre dans le respect des engagements internationaux de la France ;

Considérant qu'il ressort des pièces du dossier que des accidents résultant d'intoxications après utilisation de produits contenant des nitrites, sous différentes formes, ont été recensés, notamment depuis 1999 ; que la commission nationale des stupéfiants et des psychotropes, le 26 novembre 1999, et la commission de sécurité des consommateurs le 14 décembre 2006, ont émis des avis faisant état de risques que peut entraîner l'utilisation des produits contenant cette substance ; que, par suite, en décidant, au vu de ces éléments, de faire usage des pouvoirs qu'il tient de l'article L. 221-3 précité, le Premier ministre n'a pas fait une appréciation manifestement inexacte de la gravité du danger que peuvent représenter les produits contenant ces substances ;

Mais considérant toutefois qu'il ressort des pièces du dossier que les substances litigieuses ont une toxicité faible aux doses inhalées habituelles ; que si les effets toxiques observés peuvent être parfois graves lorsque les produits litigieux sont associés à certains médicaments d'usage fréquent, ces effets sont relativement rares et mal mesurés ; que la plupart des accidents dont il est fait état, peu nombreux sur une période longue, sur la base de statistiques incomplètes ou hétérogènes, résultent en général d'usages anormaux des produits considérés, ingérés ou consommés en association avec d'autres produits ; qu'aucune étude scientifique ou enquête n'est produite ou citée qui permettrait d'établir que, au regard des dangers observés, seule la mesure d'interdiction totale de tous les produits contenant des nitrites quelle qu'en soit la forme serait de nature à y répondre ; qu'ainsi, en décidant d'interdire de façon générale la fabrication, l'importation, l'exportation, l'offre, la détention en vue de la vente ou de la distribution à titre gratuit, la mise en vente, la vente ou la distribution à titre gratuit des produits contenant ces substances, alors que les dispositions de l'article L. 221-3 permettent également de réglementer, notamment, l'étiquetage, le conditionnement ou le mode d'utilisation de ces produits, y compris en adoptant des restrictions partielles ou temporaires, le Premier ministre, en l'état des éléments versés au dossier, a adopté une mesure excessive et disproportionnée au regard des risques que représente la commercialisation de ce produit pour la santé et la sécurité des consommateurs ;

Considérant qu'il résulte de ce qui précède que le décret attaqué doit être annulé ;

Sur l'application des dispositions de l'article L. 761-1 du code de justice administrative :

Considérant qu'il y a lieu, dans les circonstances de l'espèce, de mettre à la charge de l'Etat le versement, d'une part, d'une somme de 3 000 euros à la SOCIETE FRANCE CONDITIONNEMENT CREATION et, d'autre part, d'une somme de 1500 euros chacun au SYNDICAT NATIONAL DES ENTREPRISES GAIES et à la SOCIETE MEN'S CLUB, au titre de ces dispositions ;

D E C I D E :

Article 1er : Le décret du 20 novembre 2007 relatif aux produits contenant des nitrites d'alkyle aliphatiques, cycliques, hétérocycliques ou leurs isomères destinés au consommateur et ne bénéficiant pas d'une autorisation de mise sur le marché est annulé.

Article 2 : L'Etat versera, d'une part, une somme de 3 000 euros à la SOCIETE FRANCE CONDITIONNEMENT CREATION et, d'autre part, une somme de 1 500 euros au SYNDICAT NATIONAL DES ENTREPRISES GAIES et une somme de 1 500 euros à la SOCIETE MEN'S CLUB.

Article 3 : La présente décision sera notifiée à la SOCIETE FRANCE CONDITIONNEMENT CREATION, au SYNDICAT NATIONAL DES ENTREPRISES GAIES, à la SOCIETE MEN'S CLUB, à l'ASSOCIATION RASSEMBLEMENT DES AMIS DE LA SAUGE DIVINATOIRE ET DU POPPERS , au Premier ministre, à la ministre de l'économie, de l'industrie et de l'emploi et à la garde des sceaux, ministre de la justice. Copie pour information sera adressée à la ministre de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative.

Annexe 4. Saisine Afssaps



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

Direction de l'Évaluation des Médicaments
et des Produits Biologiques

Service de la surveillance du risque
et de l'information sur les médicaments
Cellule Erreurs Médicamenteuses
Dr Anne CASTOT

312

Saint-Denis, le 19 JUIN 2009

Institut de Veille Sanitaire
Département Santé Environnement
A l'attention de Secrétariat du Comité de
coordination de toxicovigilance
12 rue du Val d'Osne
94415 St Maurice Cedex France

Monsieur le Président du Comité de
Coordination de Toxicovigilance

Objet : Evaluation de la toxicité des « poppers »
Saisine des Centres Anti-Poison et de Toxicovigilance (CAPTV)

Monsieur,

Le 15 mai dernier, le Conseil d'Etat a annulé le décret du 22 novembre 2007 relatif aux produits contenant des nitrites d'alkyle aliphatiques, cycliques, hétérocycliques ou leurs isomères destinés au consommateur et ne bénéficiant pas d'une autorisation de mise sur le marché au motif que cette mesure était excessive et disproportionnée au regard des risques que représentent ces produits pour la santé et la sécurité des consommateurs.

Ces produits, plus connus sous le nom de « poppers », sont apparus à la fin des années 70. Ils étaient alors vendus dans les sex-shops sous forme d'ampoules de verre destinées à être inhalées et étaient surtout utilisés dans le milieu homosexuel. Il s'agissait alors essentiellement des nitrites de butyle ou de pentyle. Leur utilisation s'est ensuite étendue vers une population plus jeune qui l'utilise dans un but récréatif dans un contexte d'utilisation collective. Les poppers sont vendus sous de nombreux noms de rue, et sont disponibles sur Internet.

Leur absorption entraîne une libération de monoxyde d'azote induisant une vasodilatation intense et une relaxation des muscles lisses accompagnées d'un effet euphorisant. L'intoxication par les poppers peut entraîner des nausées et vomissements, une hypotension et une tachycardie, un flush, une photophobie, des céphalées et vertiges, des convulsions, des dermatites de contact et une irritation cornéenne. On observe également des signes hématologiques tels que méthémoglobinémie et hémolyse

En 1985, la saisine du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France avait conduit en 1990 à un décret d'interdiction de vente ou de distribution gratuite des produits contenant des nitrites de butyle ou de pentyle. Suite à l'apparition sur le marché d'autres nitrites, la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes avait réalisé, en 1999, un point sur la dangerosité des poppers. Le réseau des CAP-TV avait alors rapporté 310 cas d'intoxication par les poppers dont 252 intoxications volontaires et 18 intoxications accidentelles. Ces données avaient conduit la CNSP à proposer la saisine du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France pour un classement éventuel comme substances dangereuses et une modification du décret du 26 mars 1990 relatif aux produits dits « poppers » contenant des nitrites de butyle et de pentyle ou leurs isomères, en étendant l'interdiction aux « nitrites aliphatiques et cycliques ou leurs isomères ». Cette décision est intervenue par le décret du 22 novembre 2007 sus-cité.

L'Afssaps, la Direction générale de la Santé (DGS) et la Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie (MILDT) souhaitent maintenant disposer de données actualisées sur les effets nocifs des poppers afin de pouvoir jauger sur une base robuste et documentée la faisabilité d'une nouvelle initiative régulatrice qui prendrait en compte l'exigence de proportionnalité des mesures face aux risques présentés par ces produits. Les principales données doivent être rassemblées d'ici la fin du mois de juin.

Dans ce contexte, le CEIP-Addictovigilance de Marseille (Jocelyne Arditti) est chargé de centraliser et d'évaluer les données en relation avec l'abus et la dépendance de ces produits. Les données de toxicovigilance étant également indispensables à l'évaluation des risques sanitaires liés à la consommation des poppers, je vous serais reconnaissant de bien vouloir communiquer au CEIP-Addictovigilance de Marseille, en lien avec mes services, les cas d'intoxications recueillis par le réseau des CAP-TV depuis 1999. Dans un premier temps, il serait souhaitable que nous disposions très rapidement, d'ici la fin du mois de juin, d'une analyse préliminaire de ces données, avant que soit rédigé un rapport conjoint avec le réseau d'addictovigilance de l'Afssaps.

Je vous remercie de l'attention que vous voudrez bien porter à ce dossier et vous prie d'agréer, Monsieur, l'expression de mes meilleures salutations.

Pour le Directeur Général
et par délégation
Le Chef du Service de l'évaluation et de la surveillance
du risque et de l'information sur le médicament



Le Dr Anne CASTOT

PJ : Décision du Conseil d'Etat annulant le décret du 22 novembre 2007
Extrait du compte-rendu de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes du 21 octobre 1999
143/147, bd Anatole France – F-93285 Saint-Denis cedex – tél. +33 (0) 1 55 67 30 00 – www.afssaps.sante.fr

Annexe 5. Périodes de contribution des systèmes d'information

Base nationale des cas d'intoxication (BNCI) du Sicap

Cette base recense les cas d'exposition de 9 des 10 CAPTV français.

Centre antipoison et de toxicovigilance	Période d'alimentation de la BNCI
Angers	Novembre 1999 – aujourd'hui
Bordeaux	Septembre 2007 – aujourd'hui
Lyon	Novembre 1999 – aujourd'hui
Marseille	Janvier 2002 – aujourd'hui
Nancy	Novembre 1999 – aujourd'hui
Paris	Août 1999 – aujourd'hui
Rennes	Janvier 1999 – 10/06/2008
Strasbourg	Février 2007 – aujourd'hui
Toulouse	Janvier 2000 – aujourd'hui

Base Ciguë

Cette base recense les cas d'exposition du seul CAPTV de Lille.

Période d'alimentation : Janvier 1999 – aujourd'hui.