



Protoxyde d'azote (N₂O) non médical : bonbonnes de gaz, usage détourné et complications cliniques

Alexandra Boucher - Centre d'Addictovigilance de Lyon

Rencontre thématique LOIREADD - 10 mars 2022

1

Contexte

Le proto

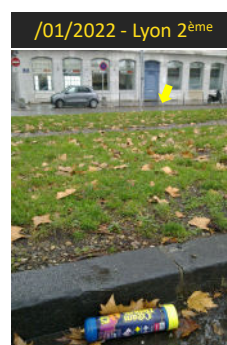
Vignette clinique

En national

Pharmacologie

○ Comment l'histoire a commencé ici...

- depuis juin 2020 : identifications de plus en plus fréquentes de bonbonnes de protoxyde d'azote non médical dans l'espace public de la métropole lyonnaise



LOIREADD – Rencontre thématique

2

○ Comment l'histoire a commencé ici...

- et aussi sur le périphérique ou les voies du tramway (captures d'écran Google street view)



LOIREADD – Rencontre thématique

3

○ Une situation qui a profondément évolué

- L'usage détourné de protoxyde d'azote non médical à visée récréative n'est pas nouveau
 - à l'époque relativement limité (espace festif techno ou soirées étudiantes notamment)
 - 2007 : rapport conjoint centres Antipoison - centres d'Addictovigilance sur la période 1999-2006
 - <https://centres-antipoison.net/protoxyde-dazote>
 - cas peu nombreux
 - peu de complications graves
- Désormais extension en population générale
 - adolescents et jeunes adultes
 - évolution des modalités de consommation
 - à l'origine de nombreux dommages, parfois graves et en augmentation
 - constat partagé par le réseau des centres d'addictovigilance et celui des centres antipoison

LOIREADD – Rencontre thématique

4

Contexte




Le proto

Toxicologie

Prise en soins

Vignette clinique

○ Le protoxyde d'azote, c'est quoi ?

Usage médical	Usage domestique	Usage détourné
 <p>Gaz N₂O pur : adjuvant en anesthésie générale, réservé usage hospitalier et <u>toujours associé à de l'oxygène</u></p> <p>Gaz MEOPA (mélange <u>équimolaire avec oxygène</u>) : analgésie de courte durée des actes douloureux ou en cas de douleur légère à modérée ou en obstétrique, <u>sédation</u> en soins dentaires</p>	 <p>Gaz N₂O pur : utilisé comme propulseur dans cartouches / capsules pour siphons culinaires (et aérosols prêt à l'emploi)</p>	 <p>A visée récréative par jeunes adultes et adolescents</p> <p>Concerne désormais les cartouches pour siphons ou, depuis 1-2 ans, les bonbonnes de plus grand volume</p> <p>Principaux effets recherchés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - désinhibition, euphorie, hilarité - distorsion des perceptions visuelles et auditives <p>Parfois associé à d'autres psychoactifs</p>
<p>Réglémenté : statut de médicament, liste 1 des substances vénéneuses</p>	<p>Avant juin 2021 : vente libre</p> <p>Réglémenté depuis, avec réglementation encore en cours d'évolution</p>	

LOIREADD – Rencontre thématique

5

Contexte

Le proto

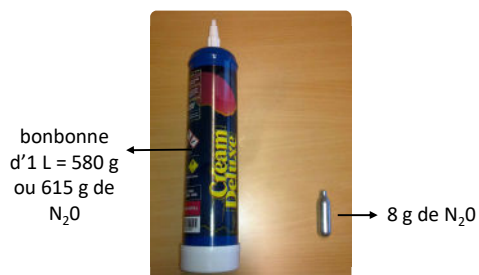
Toxicologie

Prise en soins

Vignette clinique

○ Protoxyde d'azote non médical : cartouches versus bonbonnes

- **usage légitime** : domestique ; additif alimentaire E 942 (gaz propulseur aérosols)
 - mentions « *NOT FOR MEDICAL USE* » et « *FOOD GRADE* » etc... sur les bonbonnes
- **usage détourné** : à visée récréative (« gaz hilarant ») avec potentiel de dépendance
 - facilement accessibles (notamment commande via internet, via réseaux sociaux)
 - présentation sous conditionnement de grand volume : bonbonne, tank



bonbonne de 3,3 L (ou tank)



LOIREADD – Rencontre thématique

6

○ Le protoxyde d'azote : comment ça marche ?

- Pharmacodynamie : analgésie, anesthésie et anxiolyse, via action sur la neurotransmission
 - opioïde (récepteurs μ)
 - adrénérique (voies inhibitrices descendantes)
 - glutamatergique (anti-NMDA) et GABAergique (via site de liaison des BZD)
 - dopaminergique (libération accrue)

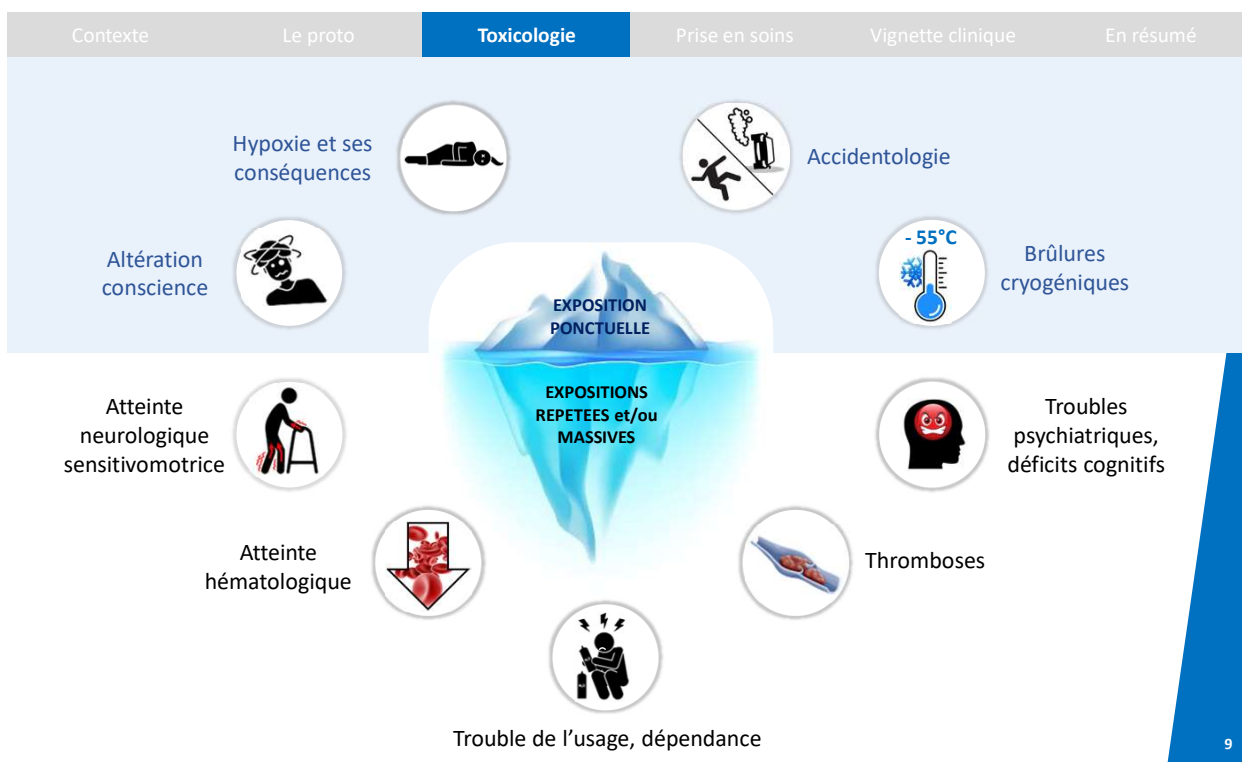
- action délétère sur la vitamine B12 : **inactivation irréversible** ▶

- Pharmacocinétique
 - voie respiratoire, bonne absorption alvéolaire,
 - pas métabolisé et rapidement éliminé (sous forme inchangée) par voie respiratoire, dès lors que l'exposition cesse
 - durée d'action très courte : quelques minutes seulement

○ Le protoxyde d'azote : ça se dose ?

- toxicologie de routine : N_2O non recherché, non dosé en tant que tel
 - toxicologie médico-légale (techniques pointues, conditions de prélèvement particulières) : peut être mis en évidence dans le sang / l'urine

- exploration biologique d'une exposition prolongée/chronique au protoxyde d'azote
 - **dosage sanguin de vitamine B12**
 - pas toujours informatif (initialement déficit purement fonctionnel)
 - généralement diminué / parfois dans la normale basse ou même normal => diagnostic non exclu pour autant !
 - permet de s'assurer de l'absence de carence sous-jacente (déficit d'apport, malabsorption...) si suspicion d'usage détourné de N_2O
 - **élévation de l'homocystéine (HCy) sanguine**
 - marqueur sensible d'une anomalie de la vitamine B12
 - peut également s'expliquer par d'autres anomalies (carence en B6 ou B9, insuffisance rénale...)
 - dosage facilement accessible
 - **élévation de l'acide méthylmalonique (AMM) sanguin**
 - marqueur sensible et plus spécifique d'une anomalie de la vitamine B12
 - nécessite une technique particulière avec délai de rendu de résultat plus long



9

Contexte	Le proto	Toxicologie	Prise en soins	Vignette clinique	En résumé
----------	----------	-------------	----------------	-------------------	-----------

○ Principaux risques en cas d'exposition ponctuelle (seuil inconnu)



Altération de la conscience

- en lien avec les effets indésirables connus du N₂O et avec l'hypoxie engendrée (gaz pur)
- effets relativement brefs et rapidement résolutifs après arrêt de l'exposition



Hypoxie et ses conséquences

- influencée par les modalités de consommation
- majoration des troubles de conscience (perte de connaissance), convulsions, arrêt cardiaque dans les cas les plus graves



Accidentologie

- chutes & risque de traumatismes sévères
- risque d'AVP si conduite d'un engin motorisé



Brûlures cryogéniques

- localisations typiques : doigts/mains ; faces internes du haut des 2 cuisses
- atteintes parfois sévères (2^{ème} degré profond voire 3^{ème} degré) & greffe de peau
- attention : dangereux si cela concerne l'oropharynx (obstruction voies aériennes)



○ Principaux risques en cas d'expositions répétées et/ou massives (seuil inconnu)



Atteinte neurologique sensitivomotrice

- décrite en contexte iatrogène & en lien avec la carence en vitamine B12 fonctionnelle
 - possible atteinte axonale via mécanisme toxique direct ?
- atteinte centrale (sclérose combinée moelle) et périphérique (neuropathies) : démyélinisation
 - **apparition (sub) aiguë de paresthésies** en gants et en chaussettes, **hypoesthésie**, sensation de **faiblesse musculaire** et **maladresse** dans les gestes courants
 - **évolution centripète** vers une ataxie proprioceptive, perte de la sensibilité profonde et troubles sévères de la marche, pouvant mimer un syndrome de Guillain-Barré
 - possibles troubles vésico-sphinctériens et/ou érectiles
- anomalies objectivables : IRM médullaire cervicale et ENMG
- risque de séquelles persistantes selon la sévérité de l'atteinte, préjudice fonctionnel important



Atteinte hématologique

- décrite en contexte iatrogène & en lien avec la carence en vitamine B12 fonctionnelle
- classiquement anémie mégaloblastique ; parfois atteinte des autres lignées (pancytopénie)
- pas systématiquement associée à l'atteinte neurologique
- jusqu'à plusieurs jours/semaines avant normalisation après prise en charge adaptée

LOIREADD – Rencontre thématique

11

○ Principaux risques en cas d'expositions répétées et/ou massives (seuil inconnu)



Trouble de l'usage et dépendance

- favorisés par la pharmacocinétique du N₂O (répétition des prises)
- facilités par les nouveaux conditionnements grand volume (bonbonnes & tanks)
- perte de contrôle, craving, tolérance pharmacologique, rechutes etc...



Thromboses veineuse et/ou artérielles

- en lien avec une hyperhomocystéinémie parfois majeure en cas d'usage détourné régulier
 - thromboses veineuse MI, embolie pulmonaire, thrombose veineuse cérébrale, AVC...
- plusieurs cas décrits dans la littérature : N₂O considéré comme facteur de risque supplémentaire



Troubles psychiatriques et déficits cognitifs ?

- tableaux psychotiques d'installation brutale
 - parfois sans autre complication décrite
 - carence en vitamine B12 et/ou action glutamatergique et/ou atteinte oxydative ?
- difficultés de concentration, troubles de la mémoire immédiate rapportés par patients

LOIREADD – Rencontre thématique

12

○ Comment gérer ?

- **Pluridisciplinarité** : urgentiste/généraliste, neurologue, addictologue, versant psychosocial...
 - bilan diagnostic en neurologie (IRM, ENMG, biologie)
- **Arrêt complet et définitif de l'exposition au N₂O opératif !**
 - une évaluation addictologique est indispensable, avec un accompagnement à long terme si besoin
- **Supplémentation en vitamine B12** dès que possible
 - normalisation des paramètres biologiques Hcy et AMM en plusieurs jours
 - anomalies hémato et neurologiques plus longues à régresser
 - préférentiellement par voie injectable (voie im) avec parfois relais per os
 - posologie et durée à adapter au cas (et à la compliance du (de la) patient(e))
 - et l'automédication "en préventif" ? fausse-bonne idée
 - d'autant plus inutile que la consommation de N₂O perdure (poursuite de l'oxydation irréversible du cobalt...)
 - risque d'induire l'équipe médicale en erreur devant des taux de vitamine B12 normaux/élevés
 - risque de retard de diagnostic et de retard de prise en soins adaptée
- **Rééducation neurologique fonctionnelle** souvent nécessaire

○ A propos d'un cas

- Homme âgé de 20 ans, sans ATCD médicaux somatiques ni psychiatriques notables
 - aucun traitement en cours
 - toxiques rapportés : cigarette électronique et chicha (tabac)
- Hospitalisé 8 jours pour bilaner des troubles de la sensibilité évoluant depuis 1-2 mois
 - bilatéraux, d'abord pieds puis rapidement ascendants pour dépasser les genoux (fourmillements et sensation de « peau cartonnée »)
 - depuis 2 semaines : troubles de la marche & déficit au niveau des 2 mains + douleur neuropathique des pieds
 - dit prendre du protoxyde d'azote depuis 6 mois : 10 bonbonnes avec ses amis tous les week-ends, avec quantité estimée à 20-30 ballons ; consommation stoppée au moment de l'hospitalisation
- Examen clinique neurologique
 - hypoesthésie, anomalie perception vibratoire des 2 MI, déficit sensibilité thermoalgique des 2 pieds
 - déficit moteur distal et modéré des 4 membres, hypo voire aréflexie, marche déficitaire
 - pas de trouble érectile ni vésicosphinctérien, mais insensibilité au passage des selles
- Biologie et investigations
 - vitamine B12 normale (basse)
 - élévation homocystéine à 90 µmol/L (N<15) et élévation acide méthylmalonique à 6 µmol/L (N<0,5)
 - reste du bilan sans anomalie (sérologies, auto-immunité, LCR...)

○ A propos d'un cas

- IRM médullaire : aspect compatible avec une sclérose combinée de la moelle au niveau cervical
- ENMG confirme l'atteinte également périphérique
- Prise en soins initiale
 - supplémentation en vitamine B12 par voie im instaurée pendant l'hospitalisation (1 mois), relais per os à prévoir ensuite (1 mois) et début de rééducation
 - refus de rééducation en structure spécialisée mais OK pour kinésithérapie en ville
- Suivi après 2 mois
 - amélioration initiale, mais récurrence des douleurs amenant à reprendre la supplémentation par voie im
 - persistance d'une plainte fonctionnelle avec troubles de l'équilibre, gêne à la marche (quelques chutes) et steppage + manque de force et de précision dans les mains
 - proposition de rééducation ++ en HDJ
 - contre-indication à la conduite automobile

○ Soignants : points d'attention à connaître

- **Penser aussi au N₂O devant atteinte sensitivomotrice ascendante** chez sujet jeune, a fortiori si pas d'ATCD ni terrain particulier
 - y compris devant tableau débutant (paresthésies) => instaurer rapidement une prise en soin globale et adaptée pour limiter le risque d'atteinte sévère
 - y penser aussi devant brûlure bilatérale & symétrique, face interne haut des cuisses...
- **Quelques éléments paracliniques**
 - **IRM** cervicale/médullaire, **ENMG** et **NFS** à la recherche d'anomalies hématologiques
 - **dosage vit. B12 sanguine** : abaissé ou parfois norme basse/dans norme, attention au piège...
 - si B12 normale => **dosage homocystéine sanguine** : élevé, **marqueur sensible**
 - si B12 normale => **dosage acide méthylmalonique sanguin** : élevé, **marqueur sensible & spécifique**
- Rechercher **condition préexistante** à une **carence** en vitamine B12
 - insuffisance apport alimentaire (dénutrition, régime particulier), défaut d'absorption (maladie de Biermer, chirurgie bariatrique...) ...
- **Avis voire accompagnement addictologique nécessaire**

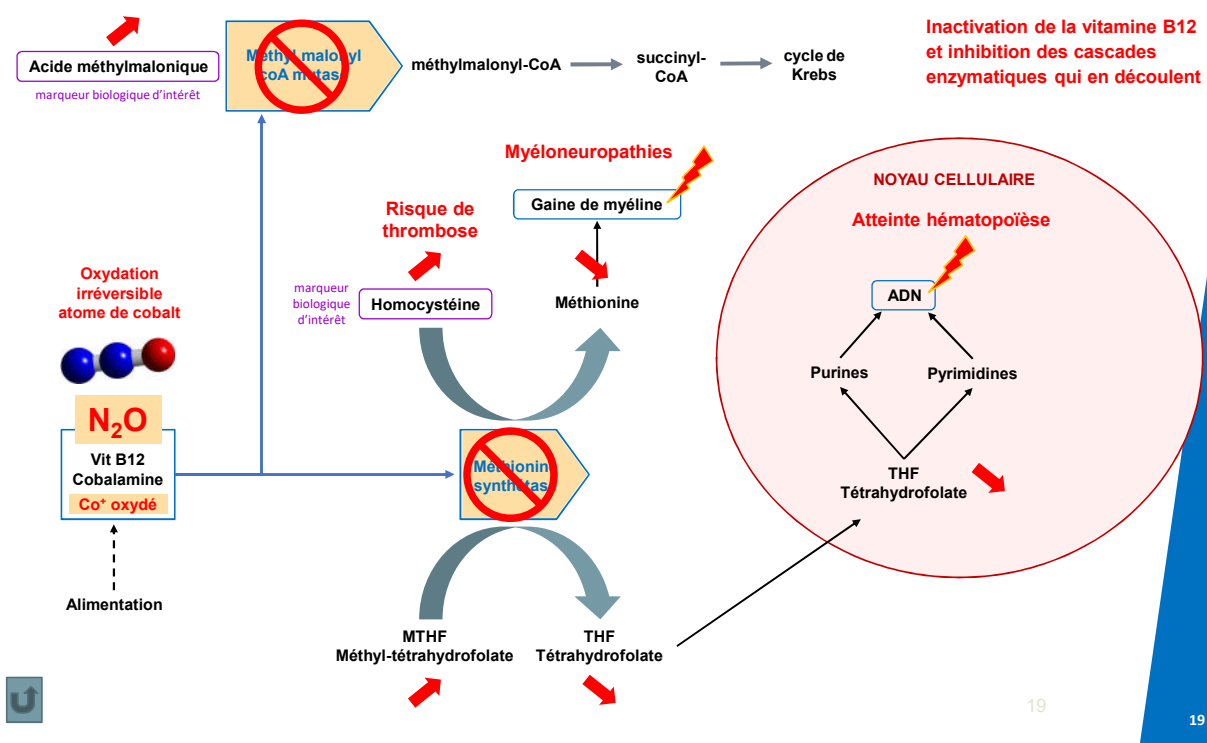
○ Usagers : risques sous-estimés voire méconnus

- **Informé, sensibiliser** : stop à la banalisation de ce gaz et de son usage détourné
 - flyer à destination des jeunes consommateurs/trices en cours de réalisation avec le centre antipoison
- **Arrêt de consommation indispensable**
- **Consultation médicale sans tarder** pour confirmer le diagnostic et entamer une prise en soins adaptée le plus tôt possible
- **Avis voire soutien addicto** pour aider au sevrage et prévenir les rechutes

○ Pour aller plus loin

- <https://ansm.sante.fr/actualites/protoxyde-dazote-des-intoxications-en-hausse>
 - derniers rapports des centres d'Addictovigilance et des centres Antipoison
- Deheul S et al, Revue Francophone des Laboratoires 2021;535:48-53
- Blin J et al, La Presse Médicale Formation 2021;2(6):567-573
- Defurne A et al, Annals of burns and fire disasters 2021;34(4):319-322
- Addict'o'news n°4 (pour le moment...)





19

19