

La toxicologie du protoxyde d'azote

Justine Blin^{a,b}, Marylène Guerlais^c, Damien Masson^{a,b}, Aurore Catteau^{a,b}, Sylvie Deheul^{d,*},
Caroline Victorri-Vigneau^{b,c}

a Laboratoire de biochimie, Institut de biologie, CHU de Nantes, 9 quai Moncousu, 44093 Nantes cedex 1, France

b Université de Nantes, 1 quai de Tourville, BP 13522 44035 Nantes cedex 1, France

c Centre d'addictovigilance des Pays de la Loire, service de pharmacologie clinique, Institut de biologie, CHU de Nantes, 9 quai Moncousu, 44093 Nantes cedex 1, France

d Centre d'addictovigilance des Hauts-de-France, service de pharmacologie, faculté de médecine, pôle recherche, CHU de Lille, 1 place Verdun 59037, Lille cedex, France

*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : sylvie.deheul@chru-lille.fr (S. Deheul).

RÉSUMÉ

Le protoxyde d'azote, découvert au XVIII^e siècle, est un gaz utilisé pur pour une utilisation dans deux contextes radicalement différents : un usage médical pour ses propriétés anesthésiques et antalgiques, réservé à l'usage hospitalier et inscrit sur liste I des substances vénéneuses, et un usage non médical, notamment comme gaz propulseur dans les cartouches pour siphons à crème chantilly, disponible en vente libre. Depuis 2018, le mésusage des cartouches avec une consommation dans un cadre récréatif est en nette augmentation chez les adolescents et les jeunes adultes. Une hausse importante des conséquences sanitaires, parfois graves, liée à cette consommation est constatée, en particulier les conséquences neurologiques. L'utilisation de ce gaz peut entraîner un déficit en vitamine B12 responsable notamment d'une démyélinisation des nerfs périphériques et entraînant une symptomatologie neurologique débutant généralement par des paresthésies des extrémités. Des cas graves, avec des conséquences parfois irréversibles, ont été rapportés. Les dosages biologiques (vitamine B12, homocystéine, acide méthylmalonique) participent au diagnostic et permettent une prise en charge rapide et adaptée des patients, indispensable pour éviter les séquelles irréversibles. Les agences sanitaires ont alerté à plusieurs reprises sur la dangerosité de tels mésusages et une loi visant à protéger les mineurs et limiter la quantité vendue aux particuliers a été votée au printemps 2021. En parallèle, l'information du personnel médical confronté à ces situations est indispensable.

ABSTRACT

Nitrous oxide toxicity

Nitrous oxide, discovered in the 18th century, is a gas used pure for use in two radically different contexts: a medical use for its anesthetic and analgesic properties, reserved for hospital use and listed on list I of poisonous substances, and a non-medical use, in particular as a propellant gas in cartridges for whipped cream siphons, available over the counter. Since 2018, misuse of cartridges with recreational use has been on a net increase among adolescents and young adults. A significant increase in health consequences, sometimes serious, related to this consumption is noted, especially neurological consequences. The use of this gas can lead to a vitamin B12 deficiency responsible in particular for a demyelination of the peripheral nerves and leading to a neurological symptomatology generally beginning with paresthesias of the extremities. Serious cases, sometimes with irreversible consequences, have been reported. Biological assays (vitamin B12, homocysteine, methylmalonic acid) help in the diagnosis and allow rapid and appropriate management of patients, essential to avoid irreversible sequelae. Health agencies have repeatedly warned of the danger of such misuse and a law aimed at protecting minors and limiting the amount sold to individuals was voted in spring 2021. At the same time, information for medical personnel faced with these situations is essential.

MOTS CLÉS

- anesthésique
- gaz hilarant
- mésusage
- protoxyde d'azote
- vitamine B12

KEYWORDS

- anesthetic
- laughing gas
- misuse
- nitrous oxide
- vitamin B12



► Protoxyde d'azote : alerte

Historique

Le protoxyde d'azote (N₂O) fut découvert en 1776 par Joseph Priestley puis expérimenté par le chimiste britannique Humphry Davy en 1800 qui en décrit les effets euphorisants et d'hilarité. C'est en 1844 qu'Horace Wells, un dentiste américain, observe dans une foire, une démonstration de l'effet anesthésiant du protoxyde d'azote alors utilisé comme « gaz hilarant ». Le sujet à la fin de la démonstration se lève en titubant et chute en descendant de l'estrade ; un clou qui dépassait se plante dans son mollet mais il ne semble pas ressentir de douleur. Horace Wells pense immédiatement à l'utilisation du protoxyde d'azote lors des soins dentaires. Il fut un pionnier dans l'utilisation des techniques d'anesthésie. Notons qu'il s'est suicidé en prison après avoir abusé de plusieurs substances psychoactives, dont la première était le protoxyde d'azote.

Utilisation du protoxyde d'azote

Le protoxyde d'azote pur est disponible en France pour une utilisation dans deux contextes radicalement différents :

- utilisation médicale en anesthésie : il s'agit d'un médicament inscrit sur la liste I des substances vénéneuses et réservé à l'usage hospitalier. Il doit être administré par inhalation, en mélange avec l'oxygène, à des concentrations comprises entre 50 et 70 %. Le protoxyde d'azote est également disponible en mélange équimolaire avec l'oxygène, le mélange équimolaire oxygène protoxyde d'azote (Meopa), médicament inscrit sur la liste I, sortie de la réserve hospitalière, et qui suit une partie de la réglementation des stupéfiants ;
- utilisation non médicale : il s'agit d'un gaz utilisé comme additif alimentaire dans les cartouches pour siphon à chantilly ou comme gaz propulseur. Il est en vente libre dans les commerces ou sur Internet. Il est également utilisé dans l'industrie.

Une surveillance d'addictovigilance rapprochée

Les centres d'addictovigilance, au sein desquels travaillent des pharmacologues médicaux, ont des missions coordonnées par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Leur principale mission est de recueillir les cas et d'évaluer le potentiel d'abus et de dépendance des substances,

afin de prévenir le risque en santé publique. Depuis les années 2000, ils effectuent un suivi du risque de dépendance, d'abus et de mésusage du protoxyde d'azote, médical et non médical. Depuis plusieurs années, ils alertent sur l'aggravation et l'accélération du détournement du protoxyde d'azote non médical ainsi que sur les conséquences sanitaires graves liées à ces consommations.

Un usage récréatif inquiétant du gaz culinaire

L'inhalation du gaz contenu dans les cartouches, et plus récemment à partir de bonbonnes, est une pratique en vogue chez les jeunes. Au début, le protoxyde d'azote était cantonné à l'espace festif et aujourd'hui on observe des consommations répétées voire quotidiennes de très grandes quantités qui sortent totalement du milieu festif. Les effets recherchés par les usagers de ce gaz sont principalement l'euphorie, mais aussi la distorsion des perceptions auditives ou visuelles, les sensations de dissociation, de désinhibition, de « flottement » et également des recherches de sensations de bien-être. La durée de ces effets est très courte. Elle ne dépasse pas quelques minutes. Ce qui peut conduire à des prises répétées du produit.

Certains sujets consomment jusqu'à plusieurs centaines de cartouches par jour

► Des risques sur la santé

Cette évolution des consommations a été accompagnée d'une augmentation du nombre de signalements d'effets sanitaires graves. Le premier risque est l'asphyxie par manque d'oxygène. Sont aussi décrites notamment des brûlures par le froid du gaz lorsqu'il est expulsé de la cartouche, des pertes de connaissance, des vertiges, un risque de chute important, de désorientation et d'accidentologie. Tous ces effets apparaissent juste après l'inhalation.

Il existe des cas de troubles de l'usage et de dépendance. Les fréquences et les quantités consommées demeurent variables mais aujourd'hui certains sujets consomment jusqu'à plusieurs centaines de cartouches par jour. Avec des cas de plus en plus fréquents de consommation quotidienne.

En cas d'utilisations, notamment si elles sont répétées ou lors de prises de fortes doses, des atteintes neurologiques qui débutent généralement par des paresthésies des extrémités des membres peuvent survenir [1]. Des cas graves avec atteintes centrales – syndromes médullaires (scléroses combinées de la moelle et myélopathies) et périphériques (neuropathies) –, pouvant

entraîner des conséquences irréversibles, ont été rapportés au réseau d'addictovigilance et dans la littérature [2-5]. D'autres symptômes neurologiques sont rapportés, le plus souvent des paresthésies des extrémités, des difficultés à marcher avec perte d'équilibre et faiblesse. Ces anomalies neurologiques peuvent s'expliquer par la démyélinisation des nerfs périphériques secondaire au déficit en vitamine B12. L'arrêt des consommations et un diagnostic immédiat avec une prise en charge thérapeutique en neurologie, peuvent limiter les risques. Tout signe neurologique survenant dans le cadre d'une consommation de protoxyde d'azote et persistant après l'arrêt des consommations doit conduire à une consultation la plus rapide possible. D'autres conséquences cliniques, notamment psychiatriques et cardiaques, ont été rapportées suite à des consommations de protoxyde d'azote [6].

► Mécanisme d'action du protoxyde d'azote

Le mécanisme d'action du protoxyde d'azote n'est pas encore clairement élucidé [7].

Les effets analgésique et anxiolytique seraient en rapport avec :

- le système opioïde μ : cette hypothèse est confortée par la clinique, la réversibilité partielle de l'effet du protoxyde par la naloxone ayant été démontrée ;
- le système noradrénergique, au niveau des voies inhibitrices descendantes ;

- le système glutamatergique par une action inhibitrice sur le récepteur acide N-méthyl-D-aspartique – NMDA – impliqué dans la transmission du message nociceptif et dans l'hyperalgésie ;
- les neurones dopaminergiques par une stimulation de la libération de dopamine ;
- le système GABAergique : activation du récepteur GABA-A, directement ou indirectement, par l'intermédiaire du site de liaison des benzodiazépines.

D'autres mécanismes sont suggérés par des travaux chez l'animal impliquant notamment la met-enképhaline et certains canaux ioniques voltages dépendants. Des interactions avec le système sérotoninergique sont aussi décrites.

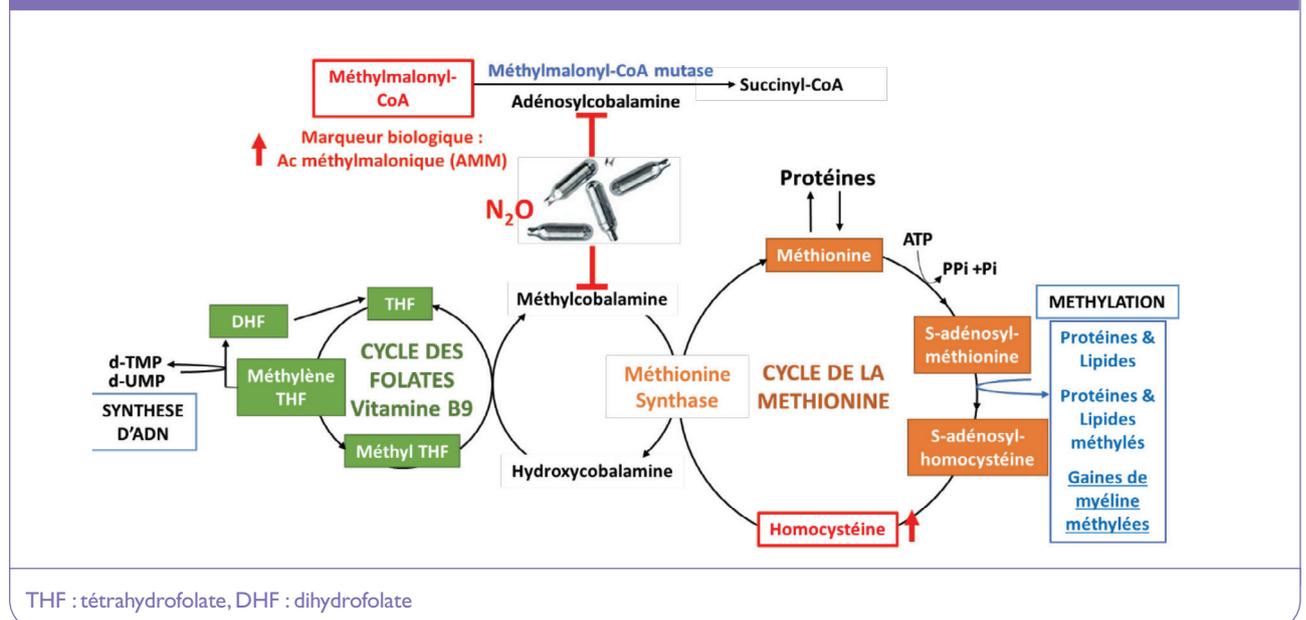
► Pharmacocinétique du protoxyde d'azote

Le protoxyde d'azote présente une grande diffusibilité et une faible solubilité expliquant son délai d'action court. Il n'est pas métabolisé et est éliminé rapidement par voie pulmonaire dès lors que l'on arrête son administration.

► Mécanisme de la toxicité du protoxyde d'azote

La toxicité du protoxyde d'azote (**figure 1**) a été rapportée pour la première fois, en 1956, dans un article

Figure 1. Représentation schématique des voies métaboliques inhibées par le protoxyde d'azote.





décrivant une dépression médullaire sévère après une anesthésie prolongée au protoxyde d'azote [8]. Cette toxicité s'explique par l'inactivation de la vitamine B12. En effet, la vitamine B12 est une molécule complexe, composée d'un noyau corrinoïde, comprenant un atome de cobalt. Après inhalation, le protoxyde d'azote est responsable de l'oxydation de l'atome de Cobalt I (Co^+) en Cobalt III (Co^{3+}) de la vitamine B12, la rendant irréversiblement inactive [9]. La vitamine B12 est le cofacteur de deux enzymes essentielles du métabolisme et existe sous plusieurs formes. Sous forme de méthylcobalamine, la vitamine B12 est le cofacteur de la méthionine synthase qui catalyse la reméthylation de l'homocystéine en méthionine. Cette réaction permet de renouveler la S-adénosyl méthionine (SAM), donneur de méthyle pour de nombreuses réactions de méthylation dont celles intervenant dans la synthèse des composants de la myéline. Par ce biais, le protoxyde d'azote est donc responsable d'une démyélinisation des nerfs périphériques [10, 11]. Sous forme d'adénosylcobalamine, la vitamine B12 est le cofacteur de la méthylmalonyl-CoA mutase. Cette enzyme intervient dans le métabolisme des acides gras et des acides aminés ramifiés en convertissant le méthylmalonyl-CoA en succinyl-CoA. Le déficit en adénosylcobalamine provoqué par la consommation de protoxyde d'azote entraîne une accumulation d'acide méthylmalonique (AMM) et d'acide propionique.

La vitamine B12, par son rôle dans la transformation du méthyl-tétrahydrofolate en tétrahydrofolate, est indispensable dans la synthèse des acides nucléiques. Une anomalie du métabolisme de la vitamine B12 est ainsi responsable d'anomalies hématologiques telles qu'une anémie macrocytaire, une leucopénie voire une pancytopenie.

► Exploration biologique d'une intoxication au protoxyde d'azote

Le protoxyde d'azote n'étant pas identifiable actuellement par les laboratoires de toxicologie de routine, son dosage et sa mise en évidence dans les fluides biologiques n'est pour le moment pas réalisable. L'exploration biologique d'une intoxication ou exposition prolongées ou chroniques au protoxyde d'azote repose donc sur la mise en évidence des anomalies secondaires à une telle exposition.

Les principales anomalies biologiques pouvant être retrouvées dans une exposition chronique au protoxyde d'azote sont la diminution de la vitamine B12 associée à l'élévation du niveau plasmatique de l'acide méthylmalonique (AMM) et de l'homocystéine du fait de l'inhibition de la méthionine synthase et de l'AMM-CoA mutase. Des anomalies de l'héogramme (anémie macrocytaire) sont également souvent retrouvées [3].

Le dosage de la vitamine B12 plasmatique n'est pas toujours informatif car il ne permet pas de faire la différence entre la vitamine B12 active et sa forme oxydée inactive. Par conséquent, le dosage de la vitamine B12 peut être normal lors d'un déficit fonctionnel. Une revue systématique de 2016 a analysé quatre-vingt-onze cas rapportés d'intoxication au protoxyde d'azote et rapporte soixante-treize patients avec des anomalies neurologiques [6]. Parmi ces patients, trente-trois présentaient un dosage plasmatique de vitamine B12 diminué et douze présentaient un dosage dans la limite basse. Dans les cas d'exposition chronique au protoxyde d'azote dans un cadre récréatif, la vitamine B12 est donc majoritairement basse ou normale basse (62 %) mais chez certains consommateurs, le dosage de vitamine B12 n'est pas diminué du fait d'un déficit uniquement fonctionnel. Ce paramètre est donc à interpréter avec prudence, des valeurs normales n'excluant pas le diagnostic d'exposition chronique au protoxyde d'azote.

Cependant, les troubles neurologiques surviennent d'autant plus rapidement qu'il existe préalablement une carence ou une diminution du stock de vitamine B12. En effet, les cas de carence en vitamine B12 hors intoxication au protoxyde d'azote ne sont pas rares. Cette dernière pourrait aggraver une carence débutante ou ancienne. Il est d'ailleurs décrit l'intérêt de réaliser un dosage de vitamine B12 et de substituer le patient en cas de carence avant une intervention médicale au cours de laquelle le protoxyde d'azote serait utilisé. Pour ces différentes raisons, le dosage de la vitamine B12 dans la suspicion d'une exposition chronique au protoxyde d'azote reste un dosage indispensable [1].

Les deux paramètres de choix pour l'exploration d'une exposition chronique au protoxyde d'azote sont les dosages plasmatiques de l'homocystéine et de l'AMM, qui présentent des sensibilités proches [3]. Toutefois, l'augmentation de ces paramètres n'est pas spécifique à l'intoxication au protoxyde d'azote, mais témoigne d'un déficit en vitamine B12 qui peut être lié à un défaut d'apport, d'absorption ou de métabolisme.

La toxicité neurologique du protoxyde d'azote s'explique par l'inactivation de la vitamine B12

Le dosage de l'AMM est considéré comme le paramètre le plus spécifique du déficit en vitamine B12 [12]. En dehors des déficits en vitamine B12, l'AMM n'est augmenté que dans de très rares maladies héréditaires du métabolisme. L'homocystéine est un paramètre moins spécifique car il augmente également dans les déficits en vitamine B9 et B6, l'insuffisance rénale, de très rares maladies héréditaires du métabolisme et il peut être également influencé par certains paramètres diététiques (alcool, café). Le dosage de l'AMM nécessite une technique par spectrométrie de masse et n'est réalisé que dans certains laboratoires spécialisés alors que le dosage de l'homocystéine est beaucoup plus répandu et son délai de rendu des résultats plus court. L'accessibilité de ce dernier paramètre le rend plus intéressant que l'AMM dans la prise en charge des situations nécessitant une prise en charge rapide. Après supplémentation par vitamine B12, l'AMM et l'homocystéine sont rapidement corrigés (quelques jours), alors que les anomalies hématologiques peuvent mettre plusieurs semaines avant de se normaliser, et des séquelles des troubles neurologiques peuvent persister, voire être irréversibles [13,14].

Il a été rapporté des cas de mésusage du protoxyde d'azote où le consommateur initie une automédication par supplémentation en vitamine B12 [6,15,16], pouvant induire en erreur l'équipe médicale devant des taux de vitamine B12 normaux ou élevés. Dans ces situations, si la supplémentation a été débutée quelques jours avant l'investigation biologique,

l'AMM et l'homocystéine peuvent également s'être normalisés.

Conclusion

Pour conclure, devant une clinique évocatrice d'un déficit en vitamine B12 (symptomatologie neurologique compatible avec une atteinte liée au protoxyde d'azote) associée à une suspicion de consommation de protoxyde d'azote, le dosage de la vitamine B12 doit être réalisé. Une valeur basse de vitamine B12 sera en faveur d'une carence quantitative et une valeur normale ou élevée devra être associée au dosage de l'homocystéine (et/ou AMM) afin de mettre en évidence un possible déficit fonctionnel.

Une loi visant notamment à protéger les mineurs et limiter la quantité de protoxyde d'azote vendue aux particuliers a été adoptée en seconde lecture par le Sénat le 25 mai 2021 et est parue au *Journal officiel* de la République Française le 2 juin 2021 [17]. La quantité maximale autorisée à la vente aux particuliers serait fixée prochainement par arrêté d'application. En parallèle de ces mesures réglementaires, il est important de sensibiliser tous les professionnels de santé concernés par ce phénomène ainsi que les associations d'utilisateurs afin d'optimiser l'information, la prévention, le repérage et la prise en charge des sujets. ■■

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Le dosage de l'AMM est considéré comme le paramètre le plus spécifique du déficit en vitamine B12

Points à retenir

- ▶ Le protoxyde d'azote est disponible en France pour une utilisation dans deux contextes différents : en anesthésie, réservé à l'usage hospitalier et, en usage non médical, comme additif alimentaire dans les cartouches pour siphon à chantilly.
- ▶ Le protoxyde d'azote n'est pas identifiable actuellement en routine par les laboratoires de toxicologie.
- ▶ L'exposition chronique au protoxyde d'azote est souvent associée à une diminution de la vitamine B12. Son dosage reste un dosage indispensable en cas de suspicion d'intoxication
- ▶ La diminution de la vitamine B12 est associée à l'élévation plasmatique de l'acide méthylmalonique et de l'homocystéine. Le dosage de l'homocystéine étant plus répandu et son délai de rendu des résultats plus court, il devient un marqueur plus intéressant dans la prise en charge rapide.
- ▶ Dans le cadre de consommations notamment répétées ou lors de prises de fortes doses, des atteintes neurologiques peuvent survenir, parfois graves (atteintes centrales et périphériques), avec des conséquences qui peuvent être irréversibles.



Références

[1] Cohen Aubart F, Sedel F, Vicart S et al. Troubles neurologiques par carence en vitamine B12 déclenchés par le protoxyde d'azote. *Rev Neurol. (Paris)* 2007;163(3):362-4.

[2] Thompson AG, Leite MI, Lunn MP, Bennett DLH. Whippits, nitrous oxide and the dangers of legal highs. *Pract Neurol.* 2015;15(3):207-9.

[3] Oussalah A, Julien M, Levy J et al. Global Burden Related to Nitrous Oxide Exposure in Medical and Recreational Settings: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2019;8(4).

[4] Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med.* 2013;368(2):149-60.

[5] Synthèse du rapport d'expertise - Bilan d'addictovigilance protoxyde d'azote 2018-2019. <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/01/15/20200708-rapport-addictovigilance-protoxyde-azote-2018-2019.pdf>

[6] Garakani A, Jaffe RJ, Savla D et al. Neurologic, psychiatric, and other medical manifestations of nitrous oxide abuse: A systematic review of the case literature. *Am J Addict* 2016;25(5):358-69.

[7] Sanders RD, Weimann J, Maze M et al. Biologic Effects of Nitrous Oxide: A Mechanistic and Toxicologic Review. *Anesthesiology.* 2008;109(4):707-22.

[8] Lassen HC, Henriksen E, Neukirch F, Kristensen HS. Treatment of tetanus; severe bone-marrow depression after prolonged nitrous-oxide anaesthesia. *Lancet Lond Engl.* 1956;270(6922):527-30.

[9] Zheng R, Wang Q, Li M et al. Reversible Neuropsychiatric Disturbances Caused by Nitrous Oxide Toxicity: Clinical, Imaging and

Electrophysiological Profiles of 21 Patients with 6-12 Months Follow-up. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020;16:2817-25.

[10] Pema PJ, Horak HA, Wyatt RH. Myelopathy caused by nitrous oxide toxicity. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1998;19(5):894-6.

[11] Marotta DA, Kesserwani H. Nitrous Oxide Induced Posterior Cord Myelopathy: Beware of the Methyl Folate Trap. *Cureus [Internet].* [cité 1 juin 2021];12(7). Disponible sur: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7444745/

[12] Jarquin Campos A, Risch L, Nydegger U et al. Diagnostic Accuracy of Holotranscobalamin, Vitamin B12, Methylmalonic Acid, and Homocysteine in Detecting B12 Deficiency in a Large, Mixed Patient Population. *Dis Markers* 2020:7468506.

[13] Allen RH, Stabler SP, Savage DG, Lindenbaum J. Diagnosis of cobalamin deficiency I: usefulness of serum methylmalonic acid and total homocysteine concentrations. *Am J Hematol.* 1990;34(2):90-8.

[14] Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Blood.* 2008;112(6):2214-21.

[15] Keddie S, Adams A, Kelso ARC et al. No laughing matter: subacute degeneration of the spinal cord due to nitrous oxide inhalation. *J Neurol.* 2018;265(5):1089-95.

[16] Shen Q, Lu H, Wang H, Xu Y. Acute cognitive disorder as the initial manifestation of nitrous oxide abusing: a case report. *Neurol Sci.* 2021;42(2):755-6.

[17] Loi n° 2021-695 du 1er juin 2021 tendant à prévenir les usages dangereux du protoxyde d'azote : www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043575111