

Intoxication par le protoxyde d'azote, quelles prises en charge aux urgences ?

Benjamin Lesi

▶ **To cite this version:**

Benjamin Lesi. Intoxication par le protoxyde d'azote, quelles prises en charge aux urgences ?. Sciences du Vivant [q-bio]. 2024. ⟨dumas-04555077⟩

HAL Id: dumas-04555077

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04555077v1

Submitted on 22 Apr 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
U.F.R. DES SCIENCES MÉDICALES

Année 2024 Thèse N° 3014

Thèse pour l'obtention du

Diplôme d'État de Docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement
le 2 avril 2024

Par **Benjamin LESI**
Né le 8 mai 1993 à LES ABYMES

Intoxication par le protoxyde d'azote, quelles prises en charge aux urgences ?

Thèse dirigée par Dr Magali LABADIE

Examinateurs :

M. Xavier COMBES, PUPH	Président de Thèse
M. Cédric GIL-JARDINE, MCU	Jury de Thèse
M. David CHARPENTIER, CCA	Jury de Thèse
Mme. Magali LABADIE, PH	Directrice de Thèse
Mme. Amélie DAVELUY, PH	Co-Directrice de Thèse
Mme. Isabelle REDONNET-VERNHET, MCU	Jury de Thèse

Remerciements

Au président de mon jury,

Monsieur le Professeur Xavier COMBES

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse, je vous adresse mes sincères remerciements pour avoir accepté de juger ce travail. Je vous remercie également pour l'enseignement procuré durant ces 3 années d'internat. Veuillez recevoir ma profonde et sincère reconnaissance.

Au membre de mon jury,

Monsieur Le Docteur Cédric GIL-JARDINE

Je vous prie de recevoir mes sincères remerciements pour avoir accepté d'être le rapporteur de mon travail, ainsi que pour le temps que cela vous aura demandé.

Monsieur le Docteur CHARPENTIER David

Je te remercie pour l'intérêt porté à ma thèse et pour ta présence ce jour.

Madame la Docteure Isabelle REDONNET-VERNHET

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury, et je vous remercie de votre disponibilité.

A ma directrice de thèse,

Madame la Docteure Magali LABADIE

Merci de m'avoir accompagné tout au long de la réalisation de cette thèse. Merci pour ta patience, tes remarques, tes corrections et le temps que tu m'as consacré. Merci d'avoir accepté de te lancer dans ce projet avec moi.

A ma co-directrice de thèse,

Madame La docteure Amélie DAVELUY

Je te remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de co-diriger ce travail de thèse. Merci de ton aide et de ta bienveillance dans l'élaboration de ce projet.

<u>Un grand merci à l'ensemble des soignants avec qui j'ai travaillé et appris pendant ces 3 années d'internat.</u>

Merci à l'équipe des urgences de l'hôpital Saint-André, qui m'a accompagné dans mes premiers pas en tant qu'interne, mes premiers diagnostics, mes premières prescriptions, mes premières gardes.

Aux personnels des services de médecine polyvalente de Saint-André. Merci pour ces merveilleux moments passés à vos côtés, même dans l'adversité. J'ai beaucoup appris, médicalement et humainement. Je garderai un extraordinaire souvenir de ces années. Merci à mes co-internes **Clément et Kévin** pour les bons moments passée lors de ce stage.

Merci à l'équipe des **Urgences/Smur de Libourne** qui m'a beaucoup appris et transmis, dans un cadre de travail agréable et bienveillant. Merci au **Dr BOSC** pour la formation lors des sorties Smur.

Merci au service de réanimation de Périgueux et plus particulièrement à mes co-internes qui m'ont partagé leurs connaissances et m'ont épaulé pendant ce semestre.

A tous les soignants bienveillants, médecins et personnel de Libourne du service de cardiologie. Merci particulièrement aux **Dr GROS et Dr MALENGE** pour leurs enseignements dans cette spécialité.

<u>Un grand merci du fond du cœur à ma famille et mes amis !</u>

A ma famille, Je ne vous remercierai jamais assez de tout ce que vous avez fait pour moi, votre soutien inconditionnel et votre bienveillance depuis le tout début de mes études.

A mon oncle et marraine, merci pour vos encouragements ,vos bon conseils et d'avoir toujours cru en moi sans faillir.

A Mélanie, merci pour ton aide et ta bonne humeur lors des moments difficile en stage.

A ma belle-famille, pour votre accueil chaleureux et votre gentillesse qui m'a permis de me sentir bien.

Camille Merci mon amour de m'avoir soutenue depuis le début de notre rencontre et d'avoir supporté mes sautes d'humeur pendant cette période difficile. Merci d'être toujours présente et prête à me soutenir permettant à cette thèse d'exister. Je t'aime♥

Sommaire

Introduction 9
I. Définition et Cadre théorique 10
I.1 Protoxyde d'azote 10
I.2 Histoire 10
I.3 Utilisation dans le domaine médical 10
I.3.1 Réglementation 10
I.3.2 Forme 11
I.3.3 Propriétés 11
I.3.3.1 Anesthésique 11
I.3.3.2 Analgésique 12
I.3.3.3 Anxiolytique 12
I.3.4 Effets indésirables 12
I.3.4.1 Nausées-vomissements 12
I.3.4.2 Infertilité et tératogénèse 12
I.3.4.3 Diffusion au sein des cavités closes 13
I.3.5 Contre-indications 13
I.4 Utilisation domaine récréatif 13
I.4.1 Détournement à but récréatif 13
I.4.2 Epidémiologie 14
I.4.3 Conditionnement et réglementation 14
I.4.3.1 Cartouche 14
I.4.3.2 Bonbonne 16
I.4.4 Expérience recherchée 17
I.4.5 Risque d'inhalation à court terme 17
I.4.5.1 Pneumothorax et pneumomédiastin 17
I.4.5.2 Traumatisme et brûlure 18
I.4.5.3 Accident de la route 18
I.4.5.4 Asphyxie et décès 19
I.4.6 Risque d'inhalation à long terme 19
I.4.6.1 Toxicité hématologique 19
I.4.6.2 Toxicité neurologique 21
I.4.6.3 Toxicité cardiovasculaire 23
I.4.6.4 Synthèse des principaux diagnostics différentiels 24
I.4.6.5 Addiction 24
II. Matériel et méthode 26
II.1 Déroulement de l'étude 26
II.2 Population de l'étude 26
II.3 Collecte des données 27
II.4 Validation éthique 27
II.5 Paramètres étudiés 27
II.5.1 Caractéristiques des patients 27
II.5.2 Répartition temporelle 28
II.5.3 Lieux d'exposition 28
II.5.4 Etude des agents 28
II.5.5 Symptômes 28

II.5.6 Gravité 29
II.5.7 Prise en charge 29
II.5.8 Evolution 29
II.5.9 Focus sur les scléroses combinées de la moelle 30
III. Résultats 31
III.1 Caractéristiques des patients 32
III.2 Répartition temporelle 33
III.3 Lieux d'exposition 33
III.4 Etudes des Agents 34
III.4.1 Conditionnements des agents d'exposition N_2O 34
III.4.2 Quantité inhalée / dose 34
III.4.3 Co-intoxications 35
III.5 Symptomatologie 35
III.6 Gravité 36
III.7 Prise en charge 37
III.7.1 Examens complémentaires 37
III.7.1.1 Examens biologiques/ urinaires 37
III.7.1.2 Examens paracliniques (hors biologie) 38
III.7.2 Traitements reçus 39
III.7.3 Lieux de prise en charge et prescriptions à la sortie 39
III.7.4 Evolution et orientation vers l'équipe ELSA 40
III.8 Focus sur les scléroses combinées de moelle (SCM) 41
IV. Discussion 44
IV.1 Le profil type du patient : 44
IV.1 Variation du nombre de cas au fil des ans 44
IV.2 Lieux d'exposition 45
IV.3 Etudes des agents 45
IV.4 Prise en charge 46
IV.4.1 Symptomatologie et polyagents 46
IV.4.2 Analyses sanguines/ urinaires et du liquide céphalo-rachidien 46
IV.4.3 L'imagerie 47
IV.4.4 Traitement médicamenteux 47
IV.4.5 Sclérose combinée de la moelle 47
IV.4.6 Evolution 48
IV.5 Protocole 49
IV.6 Limites de l'étude 49
Conclusion 50
Références bibliographiques 51
Annexes 57
Serment d'Hippocrate 65

Liste des abréviations

AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSES	Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
CAM	Concentration Alvéolaire Minimale
CAP	Centre Anti Poison
CEIP-A	Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CIM	Classification Internationale des Maladies
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
COVID-19	COronaVIrus Disease 2019
DSM	Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux
ELSA	Equipe de Liaison de Soins en Addictologie
ENMG	Electroneuromyogramme
HAS	Haute Autorité de santé
IRM	Imagerie à Résonance Magnétique
MEOPA	Mélange Équimolaire d'Oxygène et de Protoxyde d'Azote
N_2O	Protoxyde d'azote
NPVO	Nausées et Vomissements Postopératoires
OFDT	Observatoire Français des Drogues et des Tendances actives (anciennement Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies)
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PSS	Poison Severity Score
SCM	Sclérose Combiné de la Moelle
TDM	TomoDensitoMétrie
TREND	Tendances Récentes et Nouvelles Drogues

Table des illustrations

Figure 1 : Bouteille de MEOPA de la marque KALINOX 11
Figure 2 : Cartouche de N_2O pour siphon à chantilly 15
Figure 3: Siphon à chantilly 16
Figure 4: Cracker à cartouche 16
Figure 5: Bonbonnes de N_2O de 580 g/u 16
Figure 6 : Image scanographique de pneumomédiastin et d'un pneumopéricarde (flèche) ..17
Figure 7 : Brûlure 1er degré du visage et nécrose de la cavité buccale 18
Figure 8 : Intérieur d'un véhicule impliqué dans un accident de la route aux Pays-Bas. 19
Figure 9: métabolisme de la vitamine B12 20
Figure 10 : Métabolisme de l'acide méthylmalonique 21
Figure 11 : IRM médullaire 23
Figure 12: Flow Chart 31
Figure 13: Répartition par âge et sexe des cas d'exposition au N_2O entre le 01 janvier 2019 et le 31 Octobre 2022 en Aquitaine. 33
Figure 14: Répartition des cas d'exposition au N_2O par année en Aquitaine. 33
Figure 15: Répartition des lieux d'exposition aux N_2O dans la population d'étude 34
Figure 16: Conditionnement du N_2O lors des cas d'exposition (n=60).....34
Figure 17: Substances associées à consommation de N_2O.....35
Figure 18: Symptômes présentés par les 60 patients intoxiqués 35
Figure 19: Répartition et résultats des 58 examens paracliniques réalisés en hospitalisation ou en externe (hors biologie).....38
Figure 20: Répartition des 23 traitements administrés aux patients en hospitalisation ou en externe. 39
Figure 21: Modalités de prise en charge des patients intoxiqués au N_2O (n=60) 39
Figure 22: Evolution des 60 cas d'intoxication au N_2O pris en charge 40
Figure 23: Orientation vers une équipe ELSA réalisée aux urgences 41
Figure 24: Affiches de prévention gouvernementales 45

Table des tableaux

Tableau 1: Résumé des caractéristiques des 60 patients 32

Tableau 2: Répartition du sexe par classe d'âge. 32

Tableau 3 : Caractéristiques cliniques des symptômes des patients intoxiqués au N2O.....36

Tableau 4 : Gravité des symptômes 37

Tableau 5 : Caractéristiques des 39 bilans biologiques réalisés dans le cadre d'une exposition au N2O.....37

Tableau 6 : Caractéristiques des examens et traitements prescrits aux patients à leur sortie d'une consultation simple en externe.....40

Tableau 7 : Caractéristiques des SCM 43

Introduction

Les services des urgences en France reçoivent en phase aiguë des personnes ayant consommé des substances psychoactives dans le cadre d'un usage récréatif ou d'addiction. On peut citer parmi elles l'alcool ou le cannabis, produit illicite le plus consommé en France en 2022(1). Actuellement et depuis une vingtaine d'années une nouvelle tendance émerge : l'utilisation de protoxyde d'azote (N_2O), un gaz dit « hilarant », notamment auprès des jeunes qui diversifient leur consommation de psychotropes et qui recherchent de nouvelles formes de consommation dans le cadre récréatif(2).

De nouvelles formes d'intoxication apparaissent chez des patients d'âge, de sexe et de profils de santé variés, avec ou sans antécédents médicaux.

La prise de N_2O n'est pas sans risque et peut avoir pour conséquence d'entraîner des troubles dissociatifs, respiratoires et des lésions neurologiques parfois irréversibles. Il n'existe à ce jour aucune recommandation formelle sur la prise en charge des intoxications au protoxyde d'azote réalisée aux urgences ou en cabinet libéral.

Après avoir apporté un éclairage théorique sur le N_2O et ses risques, nous analyserons de manière rétrospective les cas recueillis à partir des appels reçus par le Centre Anti-Poison (CAP) de Bordeaux et complétés par les signalements spontanés du Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A) des départements de Dordogne, de Gironde, les Landes, le Lot-et-Garonne et les Pyrénées-Atlantiques. L'objectif principal de cette étude sera d'analyser les cas symptomatiques, de discuter de leur prise en charge à la lumière de la revue de littérature et de proposer un protocole adapté aux services d'urgence.

I. Définition et Cadre théorique

I.1 Protoxyde d'azote

Le protoxyde d'azote, appelé communément « gaz hilarant » ou « proto » de formule chimique N_2O, est un gaz utilisé pour un usage médical pour ses propriétés anesthésiques et antalgiques mais également pour un usage non médical (course automobile ou pâtisserie). Le N_2O est vendu sous la forme de cartouches (pour les siphons à chantilly par exemple) ou de bonbonnes dans les commerces de proximité (épiceries, supermarchés) et sur internet. Le mésusage est facile parce qu'il est accessible ; c'est donc un sujet de préoccupation en santé publique.

I.2 Histoire

Joseph Priestley (1733-1804) chimiste et physicien britannique connu entre autres pour ses travaux sur les différents « gaz ». Il découvre en 1772 le N_2O , synthétisé par chauffage du nitrate d'ammonium qui, sous l'effet de la chaleur, se décompose en N_2O et en eau. Il obtient un gaz incolore, d'odeur et goût légèrement sucré. En 1798, Humphry Davy (1778-1829) voit en ce gaz de découverte récente une utilisation possible dans le domaine médical. Les effets euphorisants et anesthésiants associés au côté anxiolytique montrent une diminution spectaculaire des douleurs physiques après inhalation (3). Mais ce n'est qu'en 1844 que le dentiste Horace Wells (1815-1848), qui assistait à une présentation sur le N_2O, observe ses effets chez un homme blessé à la jambe ayant inhalé le gaz. Celui-ci titubait comme un alcoolique mais sans ressentir sa blessure, jusqu'à ce que les effets du N_2O ne disparaissent. Horace Wells a donc l'idée de se l'auto-administrer et de demander à son collègue de lui extraire une dent. Grâce à cette intervention, l'anesthésie par N_2O voit alors le jour et se démocratise pour toutes sortes d'actes chirurgicaux(4).

De nos jours les propriétés du gaz ne sont plus à démontrer, et son utilisation s'est démocratisée dans tous les centres hospitaliers du monde pour la réalisation de certains actes douloureux. En obtenant une anesthésie légère par inhalation avec peu d'effets indésirables notables, sa découverte est une avancée majeure en médecine. Mais derrière une utilisation réglementée, protocolisée et donc sécurisée, une utilisation parallèle voit le jour dans le domaine public.

I.3 Utilisation dans le domaine médical

L'utilisation du N_2O dans le domaine médical a bien évolué depuis 1844. Les gestes réalisés sous ce gaz sont protocolisés et son mécanisme d'action aussi bien que ses propriétés ont été identifiées.

I.3.1 Réglementation

Son Autorisation de Mise sur le Marché est octroyée selon l'article 10a de la directive de l'Union européenne en 2001(5). Il fait partie de la catégorie des anesthésiques généraux, et fait partie de la liste I. Son utilisation était réservée exclusivement à un usage hospitalier jusqu'en 2009. Cette AMM fut modifiée par l'ANSM afin qu'il puisse être utilisé hors des établissements hospitaliers dans sa forme équimolaire.

I.3.2 **Forme**

La forme pure à usage hospitalier ne doit être utilisée qu'au bloc opératoire ou en salle de réveil.

La forme équimolaire que l'on appelle communément MEOPA (mélange équimolaire d'oxygène et de N_2O) est composée à 50% d'oxygène et 50% de N_2O. Elle peut être utilisée en ville (soins dentaires, ORL, actes douloureux par médecin libéraux). On peut la retrouver sous différentes appellations (ANTASOL□ , ENTONOX□, KALINOX□, OXYNOX□ et ACTYNOX□) et avec différentes tailles de bouteille (2 à 20L)(6).

Son AMM est établie pour une :

- Analgésie de courte durée des actes douloureux ou en cas de douleur légère à modérée chez l'adulte et l'enfant de plus d'un mois.
- Sédation en soins dentaires chez les nourrissons, enfants et adolescents, les patients anxieux ou les patients handicapés.
- Analgésie en obstétrique, en milieu hospitalier exclusivement, dans l'attente d'une analgésie péridurale, ou en cas de refus ou d'impossibilité de la réaliser.



Figure 1 : Bouteille de MEOPA de la marque KALINOX
Source : https://www.ch-chateauroux-leblanc.fr/filesopen/Medecine/Douleur/CLUD/MEOPA-gazette-Pharamcie.pdf

I.3.3 **Propriétés**

Les propriétés du N_2O sont multiples dans le domaine médical. En effet il existe 3 grandes propriétés décrites : anesthésique, analgésique et anxiolytique permettant d'obtenir une sédation vigile du patient.

I.3.3.1 **Anesthésique**

Les propriétés anesthésiantes peuvent s'expliquer par une dépression du Système Nerveux Central. Elles entraînent une perte de conscience partielle et réversible appelée narcose.

En anesthésiologie, pour mesurer le pouvoir anesthésique, on n'utilise la Concentration Alvéolaire Minimale. La CAM est exprimée en pourcentage volumique : une CAM de 1 % vol signifie que pour un volume total de 100 mL de gaz alvéolaire, il faut un volume de 1 mL d'agent anesthésique pour obtenir l'effet sus-défini. La CAM du N_2O est de 105%, ce qui signifie que pour un total de 100ml de gaz alvéolaire, il nous faudra environ 105ml de N_2O. Par comparaison, l'Isoflurane est un composé halogéné utilisé comme agent anesthésiant au bloc opératoire qui possède une CAM à 1%. Le N_2O possède donc un pouvoir anesthésique très faible, ce qui explique un état de conscience conservé de l'individu. Par ailleurs, son effet sur l'organisme ne dure que quelques minutes après l'arrêt de l'exposition. Il permet également un relâchement musculaire très utile dans les cas de réduction de luxation en orthopédie(7).

Il peut être aussi utilisé comme agent anesthésique dans la phase d'induction au bloc opératoire. Mélangé à des produits anesthésiants, il diminue ainsi les doses administrées d'environ 30% pour les produits halogénés et d'environ 25% pour le propofol. On a donc des effets secondaires plus rares (apnée, hypotension artérielle), et un coût financier des opérations moins important(8).

I.3.3.2 **Analgésique**

L'analgésie est définie comme une diminution ou une suppression de la sensibilité à la douleur(9). Dans le cas du N_2O, il prévient et diminue la sensation de douleur. Son effet est dose-dépendant et apparaît à partir d'une concentration de 10%. Au-delà de 30%, la majeure partie des effets sont dus à l'action hypnotique du gaz et donc ne permettent pas d'évaluer les propriétés analgésiques propres. En terme d'équivalence analgésique, une concentration de 20 % de N_2O serait équivalente à 15 mg de morphine en sous-cutanée(10).

I.3.3.3 **Anxiolytique**

L'anxiolyse est définie comme une diminution ou suppression de la sensation anxiété, et donc par définition, les anxiolytiques comme le N_2O permettent de diminuer cet état psychologique et émotionnel(11). Ces effets anxiolytiques (souvent euphorisant voire hilarant) et de modification des perceptions sensorielles aboutissent à un état de « déconnexion », de « dissociation », de « sédation vigile ».

Cette propriété d'anxiolyse a été explorée dans de nombreuses études(12,13).

I.3.4 **Effets indésirables**

I.3.4.1 **Nausées-vomissements**

Le N_2O est un grand pourvoyeur de nausées et vomissements péri et post-opératoires. Les NVPO (nausées et vomissements post-opératoires) désignent des nausées dans les 24h suivant l'opération. Environ 30% des patients souffrent de ce genre d'effet indésirable post-opératoire. Toutefois, une étude semble montrer que la co-administration de propofol (un anesthésique injecté par voie intraveineuse) et de N_2O diminuerait ces nausées et vomissements post-opératoires(14). La physiopathologie des NVPO causés par le N_2O n'est pas clairement identifiée, et on retrouve très peu d'articles dans la littérature les concernant. Par ailleurs, l'inhalation du gaz pourrait impacter le système vestibulaire de par sa diffusion dans la cavité fermée de l'oreille moyenne. Des études réalisées sur le système cochléo-vestibulaire semblent confirmer une certaine toxicité de l'inhalation de gaz anesthésiants sur le système vestibulaire mais pas sur le système cochléaire(15).

I.3.4.2 **Infertilité et tératogénèse**

La méthionine synthétase intervient dans la biosynthèse du tétrahydrofolate à partir du méthyl-tétrahydrofolate. Le N_2O agissant sur le métabolisme de la vitamine B12, il peut inhiber la méthionine synthétase par sa fonction de cofacteur, créant ainsi une carence en acide folique. Ce chapitre sera détaillé dans la « toxicité hématologie ». Figure 9

L'acide folique ayant un rôle dans le métabolisme des bases et des acides aminés de l'ADN, il désorganise donc sa synthèse, ce qui pourrait expliquer les effets tératogènes. Des rates en gestation ayant été exposées au N_2O ont présenté une mortalité fœtale plus élevée et des anomalies squelettiques ont été constatées chez les ratons à leur naissance(16).

Une autre étude cette fois menée in-vitro sur 100 embryons âgés de 10 jours montre un taux d'ADN significativement plus faible chez les embryons exposés pendant 22h au N_2O (atmosphère composée avec 75 % N_2O, 20 % O2 et 5 % de CO2) par rapport à ceux du groupe contrôle soumis à une atmosphère témoin (75 % N2, 20 % O2 et 5 % de CO2)(17). Une autre étude datant de 1999 associe l'exposition au N_2O à un risque d'accouchement précoce mais aussi à un petit poids de naissance. Les effets seraient démontrés pour une exposition en continu chez les professionnelles de santé plus que chez des patients exposés occasionnellement(18). Le CRAT (centre de référence des agents tératogènes), après relecture de nombreuses données, ne semble pas confirmer de risque tératogène ou foeto-toxique. En pratique, l'usage du N_2O est donc possible quel que soit le terme de grossesse. A noter que pour les professionnelles en cours de grossesse exposées et afin de s'assurer d'une exposition la plus faible possible, une réévaluation avec la médecine du travail est souhaitable(19).

Sur le plan de l'infertilité, une étude de 2003 montre que le N_2O pourrait diminuer l'action des neurones à GnRH (gonadolibérine) impliqués dans la fonction gonadique pituitaire(20).

I.3.4.3 Diffusion au sein des cavités closes

Une diffusion du gaz au niveau des cavités de l'organisme existe avec un impact important. En effet, le N_2O est un gaz avec une diffusion 30 fois supérieure à l'azote, provoquant lors d'opérations chirurgicales des distensions des cavités (tube digestif, plèvre et cavité abdominale). Cette particularité du gaz est à prendre en compte sachant qu'elle expose le chirurgien à des difficultés de fermeture abdominale en fin d'opération et expose le patient à des douleurs abdominales plus importantes(21).

I.3.5 Contre-indications

Quelques contre-indications sont à retenir sur l'utilisation du gaz. En effet, le N_2O ayant la particularité de causer une narcose auprès du patient, tout trouble de l'état de conscience ou signe hypertension intracrânienne avant l'inhalation du gaz est une contre-indication absolue.

Le MEOPA (50% N_2O / 50% O2) et le N_2O pur ne sont absolument pas adaptés au patient nécessitent une oxygénation à 100%. C'est donc par extension contre-indiqué lors de détresse respiratoire aiguë.

Enfin le N_2O étant un gaz avec une très bonne diffusion dans les cavités closes comme expliqué précédemment, il est normal de faire preuve d'une extrême prudence et de le contre-indiquer lors d'un traumatisme crânien ou maxillo-facial, ou en cas de signe de pneumothorax. Bien entendu, les signes d'embolie gazeuse et la présence de bulles d'emphysème pulmonaire en font partie(22).

I.4 Utilisation domaine récréatif

I.4.1 Détournement à but récréatif

C'est à partir des année 1800 en Angleterre que l'on observe le détournement à but récréatif du N_2O, en raison de ses propriétés euphorisantes. En effet, un article, *« Le rire », tiré de La Revue des revues, 1 er avril 1897 cité par S.-V. Borloz,* décrit un gaz pour amuser les foules. Un nouveau terme voit alors le jour « La gazomanie », avec une sorte d'addiction pour ce « laughing gas ». La consommation de gaz hilarant finit par ralentir au XXème siècle devant

l'apparition de nouvelles substances et placera le N_2O dans les produits anodins voire clownesques(23).

A partir de 1980, l'usage du N_2O ressurgit en Angleterre et aux Etats-Unis. Avec l'apparition de la techno et des free party, le gaz hilarant trouve une nouvelle place. En France, la création du dispositif TREND (Tendances Récentes et Nouvelles Drogues) par l'Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies (OFDT) en 1999, permet un recueil de données sur l'utilisation du produit dans les soirées via des bouteilles et dispositifs subtilisés dans les hôpitaux. En 2010, avec la démocratisation des capsules alimentaires pour chantilly ou de bonbonnes industrielles tout public, on observe une explosion des consommations devant le libre accès au produit. L'utilisation à but récréatif est courante et en augmentation de nos jours. En effet, une étude réalisée entre 2015 et 2017 auprès de 10 000 étudiants par le CEIP-A de Bordeaux met en évidence que le N_2O arrive en 3ème position des produits consommés derrière le cannabis et le poppers (24,25).

I.4.2 Epidémiologie

Depuis 2017, tant au niveau européen que français, l'usage récréatif fait l'objet de signalements. Les signalements sont recueillis auprès des 13 CEIP-A ou des 8 CAPs. Un rapport d'étude paru en 2020 par ANSES montre une croissance des cas d'exposition au N_2O depuis 2017. Cette croissance se confirme lors du bulletin d'addictovigilance de décembre 2022 avec une multiplication des cas par 10 depuis 2019 (26,27).

Sur le plan géographique, l'étude de ANSES montre que la régions Hauts-de-France et l'Ile de France restent majoritairement les plus concernées. En effet, elles représentent 50% des cas d'exposition en France. La Bourgogne/ Franche-Comté, Normandie, Bretagne et la région Pays de la Loire ne représentant que 1,5% chacune(26).

Beaucoup de revues s'accordent sur une exposition majoritairement masculine. Le genre masculin représentait 58% des cas signalés en 2021 selon les CEIP-A nationaux et un rapport Homme/Femme de 1,4 entre 2017 et 2019. Mais nous observons une tendance qui s'inverse avec l'augmentation de la proportion de femmes, passant de 31% en 2020 à 42% en 2021. Bien que l'exposition au N_2O reste plutôt masculine, la proportion féminine reste importante comparée à celle de l'exposition à d'autres substances psychoactives, avec un ratio H/F >2 (27,28).

Au niveau de l'âge des consommateurs de N_2O, la moyenne se situe aux alentours de 22 ans. A noter que 54% des cas avaient entre 20 et 25 ans(28).

I.4.3 Conditionnement et réglementation

De nombreux dispositifs de consommation sont apparus au fil du temps. La façon de se procurer du N_2O a également changé avec la démocratisation d'internet et des sites commerciaux. Nous allons donc voir quels sont ces différents conditionnements, leur provenance mais aussi la façon dont ils sont utilisés, et la réglementation en vigueur de nos jours.

I.4.3.1 Cartouche

Utilisée initialement pour un usage alimentaire dans les siphons à chantilly, la cartouche est détournée assez rapidement de sa fonction. Facile d'accès dans toutes les boutiques disposant d'articles culinaires, le N_2O est considéré comme un additif alimentaire, sous

l'appellation E942, selon la réglementation européenne. Sous forme de cartouche, il est en vente libre. Les cartouches peuvent aussi être commandées en grand nombre en toute légalité sur internet où l'achat est simple et rapide.

Une cartouche de dimension de 6,5 x 1,7 cm en acier inoxydable pèse environ 8g. Elles sont vendues à un prix moyen de 0,60 centimes l'unité dans des boîtes contenant entre 10 cartouches en boutique, et plus de 100 cartouches sur internet.

Il existe principalement 2 manières d'inhaler les cartouches. La première consiste à utiliser un siphon à chantilly, en l'absence de crème liquide dans le dispositif et en plaçant un ballon de baudruche à la sortie du siphon. Le ballon permet de capturer le gaz et de le stocker temporairement avant son inhalation récréative. L'autre moyen est l'utilisation d'un « cracker », qui est un petit cylindre de 72mm x 20mm permettant (par le même principe que le siphon) de craquer la cartouche pour en libérer le gaz. Là où le siphon est onéreux (environ 40€) et encombrant, le cracker est bon marché (environ 3€) et peu volumineux.

Depuis 2021 en France, devant l'explosion des cas d'intoxication au N_2O, la loi n°2021-695 du 1er juin 2021 « tendant à prévenir les usages dangereux du N_2O » interdit la vente de cartouches aux mineurs (art. L. 3611-2 du Code de la santé publique) afin de réguler davantage leur utilisation. Elle interdit dans le même temps la vente du N_2O sous toutes ses formes de conditionnement aux mineurs. Par ailleurs, son accessibilité est désormais réduite avec son interdiction à la vente dans les débits de boissons ou les bureaux de tabac, y compris aux personnes majeures. L'interdiction concerne aussi les dispositifs spécifiques d'extraction du protoxyde (crackers). La violation des interdictions prévues au présent article est punie de 3 750 € d'amende(29,30).



Figure 2 : Cartouche de N_2O pour siphon à chantilly
Source : https://commons.wikimedia.org/wiki/File:SparkwhipNitrousChargerBack.JPG



Figure 3: Siphon à chantilly
Source : https://www.amazon.fr/Sivaphe-Chantilly-Inoxydable-Professionnel-Cartouches/dp/B08D5ZX4SG?th=1



Figure 4: Cracker à cartouche
Source : https://lachgas-voordeel.nl/fr/craqueur-doxyde-nitreux/

I.4.3.2 **Bonbonne**

Des bonbonnes de N_2O pur sont en vente libre sur internet et faciles d'accès (absence d'information ou de contrôle sur la majorité de l'acheteur). Une bonbonne correspond à 10 voire 100 cartouches en fonction du type acheté. Les bonbonnes sont vendues quelquefois avec des détendeurs, ce qui ne laisse aucun doute sur l'utilisation « récréative » du produit. La vente de bonbonnes est normalement réglementée par la loi pour les mineurs, mais le commerce en ligne échappe au contrôle des autorités.



Figure 5: Bonbonnes de N_2O de 580 g/u
Source : https://cream-deluxe.com/fr/bonbonnes-de-protoxyde-dazote/

I.4.4 Expérience recherchée

Son utilisation a été détournée dans le but d'obtenir les propriétés psychotropes décrites précédemment. Son effet euphorisant décrit une sensation de bien-être, d'exaltation, de joie, accompagnée parfois de distorsion visuelle ou auditive. Le N_2O fait partie de la catégorie des psychotropes hallucinogènes dissociatifs (comme la kétamine). Il faut bien noter que la cinétique du N_2O est très brève, avec l'apparition des effets en quelques secondes et une disparition 2 à 3mn après l'arrêt de la prise. Cette brièveté des effets peut expliquer le besoin de renouveler l'expérience(31).

I.4.5 Risque d'inhalation à court terme

I.4.5.1 Pneumothorax et pneumomédiastin

Le risque d'aggravation d'un pneumothorax et/ou d'un pneumomédiastin déjà présent chez le patient est bien connu dans le domaine de l'anesthésie, depuis qu'il a été décrit en 1955 par A.R Hunter(32). Rappelons que le N_2O est un gaz 30 fois supérieur à l'azote en terme de diffusion. Donc, il s'infiltre et prend très facilement la place de l'azote dans les cavités closes. Un case report daté de 2007 expose la situation d'un homme de 21 ans admis aux urgences pour un pneumothorax. Le patient présentait une consommation répétée et régulière de N_2O par inhalation, afin de bénéficier des effets hilarants et psychodysleptiques du gaz(33). Un autre cas a aussi été rapporté, cette fois beaucoup plus grave, avec une atteinte par pneumomédiastin et pneumopéricarde. Bien que l'origine de cette affection soit l'ingestion de MDMA (3,4-méthylènedioxy-N-méthylamphétamine) qui engendre une augmentation des pressions trans-pulmonaires produites par les manœuvres de Valsalva et une activité physique extrême, son association avec le N_2O n'a fait qu'accentuer la gravité des symptômes(34).

En conclusion, il n'existe pas de surrisque de pneumothorax à consommer du N_2O mais sa consommation pourrait provoquer une aggravation de pneumothorax ou pneumomédiastin sous-jacent.

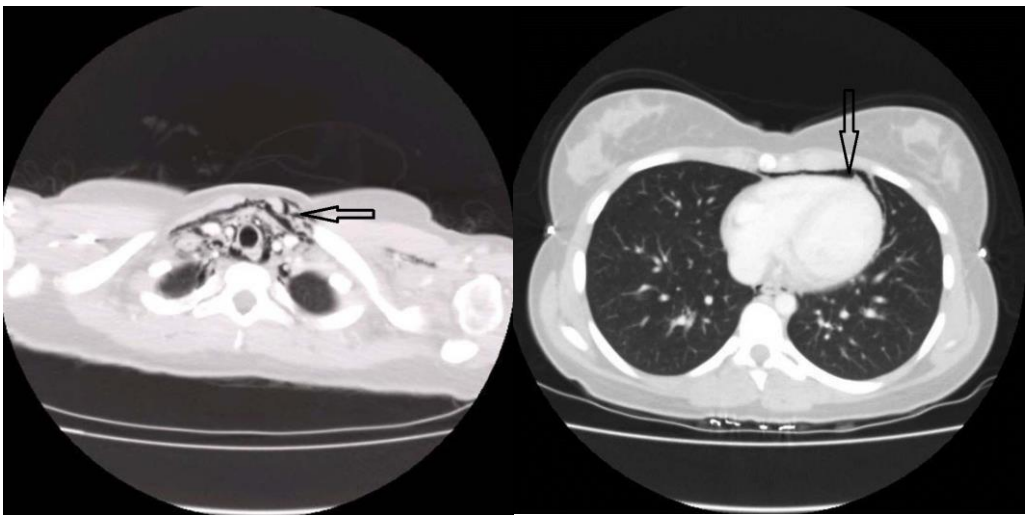


Figure 6 : Image scanographique de pneumomédiastin et d'un pneumopéricarde (flèche)

I.4.5.2 **Traumatisme et brûlure**

Le risque d'inhalation du N_2O est aussi traumatique. Le fait que ce gaz soit dissociatif majore le risque de chute et de fracture. Dans la plupart des cas, la consommation de protoxyde est associée à de l'alcool voire d'autres substances qui ne font qu'accroître le risque(35).

Le conditionnement du gaz pressurisé avec une température de sortie d'environ -55°c, et son usage récréatif qui conduit au non-respect des conditions d'utilisation du produit prévues par les fabricants augmentent le risque de brûlure dermiques ou pulmonaires. Ainsi, un cas a été rapporté en 1996 d'une brûlure de la joue chez un patient de 54 ans qui inhalait du N_2O (36). Un autre cas chez un jeune de 24 ans polytoxicomane ayant voulu inhaler du N_2O à usage automobile (avec une température de sortie aux alentours de -89°c) a été atteint d'une brûlure de la muqueuse labiale accompagnée d'un gonflement des voies aériennes supérieures. Une exploration par fibroscopie souple après intubation devant le risque d'obstruction, révéla un œdème trachéal et une nécrose de la cavité buccale. Une prise en charge par dexaméthasone a été initiée pour diminuer l'œdème et par sulfadiazine pour les brûlures du 1er degré du visage et des mains. Le suivi sur 2 semaine a pu montrer une amélioration sur le pronostic à long terme(37).



Figure 7 : Brûlure 1er degré du visage et nécrose de la cavité buccale

I.4.5.3 **Accident de la route**

Le N_2O étant un psychoactif dissociatif, il peut donc induire par ses propriétés une euphorie et une dissociation auditive et visuelle provoquant dans ce cas une surmortalité routière. Une étude sur 10 étudiants dentistes datant de 1979, mesure l'impact d'une exposition de quinze minutes d'affilée à du N_2O à 50 % et 70 % mélangé avec de l'oxygène, sur un simulateur de conduite automobile. Une majoration des erreurs et l'allongement des temps de réaction face aux situations d'urgence sont significatifs. Le plus grave dans l'étude est qu'aucun étudiant n'a estimé que sa capacité de conduite avait été altérée durant l'expérience(38). Une autre étude plus récente a été réalisée au Danemark sur 62 accidentés de la route entre 2020 et 2022. Le lien entre ces 62 cas était la suspicion de consommation de N_2O par la police. L'étude a réussi à mettre en évidence que sur les 62 échantillons, 84% avaient une valeur statistiquement significative de N_2O dans le sang. Sur les 52 échantillons positifs au N_2O, presque la moitié n'avait pas consommé d'alcool ou de drogues(39).

Par ailleurs, la police des Pays-Bas estime que le N_2O était impliqué dans 960 accidents de la route en 2019(40).



Figure 8 : Intérieur d'un véhicule impliqué dans un accident de la route aux Pays-Bas. Le plancher et les sièges sont recouverts de milliers de cartouches métalliques qui contiennent N_2O(41).

I.4.5.4 **Asphyxie et décès**

La consommation à but récréatif de N_2O dans sa forme pure telle qu'elle est proposée à la vente dans ses différents moyens de conditionnement n'est pas sans risque de décès. L'inhalation pure de N_2O s'effectue avec des méthodes closes dans la plupart des cas (ballon de baudruche, masque à gaz, sac plastique). Le risque d'asphyxie est important avec des troubles de la vigilance, une perte de conscience conduisant au coma et dans le pire des cas à un arrêt cardiaque hypoxique provoquant le décès de l'individu. De nombreux cas de décès lors de l'inhalation à domicile du produit ont été rapportés, et la majorité d'entre eux sont une conséquence directe de l'hypoxie tissulaire. Une étude publiée en 2015 rapporte ainsi 2 cas de décès dus à une inhalation par masque à gaz directement alimenté par des bonbonnes de N_2O pur. Une analyse d'un des cas avec reproduction de la scène a montré que l'effet dissociatif du N_2O diminuait la sensation de dyspnée et donc d'hypoxie. En effet avec une concentration de 50% de N_2O inhalé, il n'y avait aucune sensation de dyspnée malgré une désaturation artérielle rapide et une hypercapnie(42). Il arrive quelquefois que le N_2O soit également utilisé à des fins suicidaire(43).

I.4.6 **Risque d'inhalation à long terme**

I.4.6.1 **Toxicité hématologique**

Une toxicité hématologique a déjà été mise en évidence dans la littérature. Le N_2O agit sur le métabolisme de la vitamine B12. Appelée aussi cobalamine, la vitamine B12 est une vitamine hydrosoluble essentielle au fonctionnement du cerveau et à la synthèse de l'ADN. Le corps humain ne pouvant la synthétiser, son apport est donc exclusivement alimentaire, par produits d'origine animale ou supplémentation. Les apports journaliers recommandés pour un adulte sont de 2,5µg par jour.

Pour comprendre comment le N_2O agit sur la vitamine B12, il faut comprendre comment notre corps la métabolise. Après une absorption gastro-intestinale, la cobalamine est convertie en méthylcobalamine, mais aussi en adénosylcobalamine, toutes deux des formes actives de la cobalamine. La méthylcobalamine agit dans la conversion de l'homocystéine en méthionine

puis en S-adénosylméthionine par l'intermédiaire du co-enzyme « méthionine synthétase »(44) (Figure 9). L'adénosylcobalamine agit comme cofacteur de la méthylmalonyl-CoA mutase pour transformer la méthylmalonyl-CoA en succinyl-CoA (45).

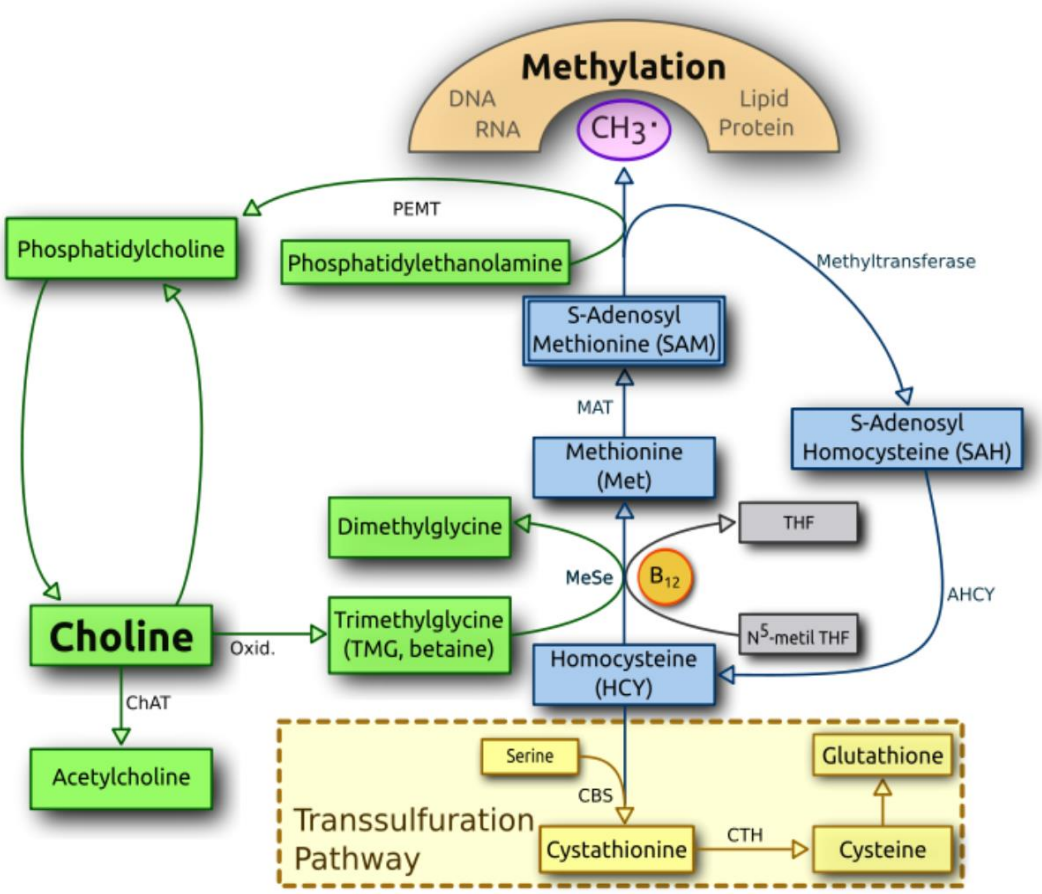


Figure 9: métabolisme de la vitamine B12 (46)

Source : https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Choline_metabolism-en.svg

La vitamine B12 (B12) agit comme coenzyme de la méthionine synthétase (MeSe) pour convertir l'homocystéine (HCY) en méthionine (Met) ainsi que pour convertir le méthyl-tétrahydrofolate (N5-metil THF) en tétrahydrofolate (THF).

L'effet du N_2O sur le métabolisme induit une oxydation irréversible de la cobalamine. Il empêche ainsi la transformation de la cobalamine en forme active (méthylcobalamine) et il inhibe donc la conversion de l'homocystéine en méthionine et en S-adénosylméthionine. Cette dernière est indispensable à la synthèse de la thymidine (nucléotide essentiel dans la fabrication de purine et donc ADN) et des phospholipides de la gaine de myéline. Il en résulte une axonopathie et une anémie mégaloblastique.

Le N_2O inhibe également la formation de la deuxième forme active de la cobalamine, l'adénosylcobalamine. Comme il ne peut plus agir comme cofacteur de la méthylmalonyl-CoA mutase, il en résulte une accumulation d'acide méthylmalonique (voir figure 10).

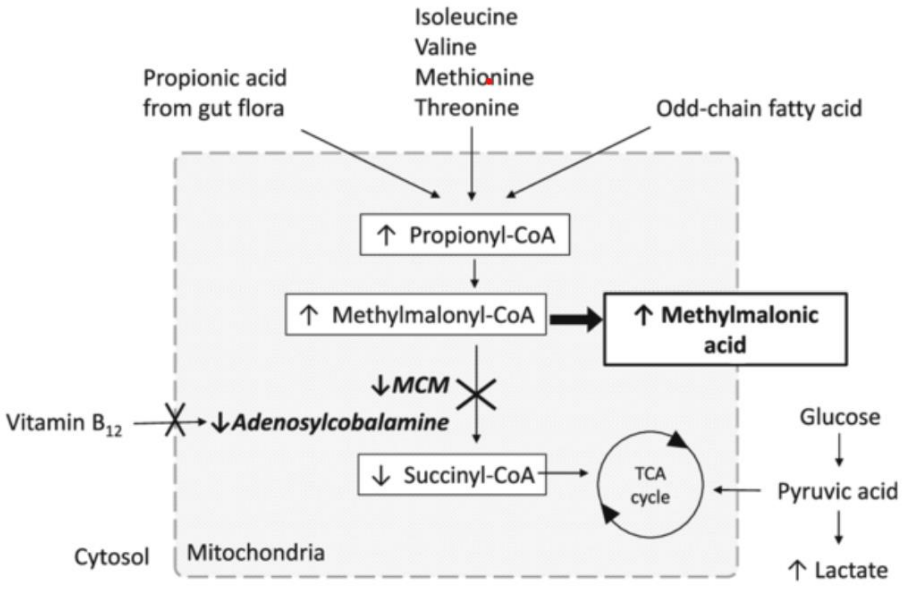


Figure 10 : Métabolisme de l'acide méthylmalonique (47)

Adénosylcobalamine agit comme cofacteur avec le méthylmalonyl-CoA mutase (MCM) pour convertir la méthylmalonyl-Coa en Succinyl-Coa.

Les carences en vitamine B12 sont responsables notamment d'une démyélinisation des nerfs périphériques en entraînant une symptomatologie neurologique débutant généralement par des paresthésies des extrémités. Cette partie sera approfondie au prochain chapitre.

Les dosages biologiques (vitamine B12 sérique, homocystéinémie, acide méthylmalonique plasmatique) participent au diagnostic et permettent une prise en charge rapide et adaptée des patients, indispensable pour éviter les séquelles irréversibles. Le traitement proposé inclut une supplémentation en méthionine per os et en vitamine B12 IM. Une étude montre chez des patients intoxiqués au N_2O une carence en vitamine B12 sérique, accompagnée d'une augmentation de l'homocystéinémie et de l'acide méthylmalonique plasmatique dans 70% des cas. Dans la plupart des cas de toxicité au N_2O, les taux sériques de vitamine B12 se situent souvent dans les limites de la normale. Par conséquent, pour diagnostiquer une carence en vitamine B12 chez ces sujets, la mesure des taux d'acide méthylmalonique plasmatique et d'homocystéine est plus utile que les taux sériques de B12 (48,49).

I.4.6.2 **Toxicité neurologique**

La toxicité neurologique du N_2O peut être expliquée par son interaction avec le métabolisme de la vitamine B12 qui agit directement sur la fabrication des phospholipides responsables de la synthèse de myéline.

La myéline est une membrane spécialisée de cellules gliales composée de phospholipides entourant les axones des neurones du système nerveux. Les cellules de Schwann au niveau du Système nerveux périphérique (SNP) et les oligodendrocytes pour le SNC. Leur rôle est important dans la transmission des signaux d'information. En effet, la myéline permet l'accélération des potentiels d'action de la cellule. Les axones myélinisés sont composés de myéline de façon discontinue avec segment axonal non-myélinisé appelé nœud de Ranvier.

Les premiers cas rapportés de signes neurologiques suite à une exposition au N_2O datent de 1978(50). Dans une étude publiée en 2020 sur l'exposition récréative, 86% avaient une

symptomatologie neurologique apparaissant entre 5 et 180 jours après le début de l'administration(51). Une publication sur le site de ANSM retrouve des cas d'atteinte neurologique en cas d'exposition évalués à 80% selon le CEIP-A et 65% selon le CAP(28).

La symptomatologie et le délai d'apparition peuvent varier en fonction de la durée d'exposition mais aussi de l'intensité. Mais il semblerait qu'il existe un lien entre la sévérité des symptômes et la quantité de gaz consommé(52). Les symptômes neurologiques peuvent varier, mais les paresthésies sont au premier plan. Une revue publiée en 2019 incluant 100 patients exposés au N_2O (58% à usage récréatif), retrouve que dans 80% des cas les paresthésies des extrémités à type d'engourdissement ou picotements étaient présentes, suivies de troubles de la marche (58%), de faiblesse musculaire (43%), de troubles de l'équilibre (24%), et signe de Lhermitte (15%). Plus rarement ont été observés un déclin cognitif, une dysfonction de la vessie et des intestins, un dysfonctionnement sexuel et un déclin de la vision(48). Ces symptômes peuvent avoir un impact direct sur la qualité de vie du patient et parfois dans de rares cas s'aggraver jusqu'à la paraplégie ou tétraplégie. Cette neuropathie périphérique, définie comme une atteinte multiple des nerfs périphériques et surtout distaux, a été plusieurs fois caractérisée par des électromyogrammes ou biopsies musculaires. Les examens retrouvent une atteinte majoritairement axonale et démyélinisante (mixte)(53).

Des cas de myélopathie toxique ont également déjà été observés. Cette pathologie due au N_2O par carence en B12 touche la moelle spinale au niveau de la substance blanche située en périphérie exclusivement pourvue d'axone et de myéline. La myélopathie la plus fréquemment rencontrée est la sclérose combinée de la moelle (SCM) ou « maladie de Lichtheim ». Cette démyélinisation progressive lors de consommation chronique provoque syndrome pyramidal, signe de Lhermitte et paraplégie. L'IRM (Imagerie à résonnance magnétique) est l'examen clé pour le diagnostic de SCM, avec un aspect typique en T2 retrouvant un hypersignal au niveau cordonal postérieur symétrique de « V inversé » caractéristique d'une sclérose combinée subaiguë. Cette caractéristique à l'imagerie est prédominante au niveau cervical. Une étude réalisée à Sydney publiée en 2021 retrouve chez 20 patients consommant de façon chronique du N_2O, une imagerie par IRM positive en hypersignal T2 sur le cordon postérieur. Des examens électromyographiques, bien qu'ils ne soient réalisés qu'auprès de 6 patients, mettent tous en évidence des anomalies de conduction nerveuse (54). Bien que l'étude soit limitée par le nombre de patients inclus, d'autres études corroborent cette analyse et en appuient la conclusion, à savoir une toxicité sur la moelle. Un autre cas publié cette fois dans les annales françaises de médecine d'urgence fait état d'un patient de 20 ans admis aux urgences pour des paresthésies bilatérales dans le cadre d'une consommation importante de N_2O, à savoir une centaine de cartouches depuis 48h et une consommation régulière depuis 6 mois. L'IRM montre un aspect aussi compatible avec une SCM subaiguë(55).

Il n'existe pas de recommandations claires sur le traitement des intoxications au N_2O avec atteinte neurologique. Il faut considérer que l'atteinte est potentiellement grave et donc mettre tout en œuvre pour stopper l'avancement des lésions et éviter des séquelles irréversibles :

- L'arrêt total et immédiat de la consommation de N_2O est nécessaire, et la persistance d'une consommation ne peut qu'aggraver les symptômes.
- L'injection de vitamine B12 par voie intra musculaire est la seconde étape de la prise en charge, en effet comme expliqué plus haut la carence en B12 est la cause d'une démyélinisation des axones. Il n'existe pas de schéma standardisé à ce jour. La plupart des études s'accordent sur l'administration de 1000µg de vitamine B12 intra-musculaire pour une supplémentation efficace. Une forte dose de vitamine B12 de

2000µg par voie orale aurait une efficacité similaire (56,57). Le schéma le plus utilisé est une injection quotidienne pendant 1 semaine puis hebdomadaire pendant 1 mois, puis une injection mensuelle. Quant à la durée d'administration, elle peut varier de 3 à 6 mois et plus en fonction des études.

Le pronostic neurologique est lié à la sévérité et la durée des symptômes avant initiation du traitement. La récupération est rapide après supplémentation. Sur le plan hématologique, nous observons une amélioration au bout de 6-8 semaines. Sur le plan neurologique, une étude a montré que sur 21 patients avec une atteinte neurologique, 20 patients avaient une récupération totale ou partielle après 6 mois de suivi. On retrouve par ailleurs une récupération sur le plan symptomatologique mais aussi à l'imagerie avec une disparition des lésions sur la moelle spinale à l'IRM (49,51).

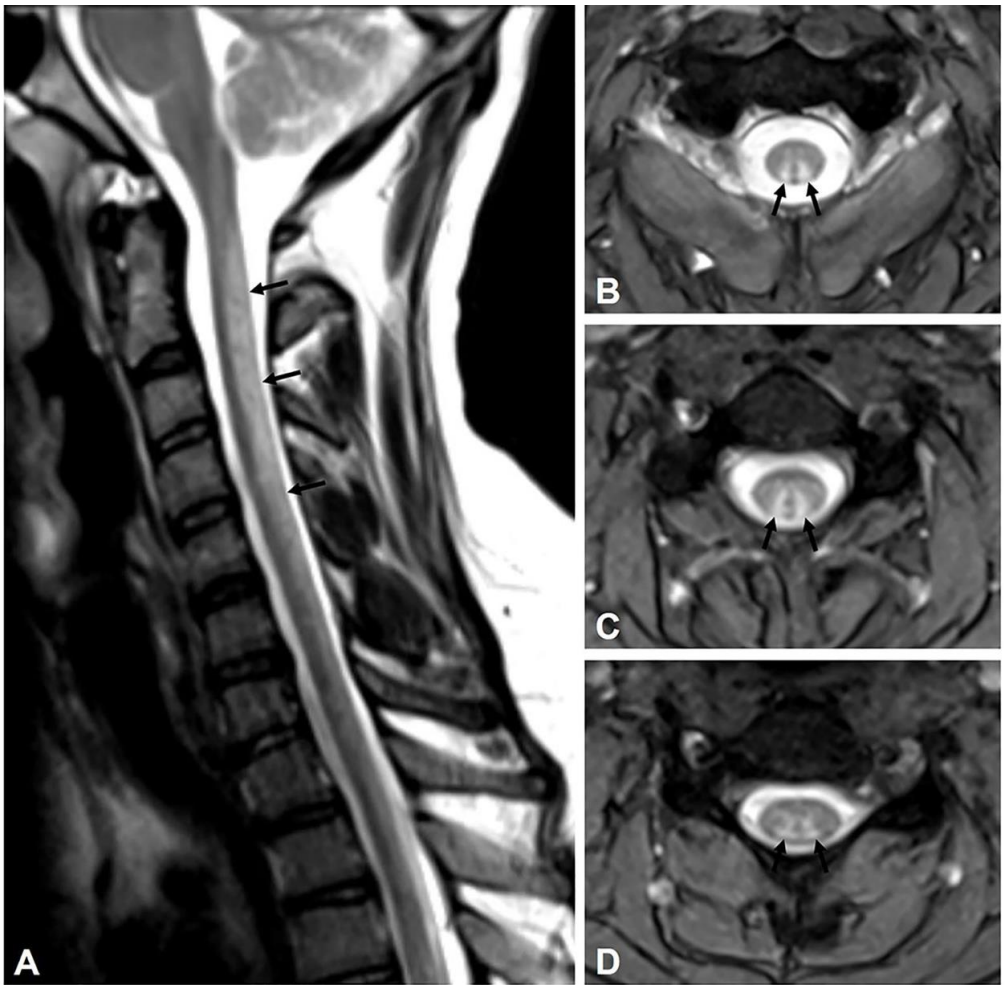


Figure 11 : IRM médullaire

Séquences sagittale T2 TSE (A) et axiale T2 MEDIC (B, C et D), objectivant un hypersignal T2 intramédullaire postérieur étendu de C2 à C6 (A). Les coupes axiales étagées (B, C, D) permettent de mettre en évidence la topographie cordonale postérieure bilatérale et symétrique de l'hypersignal T2 réalisant un aspect de « V inversé » (flèches), typique de sclérose combinée subaiguë de moelle(55).

I.4.6.3 **Toxicité cardiovasculaire**

Les effets cardiovasculaires représentent environ 8,4% selon les notifications rapportées par les CEIP-A. La plupart des symptômes sont la tachycardie, l'hypertension artérielle, la bradycardie, et des douleurs thoraciques. C'est en particulier l'hyperhomocystéinémie due à la carence en vitamine B12 qui est pointée du doigt. En effet, l'hyperhomocystéinémie

provoque un dysfonctionnement endothélial, une activation des plaquettes, et une augmentation de la fabrication de thrombine et de facteur tissulaire. Il existe donc un risque accru de maladie coronarienne, d'AVC et de thrombose veineuse(58). Il existe très peu de cas d'événements cardiovasculaires suite à l'inhalation récréative récurrente de protoxyde d'azote référencés dans la littérature. En 2020 selon le CEIP-A, 4 cas ont présenté des atteintes cardiovasculaires. Les événements cardiovasculaires retrouvés sont : une thrombose veineuse chez deux patients dont une jeune femme à 11 semaines de gestation, une embolie pulmonaire massive dans un contexte de COVID-19 (n=1) et un infarctus du myocarde (n=1) suspecté d'être lié à une hyperhomocystéinémie(59).

I.4.6.4 **Synthèse des principaux diagnostics différentiels**

En plus de la toxicité du N_2O conduisant à des troubles neurologiques, d'autres diagnostics différentiels peuvent être évoqués surtout en dehors d'une exposition chronique.

- Sclérose En Plaques
- Tumeurs médullaires
- Myélopathie par carence en cuivre(60)
- Syndrome Guillain-Barré : il présente une symptomatologie proche des intoxications au N_2O expliquant parfois les difficultés de diagnostic. Les analyses du liquide-céphalo-rachidien et de l'ENMG sont des examens clés pour s'orienter(61).
- Carence en B12(62) :
    - Carence d'apport en vitamine B12
        - Régime végétarien
        - Régime végétalien
        - Sujet âgé
    - Carence par malabsorption
        - Gastrectomie totale
        - Chirurgie bariatrique (by-pass gastrique, sleeve)
        - Gastrite atrophique fundique ((*H. Pylori* ou le plus souvent auto-immune/ maladie de Biermer)
        - Maladie de Crohn de l'iléon
        - Résection iléale
        - Maladie cœliaque

I.4.6.5 **Addiction**

L'Organisation Mondiale de la Santé définit l'addiction comme « un état de dépendance périodique ou chronique à des substances ou à des comportements ». La CIM-11 (Classification internationale des maladies) de l'OMS utilise la classification « Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de substances psychoactives ». Ils sont présentés comme la manifestation d'au moins trois des signes ci-après sur une période d'un an et ayant persisté au moins un mois ou étant survenus de manière répétée (63) :

- un désir compulsif de consommer le produit ;
- des difficultés à contrôler la consommation ;
- l'apparition d'un syndrome de sevrage en cas d'arrêt ou de diminution des doses ou une prise du produit pour éviter un syndrome de sevrage ;

- une tolérance aux effets (augmentation des doses pour obtenir un effet similaire) ;
- un désintérêt global pour tout ce qui ne concerne pas le produit ou sa recherche ;
- une poursuite de la consommation malgré la conscience des problèmes qu'elle engendre.

Une autre classification existe également cette fois du DSM-5 (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux). Cette fois le diagnostic est réalisé par l'apparition d'au moins deux des manifestations suivantes, au cours d'une période d'un an. Le cumul des critères permet de coter le trouble en léger(2-3), modéré (4-5), sévère (≥6) (64):

1) Une consommation plus importante en quantité, ou durant une période plus longue que prévu ;
2) Un désir persistant, ou des efforts infructueux pour réduire cette consommation ;
3) Beaucoup de temps est consacré à l'obtention, l'utilisation, et la récupération des effets de la substance ;
4) Un besoin impérieux de consommation (*craving*) ;
5) Consommation répétée avec incapacité de remplir ses obligations socio-professionnelles ;
6) Consommation continue malgré des problèmes causés ;
7) Abandon ou réduction des activités socio-professionnelles et de loisir ;
8) Consommation répétée dans des situations où cela peut être physiquement dangereux ;
9) Consommation poursuivie en toute connaissance de cause de problèmes persistants ou récurrents ;
10) La tolérance est définie par un besoin de quantité plus forte pour obtenir l'effet désiré, ou par la diminution de l'effet par usage d'une même quantité ;
11) Le sevrage se manifeste par un syndrome de sevrage caractéristique de la substance, ou par la prise de la substance pour éviter ou soulager les symptômes de sevrage.

Il existe des consommations répétées avec des tentatives d'arrêt et de sevrage. Le besoin irrépressible de consommer la substance appelé en addictologie « le craving » est donc un point central de l'addiction. Le craving peut se manifester après avoir consommé de petites quantités d'une substance ou bien des années après avoir arrêté la consommation de cette substance(64).

Il existe peu de preuves de l'existence d'un potentiel effet addictif du N_2O dans la littérature. Nous savons que ses effets analgésiques et anesthésiques ont déjà été étudiés sur le modèle animal en montrant un lien avec les récepteurs opiacés et glutamatergiques (NMDA) pouvant induire sur le long terme une certaine tolérance et donc un besoin de plus en plus important (8,65). Les effets du gaz se mesurent en quelques minutes et peuvent conduire à renouveler l'expérience des dizaines ou des centaines de fois, ce qui accroît le phénomène addictif. Une étude de la SSA (Society for the Study of Addiction) sortie en octobre 2023 évalue les retentissements du N_2O sur les 11 critères d'addiction du DSM-5. L'étude se centralise sur les plus gros consommateurs de N_2O, inhalant plus de 10 cartouches par jour. On retrouve une certaine causalité sur les critères 1, 3, 6, 8 du DSM-5. Il y a peu de preuves sur le reste des critères. Les limites de l'étude sont conséquentes : l'article regroupe les résultats de plusieurs études qui n'étudiaient pas les symptômes tels que décrits dans le DSM-5. Elle incluait également des personnes polytoxicomanes et uniquement des gros consommateurs de N_2O. Malgré les limites de cette étude, nous pouvons observer qu'il existe probablement un effet addictif mais peu de preuves sont mises en évidence(66).

II. Matériel et méthode

II.1 Déroulement de l'étude

Nous avons mené une étude rétrospective descriptive multicentrique des cas d'exposition à visée récréative au N_2O à partir des appels reçus au CAP de Bordeaux mais également des signalements du CEIP-A d'Aquitaine entre le 1er Janvier 2019 et le 31 Octobre 2022.

II.2 Population de l'étude

Les critères d'inclusion :

- Toute exposition entre le 01 janvier 2019 et le 31 octobre 2022, symptomatique ou non, prise en charge aux urgences ou en cabinet médical.
- Exposition à un agent N_2O quelle que soit sa présentation (capsule, bonbonne, MEOPA), y compris si cette exposition est associée à une autre exposition.

Les critères d'exclusion :

- Exposition incertaine ou douteuse
- Expositions professionnelles (exposition industrielle, cas de professionnel de santé…)
- Expositions thérapeutiques
- Les cas hors Aquitaine pour les données du CAP (Limousin et Poitou-Charentes), les cas hors Aquitaine pour le CEIP-A (hors métropole)
- Imputabilité nulle

Nous avons exclu les cas hors Aquitaine du CAP pour une analyse représentative de la population. En effet le CEIP-A regroupe le territoire ex-Aquitaine/ DOM-TOM et ne permettait pas une analyse associée au territoire du CAP (Nouvelle-Aquitaine). Nous avons exclu également toutes les expositions accidentelles et expositions thérapeutiques pour avoir une représentation proche de la population récréative.

L'imputabilité est établie selon la méthode d'imputabilité en toxicovigilance. Elle permet de mettre en évidence un lien de causalité entre l'exposition à une substance et la survenue d'un symptôme. Il existe 5 niveaux :

- Imputabilité très probable [I4],
- Imputabilité probable [I3],
- Imputabilité possible [I2],
- Imputabilité non exclue [I1],
- Imputabilité nulle [I0].

L'établissement d'un lien de causalité est évalué entre l'agent exposé et chaque symptôme identifié. L'imputabilité la plus forte est enregistrée.

II.3 Collecte des données

La collecte des données a été réalisée dans 2 centres sur Bordeaux.

- CAP de Bordeaux :

Chaque appel reçu par le CAP de Bordeaux est répertorié dans une base locale du SICAP (Système d'Information des Centres Antipoison) puis enregistré de manière anonyme avant d'être envoyé à la BNCI (Base Nationale des Cas et des demandes d'Informations toxicologiques). Un numéro d'identification national unique est attribué à chaque patient.

Les patients font l'objet d'un suivi téléphonique systématique dans la semaine qui suit l'appel au CAP et ce suivi est répété jusqu'à guérison du patient.

La recherche des dossiers a pu être effectuée à partir des mots-clés suivants :

« Cartouche crème chantilly, cartouche crème 8 grammes, Protoxyde d'azote, whipcream chargers, Cartouches pour siphons chantilly et mousse, protoxyde d'azote en association, MEOPA, oxyde de diazote, protoxyde d'azote gaz pour inhalation en bouteille ».

Les dossiers anonymisés ont été extraits de la base nationale des CAPs en format EXCEL.

- CEIP-A de Bordeaux :

Les dossiers anonymisés ont été extraits à partir de la base locale des cas d'exposition du CEIP-A. Les dossiers sont enregistrés lors des signalements via la notification spontanée, obligatoire pour tout professionnel de santé, ou via la notification sollicitée (données hospitalières, enquêtes de terrain, etc.). Le CEIP-A de Bordeaux reçoit les signalements des DOM-TOM et de l'Aquitaine. Un numéro d'identification local mais également national est attribué à chaque dossier.

Dans cette base de données, tous les cas sont en rapport avec un acte volontaire à visée récréative. Le suivi n'est effectué que lorsqu'il y a hospitalisation.

Le mot-clef de recherche est « protoxyde d'azote ».

Les dossiers anonymisés ont été extraits en format EXCEL.

II.4 Validation éthique

Toutes les données recueillies dans les différents centres ont été non nominatives. Les cas des CAPs proviennent de la Base Nationale des cas d'Intoxication (BNCI). Cette base de données est autorisée par la Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL), agrément n° 747735.

Les cas du CEIP-A sont tous anonymisés, et leur étude a fait l'objet d'une demande à la commission d'éthique (en cours).

II.5 Paramètres étudiés

II.5.1 Caractéristiques des patients

- Sexe
- Age
- Antécédents

II.5.2 **Répartition temporelle**

II.5.3 **Lieux d'exposition**

- Centrale nucléaire
- Hébergement / protection infantile (IME / ITEP)
- Champs / culture (Agriculture)
- Camping / Aire de loisirs / Vacances
- Collectivité (centre d'hébergement, foyer de vie…)
- Lieu de travail autre
- Lieu d'exposition autre
- Souterrain / égouts / tunnel
- Véhicule perso / pro
- Voie publique, rue
- Usine / atelier
- Université / Enseignement supérieur
- Train / bus / tram
- Terrain de sport ouvert
- Structure militaire / caserne / commissariat
- Soin de suite réadaptation (SSR)
- Salle de sport fermée, gymnase
- Restaurant / Cafétéria / Bar
- Prison/ secteur pénitentiaire
- Port
- Piscine / thermes / SPA / hammam
- Pharmacie de ville / officine
- Périscolaire / Centre aéré / colonie
- Nature / milieu aquatique
- Nature / air libre
- Métro, station de métro
- Magasin / boutique / centre commercial
- Lycée
- Laboratoire
- Jardin public / Parc
- Inconnu
- Immeuble de bureaux / activité tertiaire
- Hôtel

II.5.4 **Etude des agents**

- Présentation du N_2O (capsule, bonbonne, résultat inconnue)
- Durée d'exposition/rythmicité
- Co-intoxication (association à d'autres toxiques)

II.5.5 **Symptômes**

- Nature des symptômes

II.5.6 **Gravité**

Elle a pu être évaluée par le score Poisoning Severity Score (PSS) des CAPs (67) (voir Annexe n°1). Un score de gravité a été calculé pour les 6 cas du CEIP-A à partir des symptômes présentés par le patient.

Le PSS envisage 5 niveaux de gravité :

- Nulle (0)
- Faible (1)
- Modérée (2)
- Sévère (3)
- Décès (4)

II.5.7 **Prise en charge**

Examens complémentaires réalisés :

- Examens radiologiques (IRM, tomodensitométrie (TDM), échographie)
- ECG
- Electroneuromyogramme (ENMG)
- Bilans biologiques sanguins/ urinaires (vitamine B12 et B9 sérique, homocystéinémie, NFS/ acide méthylmalonique urinaire)
- Ponction lombaire

Traitement administré :

- Vitamine B12 IM
- Vitamine B9 per os
- Plasmaphérèse
- Immunoglobuline IV

Prescriptions à la sortie :

- Examens imagerie (IRM, ENMG)
- Bilans biologiques sanguins
- Traitement (Vitamine B12 IM, Vitamine B9 per os)

Orientation :

- Hospitalisation : a été envisagée si le patient a été transféré dans un autre service que celui des urgences ou si sa présence dans le service des urgences a été supérieure à 12h
- Consultation simple (service des urgences/ cabinet libéral) avec retour à domicile à l'issue
- Consultation avec équipe ELSA
- Pas d'orientation : sortie contre avis médical

II.5.8 **Evolution**

- Guérison : Confirmée en sortie d'hospitalisation ou dans le suivi par téléphone
- Séquelle : Persistance de symptômes cliniques et/ou radiologiques

- Inconnue : Pas de réponse aux appels téléphoniques, absence de suivi (post hospitalisation pour les dossiers du CEIP-A)

II.5.9 Focus sur les scléroses combinées de la moelle

- Caractéristiques des patients
- Répartition temporelle
- Lieux d'expositions
- Conditionnement du N_20
- Co-intoxication
- Symptômes
- Gravité
- Prise en charge
- Evolution

III. Résultats

Nous avons pu collecter 104 dossiers au total (64 dossiers au CAP, et 40 dossiers au CEIP-A) entre le 1 janvier 2019 et le 31 Octobre 2022.

Parmi les 64 dossiers du CAP, nous avons exclu 10 cas sur les critères d'exclusion (4 exposition professionnelle, 1 exposition thérapeutique, et 5 cas hors Aquitaine).

Parmi les 40 dossiers CEIP-A, 4 cas ont du être exclus (3 sur le doute d'une exposition et 1 cas hors Aquitaine (DOM-TOM)).

Après dédoublonnage des cas entre les 2 centres (par date de naissance, symptômes, date d'appel), 30 dossiers ont été fusionnés. Au total 60 dossiers ont pu être inclus dans l'étude.

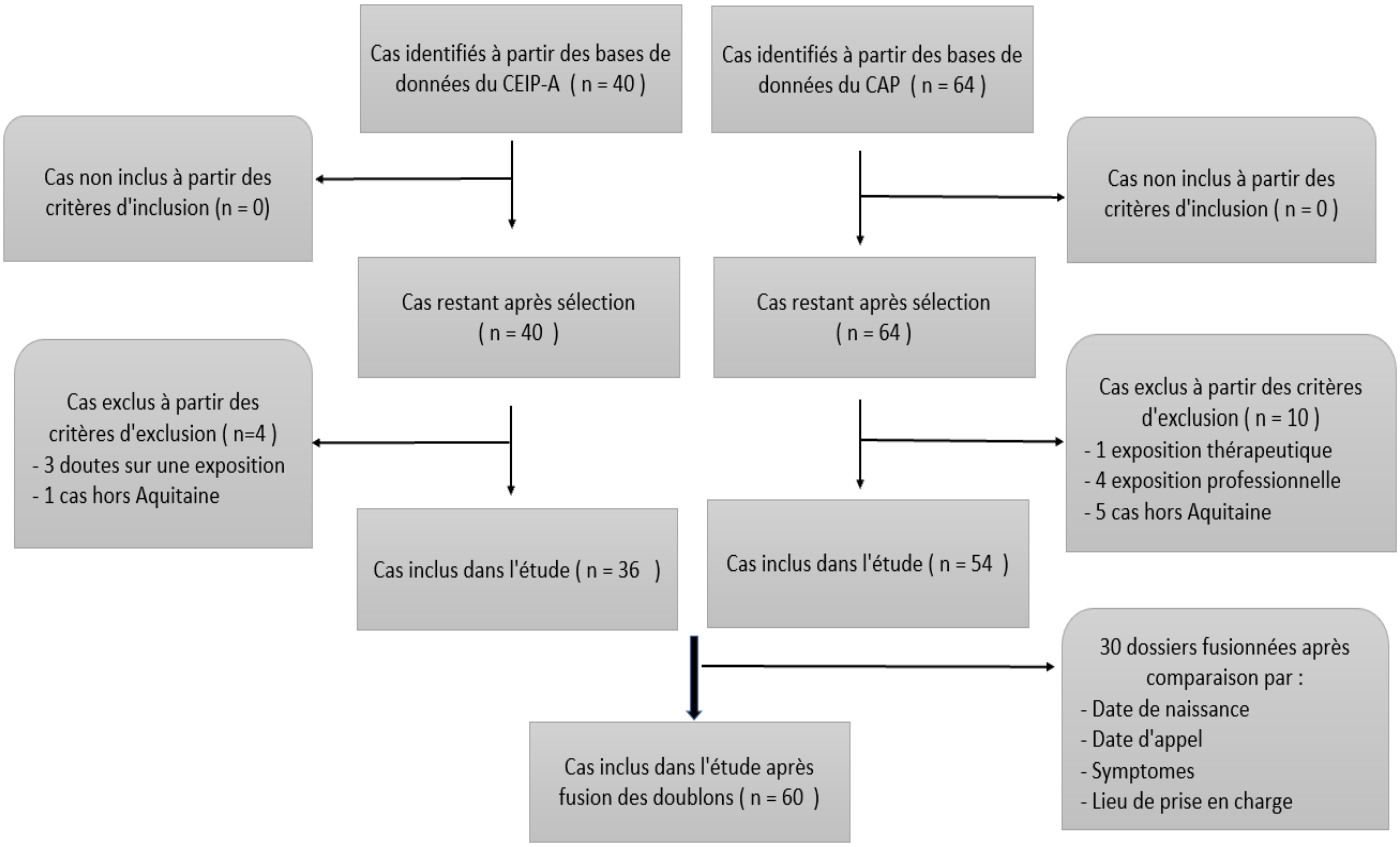


Figure 12: Flow Chart

III.1 Caractéristiques des patients

La population d'étude regroupe des patients aux profils (sexe, âge et antécédents variés décrits dans le tableau 1.

	Nombres de cas (n = 60) (%)
Sexe	
Masculin	40 (67%)
Féminin	20 (33%)
Age en année	
Age moyen	21 ans
Age médian	21 ans
1er quartile	19 ans
3ème quartile	23 ans
Antécédents	
Aucun	28 (47%)
Trouble psychiatrique (Trouble bipolaire/ dépressif)	7 (12%)
Tabagique	13 (22%)
Trouble de l'usage/ Addiction	27 (45%)

Tableau 1: Résumé des caractéristiques des 60 patients

Nous retrouvons dans la population d'étude une moyenne d'âge de 21 ans majoritairement masculine n=40 (67%). Presque la moitié de la population n'avait aucun antécédent particulier n=28 (47%) et l'autre moitié comportait un trouble de l'usage avec addiction n=27 (45%). On peut noter que parmi les personnes qui avaient des antécédents, une portion était atteinte de troubles psychiatriques à type de trouble bipolaire ou syndrome dépressif n=7 (12%).

Nous avons classé les dossiers par sexe en fonction des classes d'âge, les mineurs représentant 8 % de la population d'exposition. Les 18-25 regroupent la majorité des cas n=48 (80%).

Il existe un rapport H/F=2 dans la population.

Classes d'âge	**Homme**	**Femme**	**Total**
< 18 ans	3 (5%)	2 (3%)	5 (8%)
18 - 25 ans	33 (55%)	15 (25%)	48 (80%)
> 25 ans	4 (7%)	3 (5%)	7 (12%)
Total patients	40 (67%)	20 (33%)	60 (100%)

Tableau 2: Répartition du sexe par classe d'âge.

L'âge d'exposition allait de 13 à 39 ans. Les patients étaient jeunes avec un âge médian de 21 ans. La répartition en fonction des âges et du sexe est représentée dans la Figure 13.

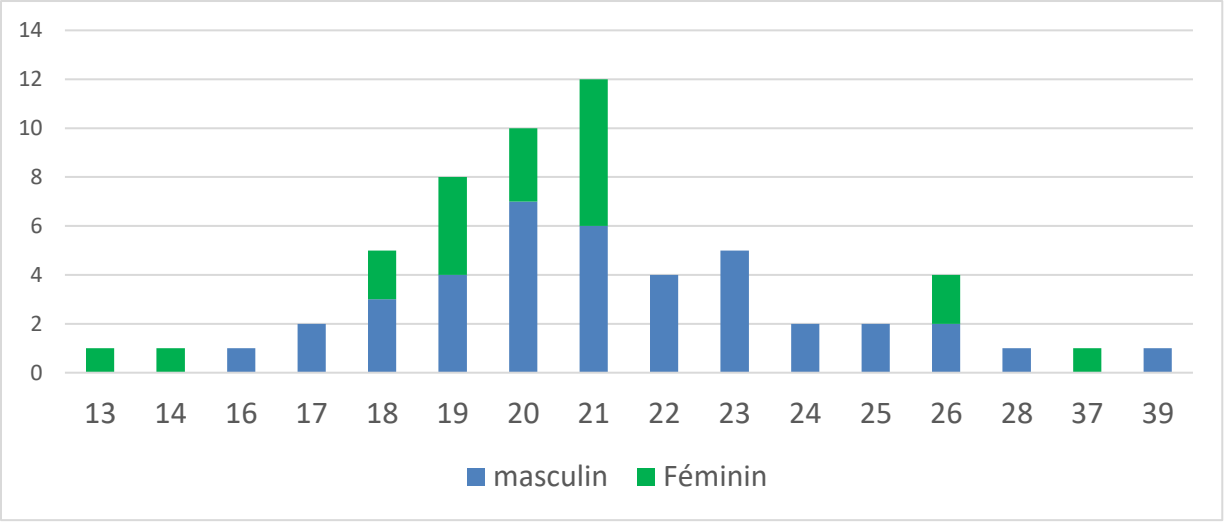


Figure 13: Répartition par âge et sexe des cas d'exposition au N_2O entre le 01 janvier 2019 et le 31 Octobre 2022 en Aquitaine.

III.2 Répartition temporelle

Nous constatons un pic de cas en 2021 n=38 patients, c'est 33 cas de plus qu'en 2020 ; soit 7,6 fois plus de cas.

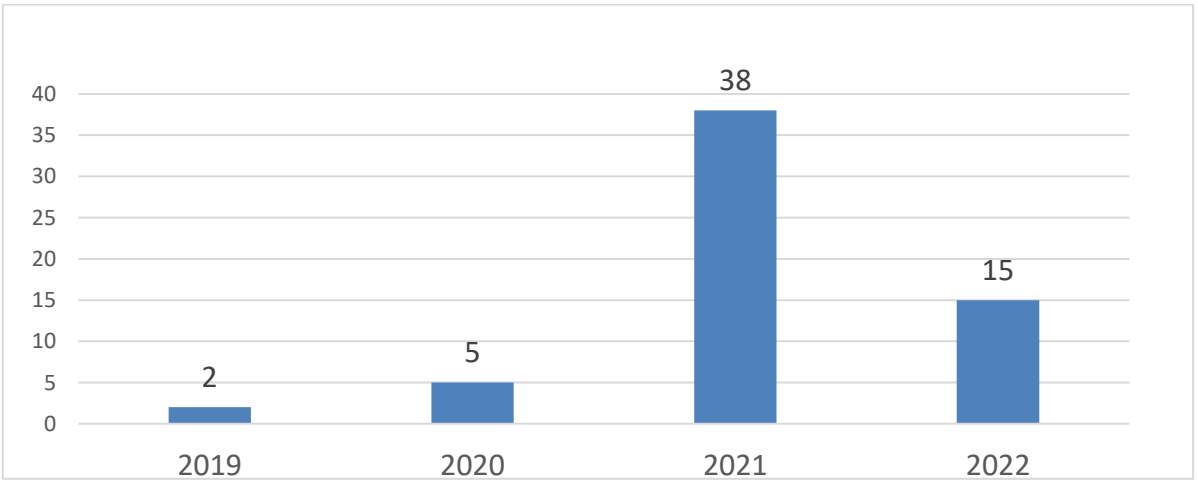


Figure 14: Répartition des cas d'exposition au N_2O par année en Aquitaine.

III.3 Lieux d'exposition

Six lieux d'exposition ont été retrouvés dans les dossiers parmi les 33 paramètres étudiés. Nous observons une tendance à la prise de N_2O à domicile. Si nous excluons les lieux d'exposition inconnus, le domicile représente 88% des lieux d'exposition. Les cas inconnus représentent l'absence d'information retrouvée dans les dossiers concernant ce paramètre.

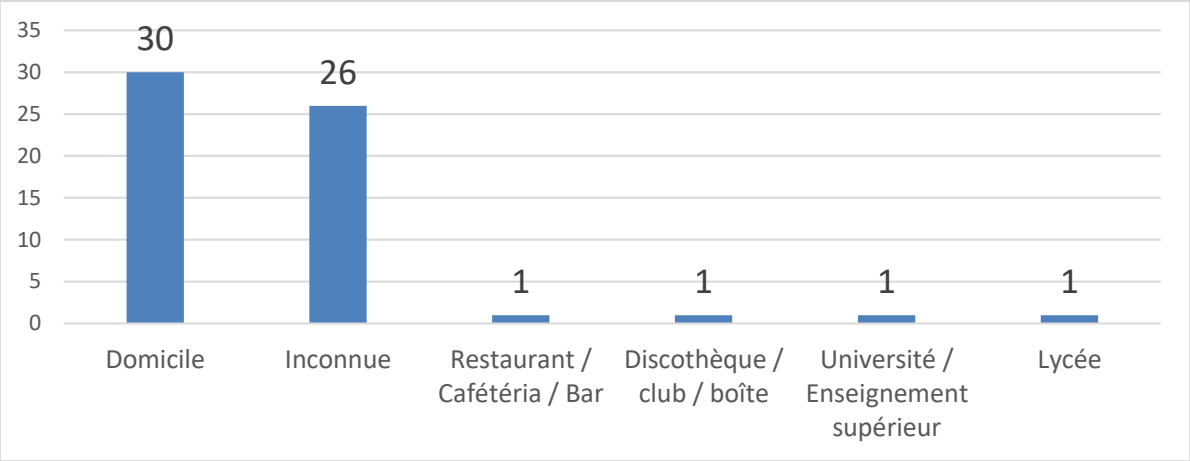


Figure 15: Répartition des lieux d'exposition aux N_2O dans la population d'étude

III.4 Etudes des Agents

III.4.1 Conditionnements des agents d'exposition N_2O

La moitié des patients utilisait des cartouches de N_2O de 8 g détournées de leur fonction principale vers un usage récréatif n=30 (50%). L'utilisation de bonbonnes représente n=18 (30%) avec des tailles variées dont la quantification n'a pas été réalisée devant les informations manquantes. Le reste des conditionnements est inconnu car non spécifié dans les dossiers du CAP ou CEIP-A.

La répartition des conditionnements est représentée dans le diagramme de la Figure 16.

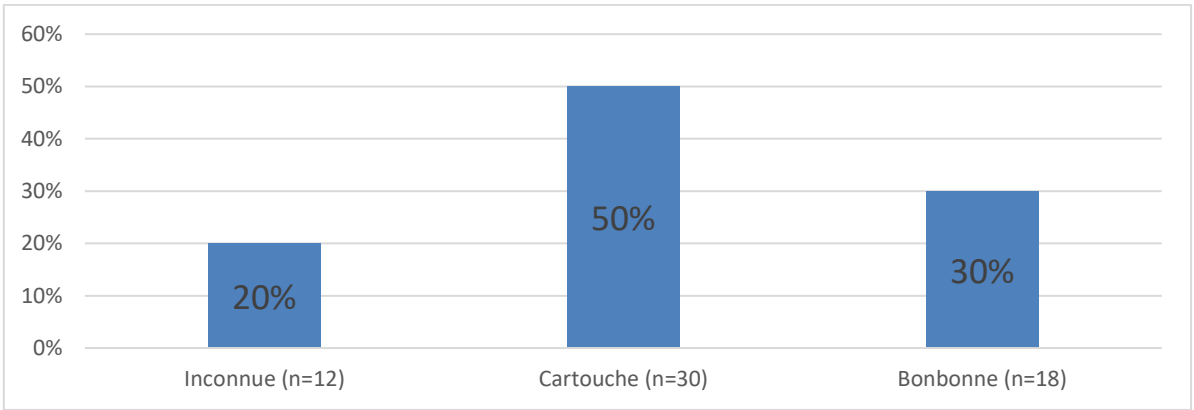


Figure 16: Conditionnement du N_2O lors des cas d'exposition (n=60)

Si nous excluons la part des conditionnements inconnus (n=12), la proportion de consommateurs de cartouches passe à 62,5%, et 37,5% de bonbonnes.

III.4.2 Quantité inhalée / dose

12 dossiers ne possédaient pas les informations sur la durée et les habitudes de consommation. Le détail des informations de consommation de chaque utilisateur se trouve en Annexe N°2.

III.4.3 **Co-intoxications**

Dix-huit pour cent des patients déclaraient avoir consommé, en plus du N_2O une substance psychoactive type MDMA, LSD ou cannabis. L'alcool n'arrive qu'en 2ème position. L'utilisation de poppers est d'environ 3%.

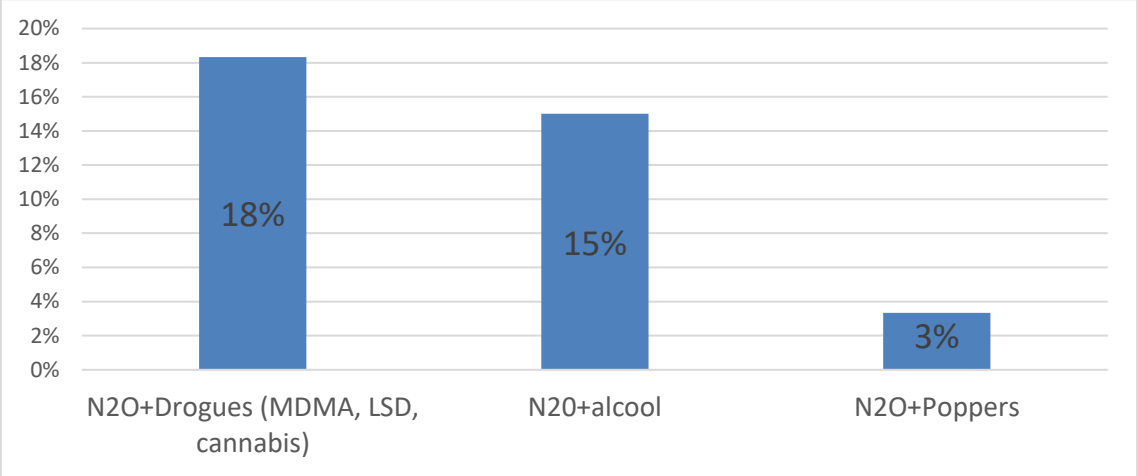


Figure 17: Substances associées à consommation de N_2O.

III.5 Symptomatologie

Après extraction des symptômes des dossiers, nous les avons classés par appareil.

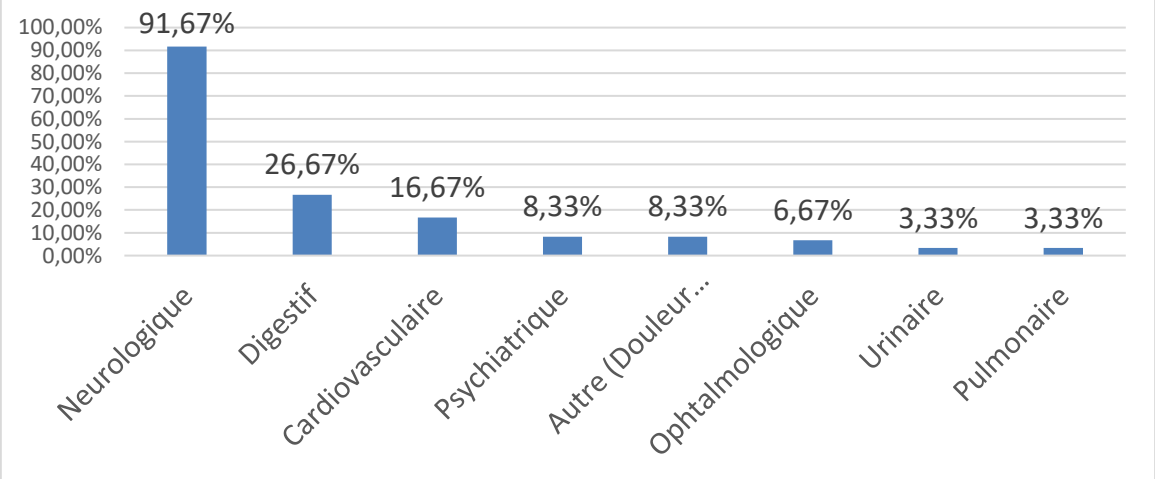


Figure 18: Symptômes présentés par les 60 patients intoxiqués

Sur le plan neurologique, les atteintes sensitives (paresthésie, anesthésie, pallesthésie et hypoesthésie) sont majoritaires (n=38) suivies par les déficits moteurs (n=16). Nous pouvons également observer que 11 SCM ont été diagnostiquées.

Les nausées et vomissements représentent la majeure partie des symptôme digestifs (n=10). Sur le plan cardiovasculaire, il existe une hétérogénéité des symptômes entre des épisodes d'hypotension artérielle modérée (n=4), une tachycardie sinusale (n=3) et des douleurs thoraciques (n=3).

Les caractéristiques de chaque symptôme par appareil sont représentées dans le tableau 3.

Symptômes	Nombres de cas (n = 60) (%)
Neurologiques	55 (92%)
Atteinte sensitive (Paresthésie, Anesthésie, Pallesthésie, hypoesthésie)	38
Déficit moteur (<5/5 échelle MRC)	16
Vertige	12
Sclérose combinée de la moelle (IRM/ENMG)	11
Ataxie	11
Céphalées	8
Trouble de conscience	7
Agitation	5
Malaise	4
Amnésie	4
Abolition des réflexes ostéotendineux	4
Confusion	2
Dystonie	1
Convulsions	1
Syndrome pyramidal	1
Dyskinésie	1
Digestifs	16 (27%)
Vomissements	6
Nausées	4
Douleurs abdominales	4
Constipation	1
Eructation	1
Cardiovasculaires	10 (17%)
Hypotension artérielle modérée (<90mmHg systolique)	4
Tachycardie sinusale (FC <140bpm)	3
Douleurs thoraciques	3
Psychiatriques	5 (8%)
Anxiété	3
Hallucinations	2
Idée délirante	1
Ophtalmologiques	4 (7%)
Flou visuel	3
Mydriase	1
Respiratoires	2 (3%)
Dyspnée	2
Urinaires	2 (3%)
Globe vésical	1
Brûlure mictionnelle	1
Autres	5 (8%)
Asthénie	3
Lombalgie	2

Tableau 3 : Caractéristiques cliniques des symptômes des patients intoxiqués au N2O

III.6 Gravité

Dans 98% des cas la gravité des symptômes est faible (1) à modérée (2) selon le score PSS. Nous avons retrouvé 1 cas de gravité sévère dans un contexte de convulsion nécessitant une prise en charge en réanimation.

Gravité	(n=60) (%)
Nulle (0)	0 (0%)
Faible (1)	26 (43%)
Modérée (2)	33 (55%)
Sévère (3)	1 (2%)
Décès (4)	0 (0%)

Tableau 4 : Gravité des symptômes

III.7 Prise en charge

III.7.1 Examens complémentaires

III.7.1.1 Examens biologiques/ urinaires

Les examens complémentaires comportent les examens biologiques que nous allons détailler. En effet, on retrouve parmi les 60 patients pris en charge pour une intoxication au N_2O une proportion de 65% d'entre eux qui a bénéficié de bilans sanguins à la recherche d'une toxicité hématologique. Le bilan recherchait une anémie macrocytaire, une carence en vitamine B12 sérique, une homocystéinémie augmentée parmi d'autres paramètres exposés dans le tableau 5. Nous retrouvons 41% (n=16) des bilans biologiques avec au moins une anomalie sur les paramètres cités, et 41% (n=16) sans anomalie. Nous ne connaissons pas le résultat de 18% (n=7) des bilans restants.

Concernant les bilans pathologiques :

- On note que la totalité des bilans montraient une homocystéinémie augmentée (n=16).
- La moitié de ces bilans présentaient également une vitamine B12 sérique abaissée (n=8). Par rapport à l'ensemble des bilans biologiques, la proportion de cette carence représente 21% des patients.
- L'acide méthylmalonique urinaires est retrouvé augmenté à chaque prélèvement, toutefois, il n'a été recherché que pour 2 patients. Ce paramètre est donc peu recherché.

Examens biologiques	Nombre total de bilans sanguins (n = 39/60) (65%)
Sans anomalie	16 (41%)
Pathologique	16 (41%)
Homocystéinémie > 16 µmol/L	16
Vitamine B12 sérique < 200 pg/ml	8
Acide méthylmalonique urinaire augmenté	2
Folates sérique diminués < 5 µg /L	1
Résultat inconnu	7 (18%)

Tableau 5 : Caractéristiques des 39 bilans biologiques réalisés dans le cadre d'une exposition au N2O

Par ailleurs, concernant l'analyse du liquide céphalorachidien (ponctions lombaires) : pour les 60 patients, 20% (n=12) ont bénéficié d'une ponction lombaire. Toutefois, aucune n'a révélé d'anomalie (cytologie, protéinorachie, glycorachie et lactatorachie normales) y compris chez les 8 patients présentant une SCM.

III.7.1.2 **Examens paracliniques (hors biologie)**

Les examens paracliniques sont les examens d'imagerie, électrocardiogramme et ENMG. Nous pouvons constater que les IRM et ENMG (n=48) représentent la majorité des examens parmi les 58 réalisés.

Trente et une IRM ont été réalisées au total, 15 sont retrouvées normales et 10 présentaient des arguments en faveur d'une SCM. Six résultats d'IRM n'ont pas été retrouvés, soit parce qu'ils ont été réalisés en externe, soit parce que les données étaient manquantes dans le dossier patient (Figure 19).

A propos des 17 ENMG réalisés, 6 étaient normaux, 3 résultats inconnus et 8 mettaient en évidence des signes de SCM.

Six électrocardiogrammes ont été réalisés dans le cadre de douleurs thoraciques (n=3) et de tachycardie sinusale (n=3).

Deux TDM cérébraux (1 injecté et 1 non injecté) sont sans anomalie, et ont été réalisés dans le cadre de trouble de la conscience et de flou visuel.

Le TDM abdominal et l'échographie abdominale ont été réalisés pour des douleurs abdominales.

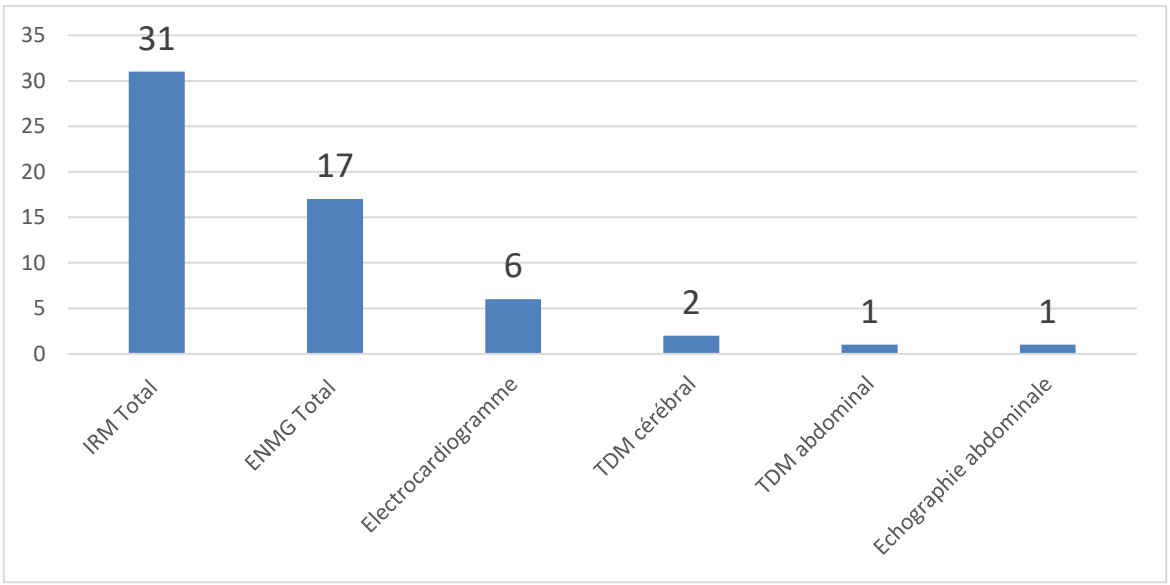


Figure 19: Répartition et résultats des 58 examens paracliniques réalisés en hospitalisation ou en externe (hors biologie)

III.7.2 **Traitements reçus**

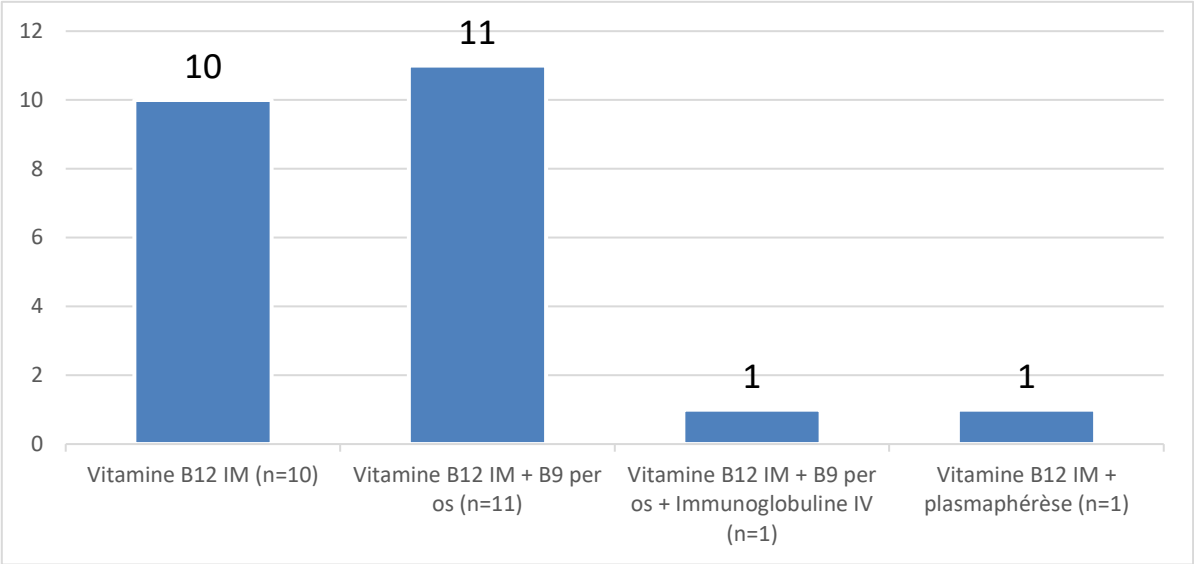


Figure 20: Répartition des 23 traitements administrés aux patients en hospitalisation ou en externe.

Les traitements proposés correspondent essentiellement à des supplémentations en vitamine B12 IM, qui peuvent être associées à de la vitamine B9 per os. Dans les traitements administrés aux urgences ou à domicile, 48% comportaient une double supplémentation. Dans le cadre des hospitalisations avec des cas de suspicion de syndrome de Guillain-Barré, une injection d'immunoglobuline IV à 2mg/kg et une plasmaphérèse ont été réalisées chez deux patients.

III.7.3 **Lieux de prise en charge et prescriptions à la sortie**

Les prises en charge dans une structure hospitalière avec un service d'urgence représentent 83% (n=50) des cas. 39 cas ont nécessité une consultation avec retour à domicile. 18 patients ont été hospitalisés dont la majorité en neurologie. 3 patients sont sortis contre avis médical (voir figure 21).

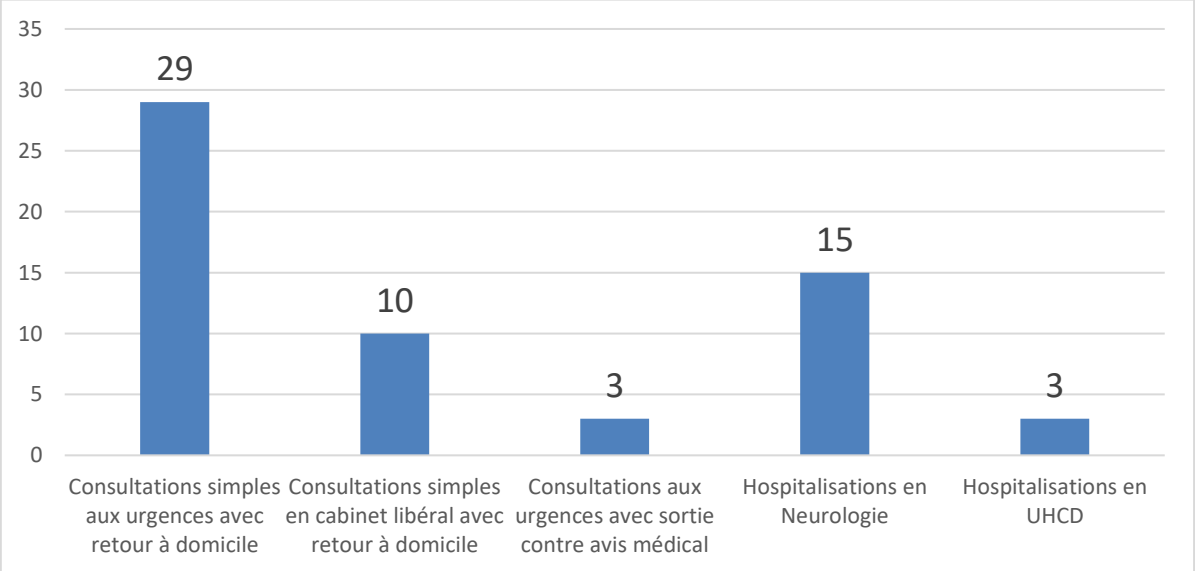


Figure 21: Modalités de prise en charge des patients intoxiqués au N_2O (n=60)

Parmi les 42 consultations avec retour à domicile ou sortie contre avis médical, 5 personnes ont bénéficié de la prescription d'examens et/ou traitements en externe. 5 cas ont été supplémentés en vitamine B12 IM donc 37 ne seraient pas rentrés à domicile avec une supplémentation vitaminique (tableau 6).

Type d'examen et traitements prescrits	Nombre de cas ayant bénéficié d'une prescription (n = 8) (19%)
Bilans biologique sanguins (NFS, Vitamine B12 sérique, Vitamine B9 sérique)	5
IRM	5
ENMG	5
Traitements (Vitamine B12 IM +/- B9 per os)	5

Tableau 6 : Caractéristiques des examens et traitements prescrits aux patients à leur sortie d'une consultation simple en externe

III.7.4 **Evolution et orientation vers l'équipe ELSA**

Nous pouvons observer (Figure 22) que 63% des évolutions cliniques étaient inconnues, par manque de suivi à long terme. 37% des patients présentaient une guérison en fin d'hospitalisation ou de prise en charge après surveillance médicale. Aucune séquelle n'a pu être retenue selon les critères devant l'absence de suivi à long terme (données non présentes dans les dossiers médicaux). L'absence de réponse des patients aux appels téléphoniques du CAP explique en grande partie pourquoi nous ignorons l'évolution clinique de 63% des patients.

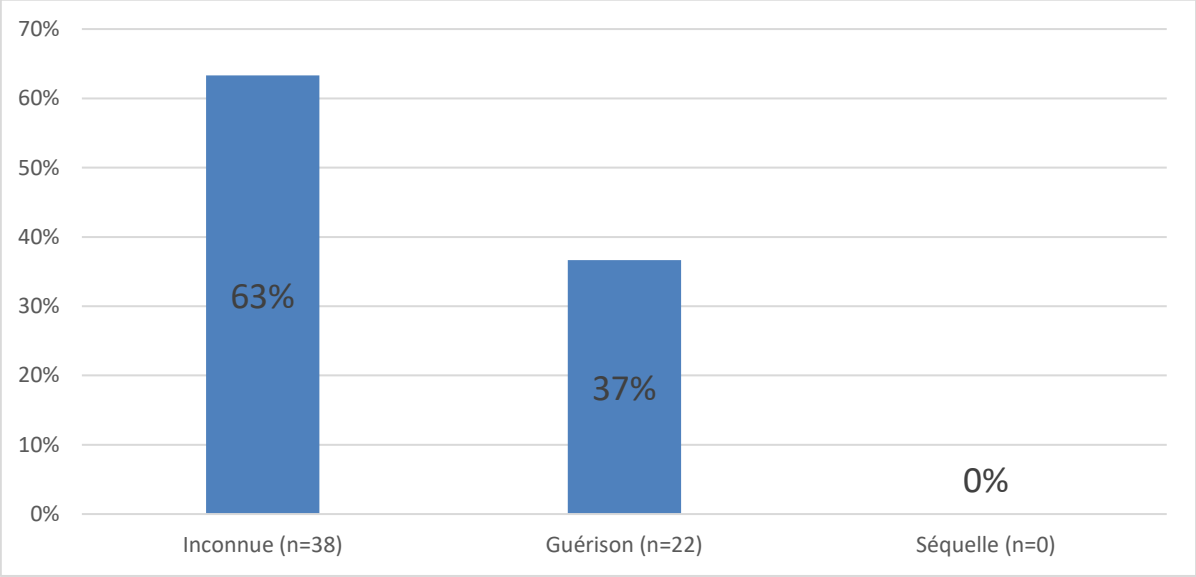


Figure 22: Evolution des 60 cas d'intoxication au N_2O pris en charge

Une orientation vers un suivi addictologique (figure 23) auprès d'une équipe ELSA a été proposée aux patients dans 18% (n=18) des cas.

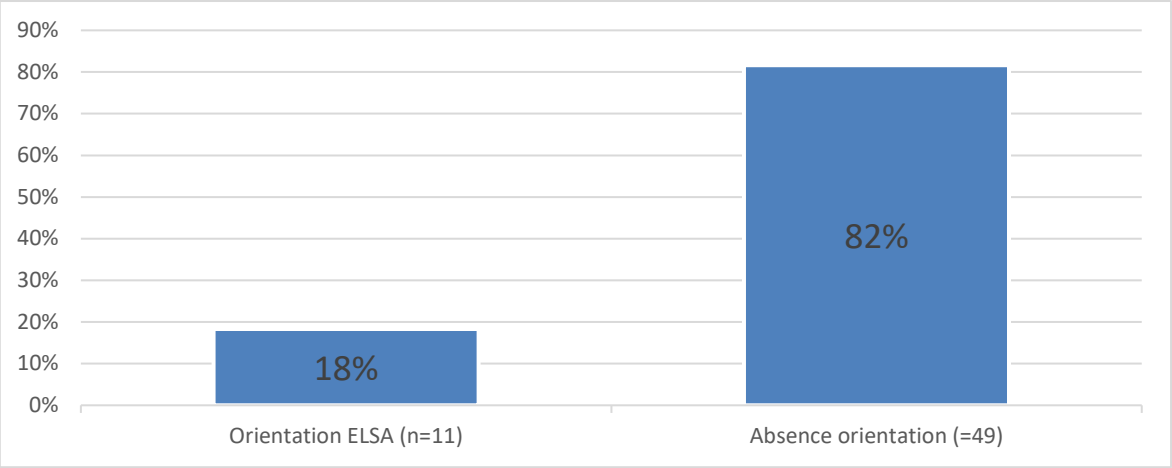


Figure 23: Orientation vers une équipe ELSA réalisée aux urgences

Les consommations des patients orientés étaient majoritairement chroniques avec des consommations pouvant aller de 15 jours à 3 ans.

Pour plus d'information sur la consommation de N_2O des patients orientés vers ELSA voir Annexe N° 3.

III.8 Focus sur les scléroses combinées de moelle (SCM)

Nous retrouvons dans notre étude 11 cas de SCM, soit 18% de la population d'étude.

Le sexe masculin est majoritaire représentant 64% des SCM pour une moyenne d'âge de 22 ans. 91% des SCM ont été diagnostiquées en 2021, et 64% avaient un trouble de l'usage.

Parmi les 11 SCM diagnostiquées, toutes avaient une symptomatologie sensitive et 7 présentaient une atteinte motrice. Dans plus de la moitié des cas (n=6) de SCM, le patient présentait une ataxie. La gravité est évaluée « modérée » par le score PSS pour toutes les SCM.

Sur le plan biologique, toutes les SCM avaient une homocystéinémie augmentée (> 16µmol/L). Les carences en vitamine B12 sérique n'étaient retrouvées que dans 45% des cas (n=5). L'acide méthylmalonique urinaire est augmenté 1 fois mais sachant que 2 prélèvements ont été retrouvés dans tous les dossiers.

Sur le plan radiologique, 10 IRM sur les 11 montraient une myélite cordonale postérieure cervicale. Parmi toutes les IRM réalisées, en excluant les résultats inconnus (n=25), la SCM représente 40% de positivité.

Une SCM a été diagnostiquée sur les résultats de l'électroneuromyogramme (ENMG).

Les 8 examens ENMG réalisés retrouvaient des atteintes de type polyneuropathie axonale et démyélinisante. 3 autres ENMG ont été réalisés mais aucun résultat n'a été retrouvé. Tous les cas de SCM ont été hospitalisés. En regroupant les données connues ENMG (n=14), les SCM correspondent à 57% des ENMG.

Tous les patients ont reçu une supplémentation par vitamine B12 IM dont 46% en association avec de la vitamine B9 per os.

Une orientation vers une ELSA a été réalisée pour 6 des 11 cas diagnostiqués.

Les caractéristiques détaillées des SCM sont représentées dans le tableau 7.

	Nombre de cas de SCM (n = 11) (18%)
Sexe	
Masculin	7 (64%)
Féminin	4 (26%)
Age en années	
Age moyen	22 ans
Age médian	20 ans
Antécédents	
Aucun	4 (36%)
Trouble psychiatrique (Trouble bipolaire/ dépressif)	0 (0%)
Tabagique	5 (46%)
Trouble de l'usage/ Addiction	7 (64%)
Répartition temporelle (année d'exposition)	
2019	0 (0%)
2020	0 (0%)
2021	10 (91%)
2022	1 (9%)
Lieux d'exposition	
Domicile	4 (36%)
Inconnu	7 (64%)
Discothèque / club / boîte	0 (0%)
Université / Enseignement supérieur	0 (0%)
Restaurant / Cafétéria / Bar	0 (0%)
Lycée	0 (0%)
Conditionnement du N_2O	
Cartouches	6 (55%)
Bonbonnes	4 (36%)
Inconnu	1 (9%)
Co-intoxication	
Aucune	7 (64%)
Drogue (MDMA, LSD, cannabis)	4 (36%)
Alcool	0 (0%)
Poppers	0 (0%)
Symptômes	
Sensitifs	11 (100%)
Moteurs	7 (64%)
Ataxie	6 (55%)
Abolition des réflexes ostéotendineux	3 (27%)
Vertige	1 (9%)
Amnésie	1 (9%)
Céphalée	1 (9%)
Gravité	
Nulle (0)	0 (0%)
Faible (1)	0 (0%)
Modérée (2)	11 (100%)
Sévère (3)	0 (0%)
Décès (4)	0 (0%)
Imagerie IRM	
Myélite cordonale postérieure cervicale	10 (91%)
Normale	1 (9%)
ENMG	
Polyneuropathie axonale et démyélinisante	8 (73%)
Résultat inconnu	3 (27%)
Bilan biologique	
Homocystéinémie > 16 µmol/L	11 (100%)
Vitamine B12 sérique < 200 pg/ml)	5 (45%)
Acide méthylmalonique urinaire augmenté	1 (9%)
Folates < 5 µg /L	1 (9%)
Ponction lombaire	8 (73%)

Hospitalisation en neurologie	11 (100%)
Traitement administré	
Vitamine B12 IM	4 (36%)
Vitamine B12 IM + B9 Per os	5 (46%)
Vitamine B12 IM + B9 Per os + Plasmaphérèse	1 (9%)
Vitamine B12 IM + Immunoglobuline IV	1 (9%)
Evolution	
Guérison	2 (18%)
Séquelle	0 (0%)
Inconnue	9 (82%)
Orientation ELSA	6 (55%)

Tableau 7 : Caractéristiques des SCM

Les patients avaient déclaré une consommation de N_2O allant de 15 jours à plus d'un an d'ancienneté. Les doses étaient variables pour chaque consommateur, mais elles étaient soit journalières soit hebdomadaires. La quantification de la dose inhalée n'a pas pu être effectuée pour 1 cas.

Pour plus d'information sur la consommation de N_2O des patients ayant présentés une SCM voir Annexe N° 4.

IV. Discussion

Maintenant que nous avons analysé les données recueillies, nous serons en mesure de décrire un profil type du consommateur de N_2O admis aux urgences ou pris en soin par la médecine de ville. Nous discuterons par ailleurs de l'impact des lois limitant l'achat de N_2O aux mineurs. Nous verrons par ailleurs que les chiffres retrouvés sont en accord avec ceux d'études plus générales à l'échelle nationale et nous questionnerons l'incidence des cas sur la période 2019-2022. Nous avons précédemment décrit les prises en charge réalisées aux urgences et leur symptomatologie, nous allons donc dégager un protocole adapté à ces services, en termes de bilan, d'imagerie et de traitement à réaliser pour ces patients. Enfin, nous aborderons les limites de notre étude.

IV.1 Le profil type du patient :

Dans notre étude, il s'agit d'un homme de 21 ans, avec des troubles de l'usage (addictions, consommation de drogues comme le cannabis) ou sans antécédent. Il présente des troubles neurologiques plutôt sensitifs (paresthésies, anesthésie, hypoesthésie). Le moyen de conditionnement du N_2O privilégié par le consommateur type est la cartouche, qu'il consomme à domicile.

Les résultats de notre étude semblent plutôt en accord avec la littérature, ils sont très proches de ceux d'une étude nationale de toxicovigilance réalisée entre 2017 et 2019(26). Nous constatons toutefois une différence en termes de co-intoxication à des drogues, nos chiffres diffèrent de 9 points, avec 18% retrouvés dans notre étude contre 9% dans la leur.

On peut émettre l'hypothèse que les hommes sont plus touchés que les femmes car le sexe est identifié comme facteur de vulnérabilité concernant l'abus et la dépendance aux substances psychoactives(68), auxquelles nous pouvons rattacher le N_2O.

Les mineurs ne concernent que 8% des cas, avec 4 cas en 2021 un seul cas d'intoxication de mineur en 2022. Cette proportion est minime donc on peut questionner l'impact de la loi de Mai 2021 limitant l'achat de cartouches à cette population. Il faudra s'intéresser aux cas des années à venir pour voir comment cette proportion évoluera. Dans le même temps, il faudrait évaluer l'efficacité des moyens de prévention et d'information mis en place auprès la population générale (affiches, campagnes des instances en santé), car l'accès aux bonbonnes et cartouches reste relativement aisé sur internet, avec peu de moyens coercitifs visant à réguler l'usage du produit.

IV.1 Variation du nombre de cas au fil des ans

On note une différence importante du nombre de cas admis aux urgences entre 2020 et 2021 et entre 2021 et 2022 : on peut émettre l'hypothèse de l'impact de la pandémie de Covid-19 sur la variation du nombre de cas. En effet, peut-être par ennui ou anxiété, le nombre de consommateurs admis aux urgences a augmenté en 2021 avec les confinements successifs puis a diminué au moins de moitié en 2022, période post-confinement(69). On peut aussi se demander si cette variation est influencée par la médiatisation récente du N_2O et les campagnes d'affiches du gouvernement.



Figure 24: Affiches de prévention gouvernementales (30)

IV.2 Lieux d'exposition

Les lieux d'exposition des cas sont variés et peuvent aller des établissements scolaires en passant par les bars et discothèques. Parmi les 33 lieux d'exposition recherchés et analysés nous n'en retrouvons que 5 sur la période de 4 ans de notre étude. On note particulièrement une préférence pour le domicile / habitation qui peut probablement s'expliquer par le besoin d'être chez soi, dans un lieu privé et sécurisant, pour se détendre et profiter des effets psychodysleptiques du produit. Toutefois, rien n'a été retrouvé à ce sujet dans la littérature.

IV.3 Etudes des agents

L'extraction des données nous a permis de constater des variations en termes de durée de consommation et une diversité des quantités inhalées. Cela variait d'une inhalation ponctuelle dans une soirée à des consommations chroniques allant parfois jusqu'à 3 ans. Quant à la quantité de consommation, on notait une variabilité interindividuelle importante allant d'une cartouche ou bonbonne en soirée à plusieurs cartouches ou bonbonnes par jour, pouvant expliquer la difficulté de confirmation des doses consommées.

Les moyens de conditionnement étaient préférentiellement des cartouches, qui n'avaient pas de description précise dans les dossiers, mais qui ont été considérées comme des cartouches de chantilly vendues dans le commerce (cartouches de 8 g standard pour siphon). Cela peut s'expliquer par la facilité d'utilisation du dispositif et par sa disponibilité. Les données sur les bonbonnes étaient également peu informatives concernant la quantité de N_2O contenu. En effet, les bonbonnes comportent différentes tailles qui peuvent varier de 580 g à 5,5 kg(70) . Ce manque d'information sur les modes de conditionnement est un facteur important de la prise en charge, car modifiant le pronostic et le risque de SCM en fonction de la taille de la

bonbonne. Un meilleur interrogatoire et une meilleure connaissance du produit corrigeraient ce manque d'information.

IV.4 Prise en charge

IV.4.1 Symptomatologie et polyagents

La symptomatologie décrite dans le tableau 3 montre que les patients présentant une intoxication au N_2O ont une symptomatologie neurologique majoritairement sensitive et motrice (plus secondaire), en accord avec les revues bibliographiques sur le risque de démyélinisation dans le cadre d'une exposition prolongée(48). En effet, la majeure partie des personnes prises en charge avaient une exposition prolongée au N_2O (supérieure à deux jours) (Annexe 2).

Mais l'analyse de ces différents symptômes a été perturbée par la prise de polyagent. En effet dans presque 18% des cas, il existait une prise simultanée d'autres substances psychoactives. Par ailleurs, dans 15% des cas, on note une prise d'alcool pouvant également reproduire la même symptomatologie neurologique/cardiovasculaire ou digestive. Par exemple nous avions 7 patients ayant des troubles de conscience rapportés avec un Glasgow <12. En analysant les dossiers, nous nous sommes rendu compte que tous ces patients avaient une alcoolémie positive. Le fait de ne pouvoir exclure complètement les polyagents est un biais important sur l'imputabilité des symptômes avec la prise de N_2O.

Malgré cela, les signes neurologiques avec neuropathie sensitive reviennent au 1er plan de notre étude, ce qui semble corroborer la thèse d'une intoxication importante au N_2O.

IV.4.2 Analyses sanguines/ urinaires et du liquide céphalo-rachidien

Les bilans sanguins réalisés dans le cadre de symptômes neurologiques montraient une carence en vitamine B12/B9 sérique, une homocystéinémie augmentée, et plus anecdotiquement un dosage d'acide méthylmalonique urinaire également augmenté. Bien que l'intoxication prolongée au N_2O puisse provoquer une toxicité hématologique chez les sujets, il n'y a pas eu d'anémie macrocytaire retrouvée.

De plus, et nous reverrons cela plus en détails concernant les scléroses, les carences en vitamine B12 sérique sont retrouvées dans presque 20% des bilans réalisés, toutes catégories confondues alors que l'homocystéinémie était anormale dans 50% des cas. C'est pourquoi certaines études préconisent de faire davantage confiance à l'homocystéinémie pour diagnostiquer une carence en vitamine B12 sérique (49,62).

Concernant le dosage de l'acide méthylmalonique, on peut questionner la rareté des recherches de ce paramètre lors de la prise en charge des patients. On pourrait l'attribuer à différents facteurs : un manque d'information des professionnels de santé, le coût des analyses, ou encore la difficulté de réaliser les analyses par les laboratoires. Dans nos recherches bibliographiques, l'examen de référence utilisé était le dosage de l'acide méthylmalonique plasmatique et non urinaire. En effet, celui-ci est beaucoup plus fiable que le dosage urinaire dans le cadre de carence en vitamine B12(71).

Dans le cadre du dosage de l'acide méthylmalonique plasmatique à Bordeaux, il nécessite un envoi des analyses à l'hôpital NEKER, ce qui impose un délai important avant la réception des résultats. A l'inverse, les résultats concernant le dosage urinaire sont rendus dans un délai de 24h car les analyses sont, elles, réalisées sur place. Toutefois, ce dosage se révèle moins

fiable car on peut parfois constater des faux négatifs dans le cadre d'un débit de filtration glomérulaire abaissé.

De plus, un protocole est en cours de réalisation au CHU de Bordeaux : il concerne le bilan à réaliser dans le cadre d'une intoxication par N_2O. Il ajoute aux autres examens un dosage de vitamine B6 et d'acides aminés (dont la méthionine) dans le plasma.

Par ailleurs, certains symptômes neurologiques sont proches de ceux retrouvés chez les personnes atteintes du syndrome de Guillain-Barré, ce qui peut expliquer le nombre de ponctions lombaires réalisées dans le cadre de l'exclusion de ce diagnostic différentiel(72).

Un bilan sanguin doit donc être systématique devant une atteinte sensitivo-motrice avec usage de N_2O à visée récréative. La ponction lombaire peut être réalisée si le tableau peut correspondre à une polyradiculonévrite aiguë.

IV.4.3 **L'imagerie**

L'imagerie occupe une place fondamentale dans le diagnostic de SCM, mais également dans celui des diagnostics différentiels (tumeurs, Sclérose En Plaque…). L'exploration par l'IRM et un ENMG peut s'avérer être un élément clé de la prise en charge. Pourtant, malgré la symptomatologie des cas pouvant faire suspecter une SCM, notamment des symptômes uniquement sensitifs, la moitié d'entre eux n'a pas eu d'examens d'imagerie à la recherche de SCM. Les examens ont peut-être été réalisés en externe par le médecin traitant mais ces données ne sont pas retrouvées dans les dossiers.

En somme, le diagnostic radiologique de SCM peut être réalisé à partir d'une IRM ou d'un ENMG. Il est préférable de réaliser les deux examens.

IV.4.4 **Traitement médicamenteux**

La majorité des traitements initiés aux urgences après avis neurologique ou du CAP sont des supplémentations vitaminiques, soit par B12 seule IM ou par B12 IM en association avec de l'acide folique per os. La plupart des études s'accordent pour une supplémentation systématique dans le cadre d'une atteinte neurologique avec carence en vitamine B12. L'association avec l'acide folique a été très peu étudiée dans ce contexte, surtout dans le cadre de SCM (49). La prescription de vitamine B12 IM devrait être systématique à la sortie des urgences si la carence est avérée sur le bilan biologique ou à réévaluer avec le médecin traitant s'il faut réaliser un bilan en externe.

Devant l'absence de transformation de l'homocystéine en méthionine, une étude réalisée au Canada préconise une administration de méthionine également pendant 4 à 6 semaines, et ce bien que leur efficacité soit limitée. En revanche la supplémentation en folates n'est pas conseillée avant une supplémentation en B12(73).

IV.4.5 **Sclérose combinée de la moelle**

Dans notre étude, nous avons retenu 11 cas de SCM confirmés par une IRM ou un ENMG. Cela représente presque 20% des cas d'intoxication venus aux urgences, et met en évidence à la fois la gravité de la situation et le risque encouru à de telles pratiques de consommation de N_2O. Nous constatons une prédominance masculine du nombre de cas présentant une SCM. Ce résultat est corrélé à l'échantillonnage de notre étude, qui retrouvait déjà davantage de cas d'intoxication chez les hommes.

Les symptômes à type de paresthésie toujours présents chez les cas présentant une SCM peuvent parfois rester très longtemps anodins pour le patient qui ne consulte que quand une atteinte motrice apparaît. 31 IRM ont été réalisées ou prescrites en externe sur les 60 passages. Il faut considérer peut-être que parmi les 29 patients qui ne se sont pas vus prescrire d'IRM, il existe un risque non négligeable de SCM non diagnostiquée aux urgences.

Sur le plan biologique, l'homocystéinémie des SCM a toujours été augmentée et parfois sans carence en B12 sérique. Comme nous l'avons précisé, le dosage de l'homocystéinémie serait donc préférable pour le diagnostic de carence mais peut-être aussi pour éliminer une SCM. Une étude diagnostique à plus grande échelle pourrait conclure si l'homocystéinémie aurait une valeur prédictive négative suffisante. Nous n'avons pas retrouvé de littérature sur ce sujet.

Parmi les IRM anormales retrouvées dans notre étude, on constatait des syndromes cordonaux postérieurs cervicaux positifs en T2, ce qui se rapproche selon la littérature des diagnostics de SCM(55).

Les ENMG pathologiques mettent en évidence des atteintes sensitivo-motrices axonales et démyélinisantes (mixtes), comme retrouvé dans la littérature(61).

Le traitement d'une SCM reste peu différent du traitement en cas d'atteinte neurologique avec carence en B12. Une supplémentation par vitamine B12 en injection IM est préconisée, associée à de la méthionine. Il existe un consensus dans la littérature sur le schéma d'administration du traitement de la vitamine B12 mais pas sur sa durée. Certains préconisent une durée de 3 à 6 mois et d'autres la continuité du traitement, vers une disparition complète des symptômes(56,73).

A propos de la place de la plasmaphérèse dans la prise en charge, la littérature est pauvre. Nous n'avons retrouvé qu'un cas rapporté d'une nette amélioration de la clinique malgré l'inefficacité de la vitamine B12 injectée(74).

L'évolution dans le temps des SCM dans notre étude n'a pas été très satisfaisante. En effet, sur les 11 SCM, nous n'avons retrouvé que 2 diagnostics de guérison, les 9 autres sont des perdus de vue. Le risque de séquelles est bien connu de la littérature mais le taux de guérison varie en fonction des études(75). Il existe également des facteurs pronostics tels que le jeune âge, l'absence d'anémie et un traitement précoce, qui contribuent à une issue favorable. L'âge inférieur à 50 ans est associé à un taux de résolution complète plus élevé de par une meilleure plasticité cérébrale.(76) En ce qui concerne la part d'orientation vers une équipe ELSA, elle ne représente que 55% des patients. A noter que ces patients font probablement face à des troubles de l'usage pour parvenir à des complications telles qu'une SCM.

Cette pathologie doit donc avoir un suivi neurologique et addictologique systématique.

IV.4.6 **Evolution**

Les analyses de l'évolution des intoxications n'ont pu être réalisées que par les dossiers du CAP et du CEIP-A. Nous avions un taux de 63% de perdus de vue dans les dossiers. Devant la part importante de données manquantes, nous ne pouvons pas clairement affirmer qu'il n'existe pas de séquelles pour les 60 cas d'intoxication retrouvés.

En revanche beaucoup de cas avaient une consommation « chronique » et n'ont pas eu d'orientation vers une prise en charge addictologique. En tout, 82% des patients pris en charge n'ont pas eu d'informations sur la possibilité d'une prise en charge addictologique. Nous pouvons aussi parler des cas de signalements auprès du CEIP-A. En effet, 30 dossiers avaient

eu un signalement auprès du CAP et du CEIP-A. Sachant que 6 dossiers du CEIP-A étaient méconnus du CAP, 24 dossiers n'avaient pas eu de signalement spontané de la part des professionnels de santé au CEIP-A pour l'utilisation de substance psychoactive. Une sensibilisation auprès des professionnels de santé est donc indiquée concernant ces signalements spontanés au CEIP-A.

IV.5 Protocole

Suite aux analyses menées dans notre étude, un protocole de prise en charge aux urgences a émergé. Il s'agit d'une fiche protocolisée visuelle facile à utiliser pour un urgentiste. Elle décrit la conduite à tenir face à une intoxication aux N_2O: (voir Annexe 5).

- L'interrogatoire
- Les diagnostics différentiels
- Les antécédents
- L'examen clinique
- Les examens complémentaires
- Les critères d'hospitalisation
- Le traitement aux urgences et le traitement de sortie

L'intérêt d'un tel protocole est pour tout médecin urgentiste de pouvoir prendre en charge de façon adaptée et standardisée les patients admis aux urgences pour une intoxications au N_2O.

IV.6 Limites de l'étude

Nous avons recueilli et traité les données de 60 patients. Ce chiffre est raisonnable mais il serait intéressant de le comparer à celui d'autres régions afin de se faire une idée de sa consommation à l'échelle nationale. En effet, dans la bibliographie nous avons noté que la région des Hauts-de-France semblait très concernée par ce phénomène. Agrandir la cohorte serait donc intéressant à envisager pour d'autres recherches à venir.

Il a été complexe de regrouper les informations du CAP et celles du CEIP-A, du fait des doublons et du codage différent entre les deux centres. En regard de cette complexité, le recueil des données soulève un point intéressant quant à l'évaluation des phénomènes de consommation des drogues en France. En effet, l'utilisation du N_2O à usage récréatif semble se démocratiser et ne plus être un phénomène à la marge. La centralisation des données lors de la prise en soin des patients pourrait alors faire remonter des données épidémiologiques pour alerter davantage le public et faire davantage de prévention.

Le choix de l'étude de notre cohorte s'est porté sur la période de Janvier 2019 à Octobre 2022. Ces dates ont été choisies de manière arbitraire afin d'étudier l'utilisation du N_2O sur 4 ans. C'est une étude rétrospective descriptive avec un manque de données important. Il pourrait être intéressant de faire une étude prospective dans laquelle les paramètres à recueillir seraient définis en amont, afin de diminuer le nombre de paramètres manquants à la fin de l'analyse, tout en éliminant les biais (ex : la consommation de polyagents, les biais d'information). Il s'agirait aussi d'observer l'évolution du nombre de cas sur une plus large période, afin de repérer des tendances, à savoir si le phénomène de l'intoxication au N_2O est stable, en croissance, ou s'il est en baisse.

Conclusion

La consommation de N_2O à usage récréatif n'est pas un phénomène marginal. Ses conséquences peuvent s'avérer graves, et sont paradoxalement peu connues du grand public. La toxicité hématologique et neurologique est confirmée en fonction de la chronicité de prise du produit. La dangerosité de consommation du N_2O est majorée lorsqu'elle est associée à la prise d'autres substances psychoactives ou de l'alcool, sans parler du risque de trouble de l'usage lors de consommation chronique de gaz hilarant.

Lors de cette étude, nous avons analysé de manière rétrospective les cas recueillis à partir des appels reçus par le CAP de Bordeaux et complétés par les signalements spontanés du CEIP-A de Bordeaux.

Les principaux résultats font état de complications sévères comme la SCM chez 20% des patients admis aux urgences. Cette symptomatologie oriente le traitement et la prise en charge vers une supplémentation vitaminique en vitamine B12 IM et méthionine per os, selon la littérature. Nous avons par ailleurs mis en évidence des problèmes de prise en charge sur les examens complémentaires à réaliser pour le diagnostic et les traitements reçus. Un manque d'examens d'imagerie est constaté en ce qui concerne la recherche de SCM. Les examens biologiques ne sont quant à eux pas réalisés systématiquement. Concernant le traitement vitaminique, beaucoup de patients quittent les services d'urgence sans supplémentation malgré une symptomatologie apparente. Par ailleurs, on retrouve très peu de signalements d'usage du N_2O au CEIP-A, et peu d'informations sont données au patient pour organiser un suivi addictologique.

L'objectif principal de cette étude était d'analyser les cas symptomatiques et de discuter de leurs prises en charge. Nous avons donc proposé un protocole de recommandations adapté aux services d'urgence, qui s'appuie sur notre analyse et les données de la littérature (Annexe 5).

Références bibliographiques

1. OFDT. Drogues et addictions, chiffres clés 2022. 2022; Disponible sur: https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/DACC-2022.pdf

2. BELLO P.-Y., TOUFIK A., GANDILHON M. Tendances récentes - Rapport TREND 2000. Paris, OFDT, 2001 [Internet]. [cité 20 mai 2023]. Disponible sur: https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/trend021.pdf

3. RSC Education [Internet]. 2012 [cité 17 nov 2023]. Nitrous oxide: are you having a laugh? Disponible sur: https://edu.rsc.org/feature/nitrous-oxide-are-you-having-a-laugh/2020202.article

4. Seconde Guerre mondiale - Histoire de la médecine - Xavier Riaud - Horace Wells (1815-1848) et l'anesthésie au protoxyde d'azote. [Internet]. [cité 4 déc 2023]. Disponible sur: http://www.histoire-medecine.fr/seconde-guerre-mondiale-horacewells-1815-1848-et-anesthesie-au-protoxyde-azote.php

5. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 4 déc 2023]. Protoxyde d'azote medicinal Messer france (protoxyde d'azote). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3136091/en/protoxyde-d-azote-medicinal-messer-france-protoxyde-d-azote

6. HAS. Commission transparence [Internet]. 2017. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15845_OXYNOX_PIS_RCP_Avis1_CT15845.pdf

7. SFAR. Applications cliniques de la pharmacologie des agents anesthésiques inhalés [Internet]. [cité 6 déc 2023]. Disponible sur: https://archive.wikiwix.com/cache/index2.php?url=http%3A%2F%2Fwww.sfar.org%2Fsfar_actu%2Fca02%2Fhtml%2Fca02_07%2Fca02_07.htm#federation=archive.wikiwix.com&tab=url

8. Sanders RD, Weimann J, Maze M. Biologic effects of nitrous oxide: a mechanistic and toxicologic review. Anesthesiology. oct 2008;109(4):707-22.

9. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 6 déc 2023]. Disponible sur: https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=analg%C3%A9sie

10. Chapman WP, Arrowood JG, Beecher HK. The analgetic effects of lom concentrations of nitrous oxide compared in man with morphine sulphate.

11. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 6 déc 2023]. Disponible sur: https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=anxiolytiques

12. Czech DA, Quock RM. Nitrous oxide induces an anxiolytic-like effect in the conditioned defensive burying paradigm, which can be reversed with a benzodiazepine receptor blocker. Psychopharmacology (Berl). 1993;113(2):211-6.

13. Emmanouil DE, Quock RM. Advances in Understanding the Actions of Nitrous Oxide. Anesth Prog. 2007;54(1):9-18.

14. Fernández-Guisasola J, Gómez-Arnau JI, Cabrera Y, del Valle SG. Association between nitrous oxide and the incidence of postoperative nausea and vomiting in adults: a systematic review and meta-analysis. Anaesthesia. 2010;65(4):379-87.

15. article05-28.pdf [Internet]. [cité 7 déc 2023]. Disponible sur: https://www.medecinesfax.org/useruploads/files/article05-28.pdf

16. Fink BR, Shepard TH, Blandau RJ. Teratogenic Activity of Nitrous Oxide. Nature. avr 1967;214(5084):146-8.

17. Fujinaga M, Mazze RI, Baden JM, Fantel AG, Shepard TH. Rat whole embryo culture: an in vitro model for testing nitrous oxide teratogenicity. Anesthesiology. sept 1988;69(3):401-4.

18. Bodin L, Axelsson G, Ahlborg G. The association of shift work and nitrous oxide exposure in pregnancy with birth weight and gestational age. Epidemiol Camb Mass. juill 1999;10(4):429-36.

19. CRAT. 2021 [cité 7 déc 2023]. Disponible sur: https://www.le-crat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=meopa

20. Zhang Q, Rosenberg M, Kugel G, Agarwal RK, Phillips J, Kumar MSA. Effect of nitrous oxide on intracellular events of GT1-7 GnRH-secreting neurons. Anesth Prog. 2003;50(2):53-61.

21. Orhan-Sungur M, Apfel C, Akça O. Effects of nitrous oxide on intraoperative bowel distension. Curr Opin Anaesthesiol. déc 2005;18(6):620-4.

22. Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit - KALINOX 50 %/50 %, gaz médicinal comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 déc 2023]. Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67577233&typedoc=R

23. Sénat [Internet]. 2023 [cité 29 nov 2023]. Proposition de loi tendant à protéger les mineurs des usages dangereux du protoxyde d'azote. Disponible sur: https://www.senat.fr/rap/l19-169/l19-169.html

24. OFDT. Les usages psychoactifs du protoxyde d'azote - Tendances 151 (dernière accès août 2022) [Internet]. Disponible sur: https://www.ofdt.fr/publications/collections/tendances/tendances-151/

25. Perino J, Letinier L, Mathieu C, Fourrier-Réglat A, Miremont G, Qchiqach S, et al. Consommation de substances psychoactives : un état des lieux au sein des étudiants de la cohorte i-Share. Therapies. déc 2018;73(6):575.

26. ANSES. Protoxyde d'azote Étude des cas rapportés aux Centres antipoison entre le 1er janvier 2017 et le 31 décembre 2019. 2020. :46.

27. Addictovigilance [Internet]. [cité 2 févr 2024]. Bulletin « Protoxyde d'azote non médical : comment en est-on arrivé là ? ». Disponible sur: https://addictovigilance.fr/bulletin/bulletin-protoxyde-dazote-non-medical-comment-en-est-on-arrive-la/

28. ANSM [Internet]. [cité 29 nov 2023]. Actualité - Intoxication au protoxyde d'azote : l'ANSM publie un document d'aide au diagnostic et à la prise en charge pour les professionnels de santé. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/actualites/intoxication-au-protoxyde-dazote-lansm-publie-un-document-daide-au-diagnostic-et-a-la-prise-en-charge-pour-les-professionnels-de-sante

29. LOI n° 2021-695 du 1er juin 2021 tendant à prévenir les usages dangereux du protoxyde d'azote (1).

30. L'usage détourné du protoxyde d'azote, une pratique à risques de plus en plus répandue | MILDECA [Internet]. [cité 23 nov 2023]. Disponible sur: https://www.drogues.gouv.fr/lusage-detourne-du-protoxyde-dazote-une-pratique-risques-de-plus-en-plus-repandue

31. Usage détourné du protoxyde d'azote [Internet]. [cité 9 déc 2023]. Disponible sur: https://addictions-france.org/actualites/protoxyde-dazote-ou-gaz-hilarant-quels-sont-les-risques-518/

32. Hunter AR. Problems of anaesthesia in artificial pneumothorax. Proc R Soc Med. oct 1955;48(10):765-8.

33. Garbaz L, Mispelaere D, Boutemy M, Jounieaux V. [Pneumothorax following recreational inhalation of nitrous oxide]. Rev Mal Respir. mai 2007;24(5):622-4.

34. McDermott R, Tsang K, Hamilton N, Belton M. Recreational nitrous oxide inhalation as a rare cause of spontaneous pneumomediastinum. BMJ Case Rep. 21 sept 2015;2015:bcr2015209750.

35. van Amsterdam J, Nabben T, van den Brink W. Recreational nitrous oxide use: Prevalence and risks. Regul Toxicol Pharmacol. déc 2015;73(3):790-6.

36. Hwang JC, Himel HN, Edlich RF. Frostbite of the face after recreational misuse of nitrous oxide. Burns J Int Soc Burn Inj. mars 1996;22(2):152-3.

37. Chan SA, Alfonso KP, Comer BT. Upper aerodigestive tract frostbite from inhalation of automotive nitrous oxide. Ear Nose Throat J. sept 2018;97(9):E13-4.

38. Moyes D, Cleaton-Jones P, Lelliot J. Evaluation of driving skills after brief exposure to nitrous oxide. South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneeskd. 1 déc 1979;56(23):1000-2.

39. Lindholm AØ, Nielsen MKK, Kristensen M, Rasmussen BS. Driving under the influence of nitrous oxide - A retrospective study of HS-GC-MS analysis in whole blood. Forensic Sci Int. 7 déc 2023;354:111904.

40. Sanou H. DutchNews.nl. 2019 [cité 10 déc 2023]. Nitrous oxide behind wheel no laughing matter: road safety group. Disponible sur: https://www.dutchnews.nl/2019/08/nitrous-oxide-behind-wheel-no-laughing-matter-veilig-verkeer/

41. Vinckenbosch FRJ, Durán Jiménez D, Helmerhorst H, Dahan A, Aarts L, Bikker F, et al. The prevalence, risks, and detection of driving under the influence of nitrous oxide. WIREs Forensic Sci. n/a(n/a):e1508.

42. Bäckström B, Johansson B, Eriksson A. Death from Nitrous Oxide. J Forensic Sci. 2015;60(6):1662-5.

43. Leth PM, Astrup BS. Suffocation caused by plastic wrap covering the face combined with nitrous oxide inhalation. Forensic Sci Med Pathol. sept 2017;13(3):372-4.

44. Hunt A, Harrington D, Robinson S. Vitamin B12 deficiency. BMJ. 4 sept 2014;349:g5226.

45. Grzych G, Gernez E, Deheul S, Kim I. L'acide méthylmalonique : un marqueur spécifique de l'intoxication chronique au protoxyde d'azote ? Rev Médecine Interne. 1 mars 2022;43(3):197-8.

46. Vitamine B12 et acide folique [Internet]. [cité 11 févr 2024]. Disponible sur: https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/vitamine-b12-et-acide-folique

47. Hirotsu A, Kusudo E, Mori N, Miyai Y, Suzuki K, Kawamoto S, et al. Successful perioperative management of living-donor liver transplantation for a patient with severe methylmalonic acidemia: a case report. JA Clin Rep. 1 déc 2018;4.

48. Oussalah A, Julien M, Levy J, Hajjar O, Franczak C, Stephan C, 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. avr 2019;8(4):551.

49. Xiang Y, Li L, Ma X, Li S, Xue Y, Yan P, et al. Recreational Nitrous Oxide Abuse: Prevalence, Neurotoxicity, and Treatment. Neurotox Res. 1 juin 2021;39(3):975-85.

50. Layzer R. Myeloneuropathy after prolonged exposure to nitrous oxide. The Lancet. 9 déc 1978;312(8102):1227-30.

51. Zheng R, Wang Q, Li M, Liu F, Zhang Y, Zhao B, 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. 23 nov 2020;16:2817-25.

52. Winstock AR, Ferris JA. Nitrous oxide causes peripheral neuropathy in a dose dependent manner among recreational users. J Psychopharmacol Oxf Engl. févr 2020;34(2):229-36.

53. Tani J, Weng HY, Chen HJ, Chang TS, Sung JY, Lin CSY. Elucidating Unique Axonal Dysfunction Between Nitrous Oxide Abuse and Vitamin B12 Deficiency. Front Neurol. 9 juill 2019;10:704.

54. Swart G, Blair C, Lu Z, Yogendran S, Offord J, Sutherland E, et al. Nitrous oxide-induced myeloneuropathy. Eur J Neurol. déc 2021;28(12):3938-44.

55. Genicon C, Le Moigne F. Myélopathie secondaire à l'inhalation récréative de protoxyde d'azote. Ann Fr Médecine D'urgence. mai 2022;12(3):175-6.

56. Stabler SP. Vitamin B12 Deficiency. N Engl J Med. 10 janv 2013;368(2):149-60.

57. Vidal-Alaball J, Butler C, Cannings-John R, Goringe A, Hood K, McCaddon A, et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2005 [cité 27 déc 2023];(3). Disponible sur: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004655.pub2/full

58. Undas A, Brozek J, Szczeklik A. Homocysteine and thrombosis: from basic science to clinical evidence. Thromb Haemost. nov 2005;94(5):907-15.

59. ANSM [Internet]. [cité 17 déc 2023]. Actualité - Protoxyde d'azote : des intoxications en hausse. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/actualites/protoxyde-dazote-des-intoxications-en-hausse

60. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 18 févr 2024]. Carence en cuivre - Troubles nutritionnels. Disponible sur: https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-nutritionnels/carence-en-min%C3%A9raux-et-intoxication-par-les-min%C3%A9raux/carence-en-cuivre

61. Li Y, Zhang X, Zhao C. Electrophysiological characteristics of patients with nitrous oxide abuse. Neurol Res. 3 oct 2021;43(10):793-801.

62. FMC-HGE [Internet]. [cité 11 févr 2024]. Carence isolée en vitamine B12 (en dehors du Biermer). Disponible sur: https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2022/carence-isolee-en-vitamine-b12-en-dehors-du-biermer/

63. CIM-11 pour les statistiques de mortalité et de morbidité [Internet]. [cité 29 déc 2023]. Disponible sur: https://icd.who.int/browse11/l-m/fr#/http%3a%2f%2fid.who.int%2ficd%2fentity%2f499894965

64. Crocq MA, Guelfi JD. DSM-5: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. 5e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015.

65. Ohashi Y, Guo T, Orii R, Maze M, Fujinaga M. Brain Stem Opioidergic and GABAergic Neurons Mediate the Antinociceptive Effect of Nitrous Oxide in Fischer Rats. Anesthesiology. 1 oct 2003;99(4):947-54.

66. Back S, Kroon E, Colyer-Patel K, Cousijn J. Does nitrous oxide addiction exist? An evaluation of the evidence for the presence and prevalence of substance use disorder symptoms in recreational nitrous oxide users. Addiction [Internet]. 30 oct 2023 [cité 29 déc 2023];Early online. Disponible sur: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/add.16380

67. Persson HE, Sjöberg GK, Haines JA, Pronczuk de Garbino J. Poisoning severity score. Grading of acute poisoning. J Toxicol Clin Toxicol. 1998;36(3):205-13.

68. SPF. Les consommations à risque chez les jeunes : facteurs de protection et de vulnérabilité. [Internet]. [cité 10 févr 2024]. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/notices/les-consommations-a-risque-chez-les-jeunes-facteurs-de-protection-et-de-vulnerabilite

69. INRS. Addictions. Quelques données chiffrées - Risques - INRS [Internet]. [cité 10 févr 2024]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/risques/addictions/donnees-chiffrees.html

70. LachgasVoordeel [Internet]. [cité 16 févr 2024]. Lachgas kopen? ⊳ Bestel Lachgas Wegwerp Tanks en Méér! | 24 uur. Disponible sur: https://lachgas-voordeel.nl/

71. Grych G, Kim I. L'ACIDE METHYLMALONIQUE PLASMATIQUE. Disponible sur: https://biologiepathologie.chu-lille.fr/fichiers/607_FlashInfoMMA.pdf

72. Chaugny C, Simon J, Collin-Masson H, De Beauchêne M, Cabral D, Fagniez O, et al. Carence en vitamine B12 par toxicité du protoxyde d'azote : une cause méconnue de sclérose combinée de la moelle. Rev Médecine Interne. 1 mai 2014;35(5):328-32.

73. De Halleux C, Juurlink DN. Diagnostic et prise en charge des effets toxiques du protoxyde d'azote utilisé à des fins récréatives. CMAJ Can Med Assoc J. 30 oct 2023;195(42):E1449-56.

74. Lin RJ, Chan HF, Chang YC, Su JJ. Subacute Combined Degeneration Caused by Nitrous Oxide Intoxication: Case Reports. 2011;20(2).

75. Berri MA, Taous A, Boulahri T, Traibi I, Rouimi A. Les troubles neurologiques secondaires à une carence en vitamine B12: analyse de 29 cas. Pan Afr Med J. 8 mars 2019;32:108.

76. Vasconcelos OM, Poehm EH, McCarter RJ, Campbell WW, Quezado ZMN. Potential outcome factors in subacute combined degeneration. J Gen Intern Med. 1 oct 2006;21(10):1063-8.

Annexes

Annexe N° 1 : Poisoning Severity Score (PSS) 58
Annexe N° 2 : Consommation de N_2O des 60 cas 61
Annexe N° 3 : Consommation de N_2O des 11 patients orientés vers ELSA 63
Annexe N° 4 : Consommation de N_2O des 11 cas de SCM 63
Annexe N° 5 : Protocole proposé pour la prise en charge des intoxication au N_2O 64

Annexe N° 1 : Poisoning Severity Score (PSS)

SYMPTOMATOLOGIE	AUCUNE	BENIGNE	MODEREE	SEVERE
	PSS 0 Pas de symptôme ou de signe	**PSS 1** Symptômes mineurs, faibles Régressant spontanément	**PSS 2** Symptômes ou signes prononcés ou prolongés	**PSS 3** Symptômes sévères ou mettant en jeu le pronostic vital
CARDIOVASCULAIRE		Extrasystoles isolées hypoTA: discrète (PAS>80mmHg), transitoire HTA : discrète, transitoire	Bradycardie sinusale (A : 40-50 ; E : 60-80 ; nveau né : 80-90) Tachycardie sinusale (A: 140-180 ; E : 160-190 ; nveau né : 160-200) Extrasystoles fréquentes Fibrillation auriculaire/flutter BAV 1er et 2nd degré Allongement QRS et QTc Troubles de la repolarisation Ischémie myocardique HypoTA ; HTA	Bradycardie sinusale sévère (A<40 ; E<60 ; nveau né < 80) Tachycardie sinusale sévère (A>180 ; E>190 ; nveau né > 200) Dysrythmie ventriculaire menaçant le pronostic vital BAV III – asystolie Infarctus du myocarde Choc Crise hypertensive maligne
RESPIRATOIRE		Irritation, toux, essoufflement, dyspnée faible Bronchospasme mineur **Radio pulmo** : anormale avec ou sans symptômes mineurs	Toux prolongée, stridor Bronchospasme, dyspnée, hypoxie nécessitant l'administration d'oxygène **Radio pulmo** : anormale avec symptômes modérés	Insuffisance respiratoire : bronchospasme sévère, obstruction des voies aériennes, SDRA, œdème pulmonaire, œdème de glotte, bronchopneumopathie, pneumonie, pneumothorax. **Radio pulmo** : anormale avec symptômes sévères
DIGESTIF		Vomissements, diarrhée, douleurs Irritation digestive Brûlure du 1er degré, ulcération minime buccale **Endoscopie** : érythème, œdème, stade I	Vomissements prononcés ou prolongés, diarrhée profuse, douleur, iléus intestinal Brûlures du 1er degré d'une zone critique ou 2ème et 3ème degré de zone limitée Dysphagie **Endoscopie** : lésions ulcérantes transmucosales, stade IIa	Hémorragie digestive massive Perforation digestive Brûlures du 2nd et 3ème degré étendues Dysphagie sévère **Endoscopie** : lésions ulcérantes transmurales, stades IIb, III et IV

SYMPTOMATOLOGIE	AUCUNE	BENIGNE	MODEREE	SEVERE
	PSS 0 Pas de symptôme ou de signe	**PSS 1** Symptômes mineurs, faibles Régressant spontanément	**PSS 2** Symptômes ou signes prononcés ou prolongés	**PSS 3** Symptômes sévères ou mettant en jeu le pronostic vital
SYSTEME NERVEUX		Somnolence, vertiges, ataxie, acouphènes **Glasgow** 12-14 Faible agitation Symptômes extrapyramidaux mineurs Symptômes cholinergiques/anticholinergiques mineurs Paresthésies Troubles visuels et auditifs mineurs	Inconscience avec réponse appropriée à la douleur **Glasgow** 8 – 11 Apnée brève, bradypnée Confusion, agitation, hallucination, délire Convulsions localisées ou généralisées peu fréquentes, brèves Symptômes extrapyramidaux prononcés Symptômes cholinergiques/anticholinergiques prononcés Paralysie localisée sans atteinte des fonctions vitales Troubles visuels et auditifs	Coma profond avec réponse inappropriée à la douleur, ou absence de réponse à la douleur **Glasgow** 3 à 7 Dépression ou insuffisance respiratoire Agitation extrême Convulsions généralisées répétées Etat de mal convulsif, opisthotonos Paralysie généralisée ou paralysie affectant les fonctions vitales Cécité, surdité
OCULAIRE		Irritation, rougeur (hyperhémie conjonctivale), larmoiement Atteinte conjonctivale Œdème palpébral mineur	Irritation intense, Atteinte cornéenne limitée circonscrite (kératite ponctuée)	Ulcération cornéenne importante Perforation cornéenne Séquelle permanente
CUTANE		Irritation, brûlure du 1er degré Brûlure du 2nd degré si < 10% SC	Brûlure du 2nd degré sur 10 à 50% SC (surface corporelle) chez adulte, 10 à 30 % SC chez enfant Brûlure du 3ème degré < 2% SC	Brûlure du 2nd degré > 50% SC adulte, > 30 % SC chez enfant Brûlure du 3ème degré > 2% Surf Corps
MORSURE PIQURES		Œdème, prurit localisé Douleur discrète	Œdème régional touchant la totalité du membre Nécrose localisée Douleur modérée	Œdème extensif touchant le membre et les parties adjacentes Localisation critique d'un œdème avec menace de l'intégrité des voies aériennes supérieures Nécrose étendue Douleur extrême

SYMPTOMATOLOGIE	AUCUNE	BENIGNE	MODEREE	SEVERE
	PSS 0 Pas de symptôme ou de signe	**PSS 1** Symptômes mineurs, faibles Régressant spontanément	**PSS 2** Symptômes ou signes prononcés ou prolongés	**PPS 3** Symptômes sévères ou mettant en jeu le pronostic vital
MUSCLES		Douleur mineure à modérée Sensibilité à la palpation **CPK** : 250 – 1500 UI/L	Douleur, rigidité, crampes Fasciculations Rhabdomyolyse **CPK** : 1500 – 10 000 UI/L	Douleur intense ; rigidité extrême, crampes étendues Fasciculations étendues, diffuses Rhabdomyolyse avec complications **CPK** > 10 000 UI/L Syndrome des loges
REINS		Protéinurie et/ou hématurie minimes	Protéinurie et/ou hématurie massives Oligurie, polyurie Créatinine sérique : 200–500 µmol/L	Insuffisance rénale, anurie Créatinine sérique > 500 µmol/L
HEMATO		Hémolyse mineure Méthémoglobinémie: 10% < metHb < 30%	Hémolyse Méthémoglobinémie: 30% < metHb < 50% troubles de la coagulation sans hémorragie anémie, leucopénie, thrombocytopénie	Hémolyse massive Méthémoglobinémie: metHb > 50% troubles de la coagulation avec hémorragie anémie, leucopénie, thrombocytopénie sévères
FOIE		ASAT, ALAT : 2 à 5x la normale	ASAT, ALAT : 5 à 50x la normale Sans signe clinique évident de dysfonction hépatique	ASAT, ALAT > 50x Nle Atteinte facteurs de la coagulation Signe clinique d'insuffisance hépatique
METABOLISME		**Acide-base** : HCO3 : 15-20 ou 30-40 mmol/L pH : 7.25 – 7.32 ou 7.50-7.59 électrolytes : K : 3.0 – 3.4 ou 5.2 – 5.9 mmol/L Hypoglycémie modérée : 50 à 70 mg/dl ou 2.8 à 3.9 mmol/L Hyperthermie de courte durée	**Acide-base** : HCO3 : 10-14 ou > 40 mmol/L pH : 7.15 – 7.24 ou 7.60-7.69 électrolytes : K : 2.5 – 2.9 ou 6.0 – 6.9 mmol/L Hypoglycémie modérée : 30 à 50 mg/dl ou 1.7 à 2.8 mmol/L Hyperthermie prolongée	**Acide-base** : HCO3 < 10 mmol/L pH < 7.15 ou > 7.7 électrolytes : K < 2.5 ou > 7.0 mmol/L Hypoglycémie modérée < 30 mg/dl ou < 1.7 mmol/L Hyperthermie maligne Hypothermie dangereuse

Annexe N° 2: Consommation de N_2O des 60 cas

Cas (n=60)	Quantité inhalée	Nombres de jour de consommation
1	Inconnue	1 jour
2	Inconnue	1 jour
3	1 cartouche	1 jour
4	Inconnue	Inconnue
5	50-100 cartouches	1 jour
6	Inconnue	Inconnue
7	Inconnue	3 jours
8	10 cartouches	1 jour
9	Inconnue	60 jours
10	30 cartouches par jour	15 jours
11	30 cartouches	2 jours
12	Inconnue	Inconnue
13	25 cartouches	2 jours
14	4 cartouches	1 jour
15	4 cartouches	2 jours
16	1 bonbonne	3 jours
17	Inconnue	1 jour
18	3 bonbonnes par mois	1095 jours
19	3 bonbonnes par semaine	365 jours
20	100 cartouches	1 jour
21	Inconnue	Inconnue
22	20 cartouches par jour	365 jours
23	100 cartouches par jour	365 jours
24	25 cartouches	1 jour
25	1 bonbonne par jour	365 jours
26	1 bonbonne par jour	365 jours
27	1 bonbonne par semaine	120 jours
28	40 cartouches	2 jours
29	40 cartouches	Inconnue

30	8 bonbonnes par semaine	30 jours
31	Inconnue	Inconnue
32	3 bonbonnes par jour	60 jours
33	4 bonbonnes par semaine	90 jours
34	1 bonbonnes par jour	730 jours
35	3 bonbonnes par semaine	60 jours
36	6 bonbonnes	90 jours
37	30 cartouches par semaine	730 jours
38	1 bonbonne par jour	730 jours
39	Inconnue	Inconnue
40	Inconnue	Inconnue
41	5 cartouches	1 jours
42	Inconnue	Inconnue
43	40 cartouches	Inconnue
44	Inconnue	1 jour
45	5 cartouches	1 jour
46	Inconnue	Inconnue
47	Inconnue	Inconnue
48	50 cartouches	1 jour
49	Inconnue	Inconnue
50	20 bonbonnes par jour	Inconnue
51	6 cartouches par semaine	180 jours
52	2 bonbonnes	1 jour
53	100 cartouches par semaine	545 jours
54	Inconnue	3 jours
55	4 bonbonnes par semaine	180 jours
56	Inconnue	1 jour
57	40-100 cartouches par semaine	60 jours
58	Inconnue	Inconnue
59	8 bonbonnes	15 jours
60	24 cartouches	1 jour

Annexe N° 3 : Consommation de N_2O des 11 patients orientés vers ELSA

Cas (n=11)	Quantité inhalée	Nombres de jour de consommation
1	3 bonbonnes par mois	1095 jours
2	40 cartouches par mois	Inconnue
3	3 bonbonnes par semaine	365 jours
4	1 bonbonne par jour	730 jours
5	100 cartouches par jour	365 jours
6	1 bonbonne par jour	365 jours
7	1 bonbonne par jour	365 jours
8	20 bonbonnes par jour	Inconnue
9	30 cartouches par semaine	730 jours
10	40-100 cartouches par semaine	60 jours
11	30 cartouches par jour	15 jours

Annexe N° 4 : Consommation de N_2O des 11 cas de SCM

Cas (n=11)	Quantité inhalée	Nombres de jour de consommation
1	20 cartouches par jour	365 jours
2	100 cartouches par jour	365 jours
3	1 bonbonne par jour	365 jours
4	1 bonbonne par jour	365 jours
5	1 bonbonne par semaine	120 jours
6	30 cartouches par semaine	730 jours
7	6 cartouches par semaine	180 jours
8	4 bonbonnes par semaine	180 jours
9	40-100 cartouches par semaine	60 jours
10	30 cartouches par jour	15 jours
11	Inconnue	60 jours

Annexe N°5 : Protocole proposé pour la prise en charge des intoxication au N_2O

PRISE EN CHARGE AUX URGENCES D'UNE INTOXICATION PAR PROTOXYDE D'AZOTE

Evoquer une intoxication au N_2O pour tout patient consommateur ayant une atteinte sensitive ou motrice

Interrogatoire

- ❑ Produits consommés: N2O, autres ?
- ❑ Dose inhalée (cartouche, bonbonne ?)
- ❑ rythmicité de prise et durée

Examen clinique

- ❑ **Neurologiques** :
  - ❑ Sensitif
  - ❑ Moteur
  - ❑ Autres
- ❑ **Digestifs** :
- ❑ **Cardiovasculaires :**
  - ❑ Thrombotiques
  - ❑ Troubles du rythme
- ❑ **Psychiatriques :**
  - ❑ Comportemental
  - ❑ Psychotiques
  - ❑ Anxieux
  - ❑ Thymiques
- ❑ **Autres manifestations :**
  - ❑ Dysfonction sexuelle
  - ❑ Brûlures ORL
  - ❑ AVP

Antécédents

- ❑ Maladie de Biermer
- ❑ Familiaux (polyendocrinopathie ?)
- ❑ Trouble de l'usage de substances

Diagnostic différentiel

- ❑ Syndrome de Guillain barré
- ❑ SEP
- ❑ Carence absorption (Maladie de Biermer, Gastrectomie totale/ Bypass, Résection iléale,…)
- ❑ Carence apport (régime végétalien,…)

Diagnostic positif

- ❑ **Bilan sanguin/urinaire** :
- NFS, Réticulocytes, Créatinine, DFG
- Vitamines sériques : B12 - B9 - B6
- Homocystéinémie plasmatique
- Acide méthylmalonique plasmatique/ urinaire
- Acides aminés plasmatique (dont méthionine)
- Alcoolémie - autres toxiques
- GDS, lactates : si critères de gravité

- ❑ **PL à discuter**
- ❑ **IRM médullaire à la recherche:**
- Hypersignal T2 au niveau cervical

- ❑ **ENMG à la recherche**
- Polyneuropathie sensitivo-motrice

- ❑ **ECG**

Conduite-à-tenir en urgence

- ❑ **Prise-en-charge de l'urgence** (hypoxie, tr. du rythme..)
- ❑ **Traitement systématique des carences vitaminiques :**
  - ❑ Vitamine B12 IM 1000µg/j pendant 7 j, puis 1 fois/semaine (1 mois) puis 1 fois /mois (3-6 mois)
  - ❑ Méthionine per os 1g 3 fois/j pendant 4-6 semaine
  - ❑ Acide folique 5mg/j si carence à la biologie
- ❑ **Traitement des co-intoxications : …….**
- ❑ **Avis et signalement CAP et CEIP-A**
- ❑ **Consultation ELSA à prévoir**

Orientation

- ❑ **Hospitalisation :** si atteinte motrice ou doute diagnostique
- ❑ **Retour à domicile** si atteinte sensitive pure

Traitement de sortie

- ❑ **Arrêt définitif N_2O**
- ❑ Vitamine B12 systématique
  - ❑ IM : 1000 µg/j pendant 7 j, puis 1 fois/semaine (1 mois) puis 1 fois /mois (3-6 mois)
  - ❑ per os: 2000 µg protocole identique
- ❑ Méthionine : per os 1g 3 fois/j pendant 4-6 semaines
- ❑ Acide folique si carence : 5mg/J pendant 3 mois
- ❑ Bilan sanguin à 3 mois (Vit B12- Folates)
- ❑ IRM et ENMG si anormaux ou si non réalisés initialement
- ❑ Suivi médical si signes neurologiques (neuro ou méd. traitant)

Serment d’Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité dans l’exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d’idéologie ou de situation sociale.

Admis à l’intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s’y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

J’informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n’exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l’indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Que les hommes et mes confrères m’accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j’y manque.

Résumé

Introduction : Les services des urgences en France reçoivent en phase aiguë des patients ayant consommé des substances psychoactives à but récréatif. Le protoxyde d'azote (N_2O), un gaz « hilarant », émerge des tendances. Troubles dissociatifs, respiratoires et lésions neurologiques parfois irréversibles peuvent découler de sa consommation. Aucune recommandation formelle n'existe sur la prise en charge des intoxications au N_2O réalisée aux urgences.

Méthodes : Notre étude rétrospective descriptive multicentrique sur la période du 01/01/2019 au 31/10/2022, a pour objectif principal, à partir des données des appels reçus par le Centre Anti-Poison (CAP) et des signalements spontanés du (CEIP-A) de Bordeaux, d'analyser les cas symptomatiques, de discuter de leur prise en charge à la lumière de la littérature et de proposer un protocole adapté aux services d'urgence. 60 cas ont été inclus.

Résultats : Nous retrouvons une prédominance masculine (H/F=2), et un conditionnement de N_2O par cartouche (62,5%). La majorité des patients présentait des symptômes neurologiques (92%) avec plus d'atteintes sensitives. Sur 39 bilans biologiques, 16 présentaient une anomalie comme une homocystéinémie augmentée, une carence en B12 et folate sérique, un acide méthylmalonique urinaire augmenté. 52% des patients ont bénéficié d'une IRMc, 28% d'un ENMG à la recherche d'une SCM. 20% des cas présentaient une SCM avec une homocystéinémie augmentée mais 45% avaient une carence en B12 sérique. Tous les traitements proposaient de la vitamine B12 IM. Des examens complémentaires manquent pour renseigner le diagnostic et les traitements, notamment ceux d'imagerie à la recherche de SCM.

Conclusion : Nous proposons un protocole qui oriente le traitement et la prise en charge vers une supplémentation vitaminique en vitamine B12 IM et méthionine per os, et une recherche systématique de SCM par IRM ou ENMG. Un signalement d'usage du N_2O au CEIP-A est préconisé. Une information doit être donnée au patient pour organiser un suivi addictologique.

Mots-clés : **Protoxyde d'azote, Intoxication, Protocole, Urgence, Sclérose combiné, Vitamine B12**

Abstract

Background : Emergency departments in France receive acute patients who have taken psychoactive substances for recreational purposes. Nitrous oxide (N2O), a "laughing" gas, is emerging as a trend. Dissociative disorders, and sometimes irreversible neurological damage. There are no formal recommendations on the management of N_2O poisoning in emergency departments.

Méthods : The main aim of our retrospective, descriptive, multicenter study, covering the period 01/01/2019 to 10/31/2022, is to use data from calls received by the Center Anti-Poison (CAP) and spontaneous reports from the Bordeaux CEIP-A, to analyze symptomatic cases, discuss their management their management in the light of the literature, and to propose a protocol protocol for emergency departments. 60 cases were included.

Résults : The cases were predominantly male (M/F=2), and N2O was packaged by cartridge (62.5%). The majority of patients presented neurological symptoms (92%), with more sensory involvement. Out of 39 laboratory tests, 16 showed abnormalities such as increased homocysteinemia, serum B12 and folate deficiency, and increased urinary methylmalonic acid. 52% of patients underwent cMRI, 28% ENMG for SCM. 20% of cases presented with SCM and increased homocysteinemia, but 45% had serum B12 deficiency. All cases were treated with IM vitamin B12.Complementary examinations are lacking to inform diagnosis and treatment, particularly imaging tests for SCM.

Conclusion: We propose a protocol to guide treatment and management towards vitamin B12 IM and oral methionine supplementation, and a systematic search for SCM by MRI or ENMG. N_2O use should be reported to CEIP-A. Information should be given to the patient to organize addictological follow-up.

Keywords : **Nitrous oxide, Poisoning, Protocol, Vitamin B12, Emergency, Combined sclerosis**