

# Diagnostic et prise en charge des effets toxiques du protoxyde d'azote utilisé à des fins récréatives

Cyrille De Halleux MD, David N. Juurlink MD PhD

■ Citation : *CMAJ* 2023 August 21;195:E1075-81. doi : 10.1503/cmaj.230196-f

Voir la version anglaise de l'article ici : [www.cmaj.ca/lookup/doi/10.1503/cmaj.230196](http://www.cmaj.ca/lookup/doi/10.1503/cmaj.230196)

Le protoxyde d'azote (N<sub>2</sub>O) est devenu une drogue à usage récréatif de plus en plus populaire, mais dangereuse. Plus connu sous le nom de « gaz hilarant », il a d'abord été utilisé à des fins thérapeutiques en 1844 en chirurgie dentaire<sup>1</sup>. Même s'il s'agit d'un anesthésique faible, il est encore utilisé de nos jours, notamment en pédiatrie et en médecine dentaire<sup>2</sup>. Son utilisation à des fins récréatives est désormais reconnue comme un problème croissant dans de nombreuses régions, dont l'Australie<sup>3-5</sup> et plusieurs pays d'Europe<sup>6</sup>, plus particulièrement au Royaume-Uni<sup>7</sup>. La prévalence exacte de l'utilisation du protoxyde d'azote à des fins récréatives au Canada est inconnue. Toutefois, selon le Rapport mondial sur les drogues 2021, ce sont 10 % de toutes les personnes répondantes et 15 % des personnes répondantes canadiennes qui ont déclaré avoir utilisé du protoxyde d'azote au cours de l'année écoulée<sup>8</sup>. Ce sondage en ligne donne un aperçu de la façon dont cette drogue est consommée, mais les personnes répondantes ne sont pas représentatives de la population générale. Même si aucune agence canadienne n'est chargée d'observer cette utilisation du protoxyde d'azote, il y a des signes d'une utilisation substantielle à Toronto et à Montréal<sup>9,10</sup>. Il est facile de se procurer du protoxyde d'azote en grande quantité sur Internet, ainsi que le matériel pour le consommer. La livraison est rapide vers les grandes villes<sup>11</sup>. La popularité de cette drogue est en partie due à son faible coût, à sa facilité d'accès et à la perception de son innocuité par rapport à d'autres drogues<sup>12,13</sup>.

L'utilisation d'une quantité importante de protoxyde d'azote dans un court délai peut, quoique rarement, entraîner la mort par asphyxie<sup>14,15</sup>, mais une utilisation ponctuelle, de courte durée, occasionne peu de complications graves<sup>16</sup>. En revanche, son inhalation régulière peut avoir des effets neurologiques importants, voire dévastateurs. Nous abordons ici l'utilisation du protoxyde d'azote à des fins récréatives, la toxicité, les modes d'utilisation, la physiopathologie, le tableau clinique, le diagnostic et la prise en charge. Nous nous inspirons de données provenant de rapports et de séries de cas, de rapports d'enquêtes et d'études mécanistes sur l'utilisation du protoxyde d'azote et ses complications (encadré 1).

## Points clés

- L'utilisation du protoxyde d'azote à des fins récréatives est un problème croissant dans plusieurs régions, y compris au Canada.
- Même si une utilisation isolée, à court terme, entraîne rarement de graves complications, une utilisation prolongée peut engendrer une neurotoxicité qui souvent reste en partie irréversible; des cas de myélopathie cervicale, de neuropathie périphérique et d'encéphalopathie ont été décrits.
- La physiopathologie des effets toxiques du protoxyde d'azote résulte d'un déficit en vitamine B<sub>12</sub>.
- Des taux élevés d'homocystéine et d'acide méthylmalonique sont des marqueurs biochimiques diagnostiques potentiels, et l'imagerie par résonance magnétique et les examens de conduction nerveuse permettent de mieux cerner le tableau clinique.
- L'arrêt du protoxyde d'azote est la pierre angulaire du traitement; on recommande des suppléments de vitamine B<sub>12</sub> et de méthionine.

## Encadré 1 : Données probantes employées dans la présente revue

Nous avons interrogé le réseau PubMed de 1956 à 2022 pour recenser les rapports et séries de cas, les enquêtes et les études mécanistes sur l'utilisation du protoxyde d'azote et ses complications. Nous avons complété cette interrogation par un survol des bibliographies des articles retenus et la lecture d'un ouvrage de toxicologie (*Goldfrank's Toxicologic Emergencies*<sup>16</sup>) afin de trouver les articles pertinents concernant la physiopathologie, le diagnostic et le traitement des complications liées au protoxyde d'azote.

## Quels en sont les modes d'utilisation à des fins récréatives?

La plupart des gens qui utilisent du protoxyde d'azote à des fins récréatives se le procurent sous forme de cartouches de gaz comprimé utilisées dans la préparation de la crème fouettée. Parfois appelées « whippits », ces cartouches sont vendues en magasin ou en

ligne, souvent pour moins de 1\$ la cartouche de 8 g. Son faible coût et sa grande accessibilité expliquent en partie qu'il soit le produit par inhalation le plus souvent utilisé par les adultes. Le pic d'utilisation des produits par inhalation s'observe généralement chez les adolescents d'environ 13 ou 14 ans<sup>17</sup>, qui utilisent souvent à cette fin des surligneurs renfermant des solvants; pour sa part, le pic d'utilisation du protoxyde d'azote s'observe chez les jeunes adultes<sup>18</sup>.

Au moyen d'un distributeur de crème fouettée ou d'un simple dispositif appelé « cracker », les personnes utilisatrices transfèrent des aliquotes de gaz dans un ballon qui est ensuite utilisé pour inhaler la drogue (figure 1)<sup>19</sup>. L'inhalation se fait parfois directement à partir des cartouches ou des crackers, même si cela peut provoquer un traumatisme thermique buccal ou cutané en raison du phénomène endothermique d'expansion du gaz comprimé<sup>20,21</sup>. Plus rarement, un masque facial relié à la source de protoxyde d'azote ou un sac placé sur la tête sont utilisés, ce qui comporte un risque élevé d'asphyxie et est, en fait, la première cause de décès lié au protoxyde d'azote<sup>6,22</sup>.

Les effets de l'inhalation sont l'euphorie, l'analgésie et la déshinhibition<sup>13,19,23</sup>. Or, ces effets ne durent que quelques minutes et l'utilisation à répétition est fréquente pour les maintenir. Contrairement à l'utilisation thérapeutique, qui prévoit le mélange du protoxyde d'azote avec de l'oxygène dans un environnement contrôlé<sup>24</sup>, l'utilisation du protoxyde d'azote pur à des fins récréatives comporte un risque d'hypoxie alvéolaire quand les gens veulent obtenir et maintenir les concentrations euphorisantes désirées<sup>16,25</sup>. Une consommation régulière suppose en général l'utilisation de douzaines de cartouches par jour<sup>19</sup>; certains rapports de cas font état d'une utilisation de plus de 500 cartouches par jour<sup>26,27</sup>.

### Quelle est la physiopathologie des effets toxiques du protoxyde d'azote?

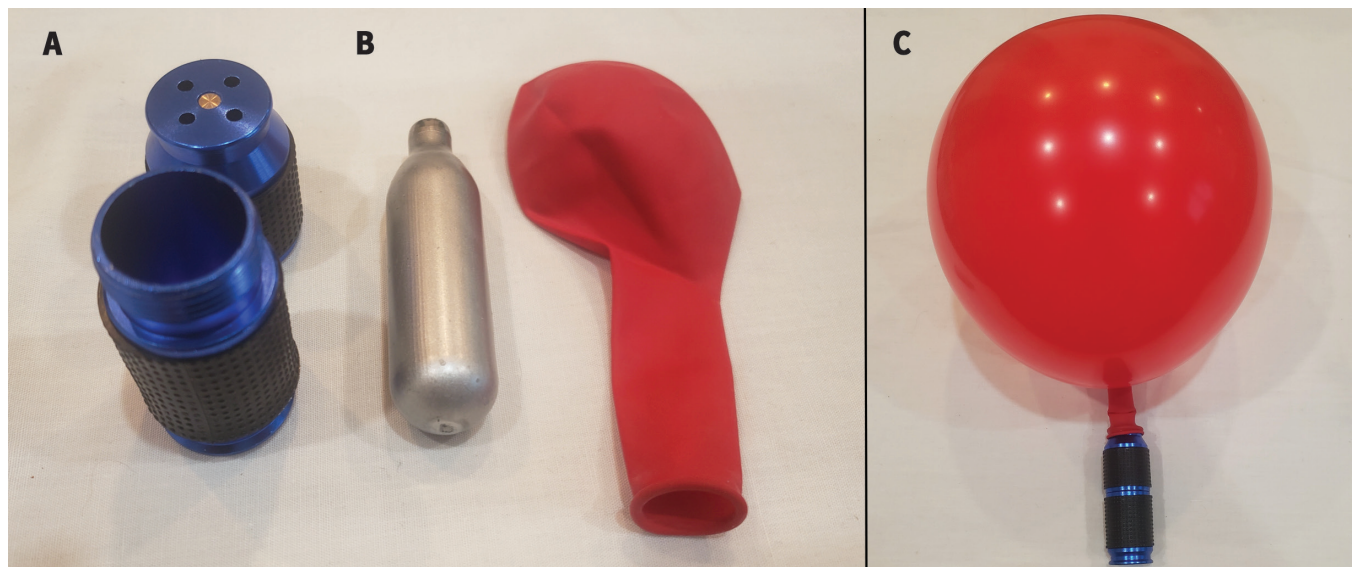
Les effets toxiques du protoxyde d'azote découlent principalement d'un déficit en vitamine B<sub>12</sub> (cobalamine) et sont donc principalement de nature neurologique et hématologique. La vitamine B<sub>12</sub>

fonctionne comme coenzyme de 2 importantes enzymes : la méthionine synthase (MS) et la méthylmalonyl-CoA mutase (MCM).

Normalement, la méthionine synthase convertit l'homocystéine en méthionine et le 5 méthyltétrahydrofolate en tétrahydrofolate. Ces 2 processus sont couplés et reposent sur le transfert d'un groupe méthyle par la vitamine B<sub>12</sub> (sous forme de méthylcobalamine; figure 2). Le protoxyde d'azote inactive la méthylcobalamine en oxydant son atome cobalt, ce qui inhibe efficacement la méthionine synthase. Cela empêche la production de méthionine et de tétrahydrofolate, qui jouent des rôles clés dans la synthèse de la myéline, des purines et des pyrimidines (figure 2). La neurotoxicité induite par le protoxyde d'azote est principalement due à une synthèse imparfaite de la myéline, tandis que l'anémie mégalo-blastique et ses autres effets hématologiques témoignent du renouvellement naturellement élevé des cellules sanguines, un processus dépendant de l'ADN qui se trouve retardé par l'indisponibilité des purines et des pyrimidines en quantité suffisante<sup>24,28,29</sup>.

Une utilisation prolongée du protoxyde d'azote inhibe aussi la MCM. Dans les mitochondries, la MCM catalyse la conversion de méthylmalonyl-CoA en succinyl-CoA, qui intègre ensuite le cycle de Krebs. L'activité de la MCM requiert la coenzyme adénosylcobalamine (AdoCbl), une forme de vitamine B<sub>12</sub> différente de celle qui est oxydée par le protoxyde d'azote. Le mécanisme exact de l'inhibition de la MCM par le protoxyde d'azote reste à élucider, mais pourrait résulter du fait que la méthylcobalamine oxydée est plus facilement excrétée, ce qui réduit les réserves globales de vitamine B<sub>12</sub> et d'AdoCbl mitochondrial et, par conséquent, ralentit l'activité de la MCM dans les cellules nerveuses<sup>30,31</sup>. L'accumulation d'acide méthylmalonique qui en résulte peut servir de marqueur diagnostique sensible, mais on ignore dans quelle mesure l'inhibition de la MCM contribue aux manifestations cliniques du déficit en vitamine B<sub>12</sub>.

Parmi les autres hypothèses avancées pour expliquer la neurotoxicité du protoxyde d'azote, mentionnons l'antagonisme du N-méthyl-D-aspartate (NMDA)<sup>32,33</sup>, le dérèglement des cytokines



**Figure 1 :** Dispositif pour l'utilisation du protoxyde d'azote à des fins récréatives. La cartouche de protoxyde d'azote (B) est placée dans un « cracker » (A), qui perce la cartouche et permet de libérer le gaz dans le ballon (C).

et des facteurs de croissance qui régissent l'intégrité de la myéline<sup>34</sup> et l'hypoxie causée par une utilisation prolongée de grandes quantités de protoxyde d'azote<sup>35-37</sup>.

## Quelles sont les conséquences d'une utilisation prolongée du protoxyde d'azote?

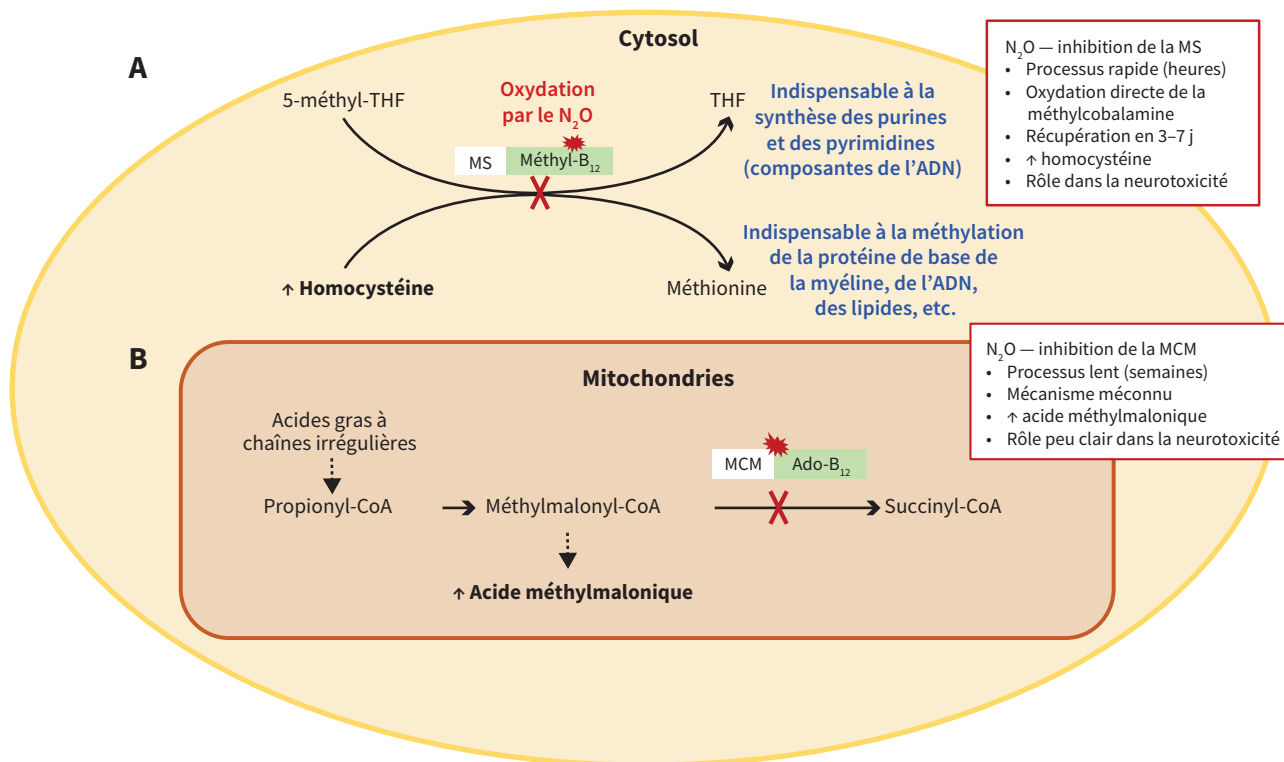
Les complications à court et à long terme de l'utilisation de protoxyde d'azote à des fins récréatives sont résumées au tableau 1.

## Manifestations neurologiques

Les manifestations neurologiques sont les principales conséquences de l'exposition au protoxyde d'azote; 3 tableaux cliniques sont bien décrits<sup>22,28,38-40</sup>. Le tableau le plus souvent rapporté est la myélopathie, généralement sous la forme d'une dégénérescence combinée subaiguë de la moelle épinière cervicale. Vient ensuite la neuropathie sensorimotrice périphérique qui affecte surtout les nerfs moteurs<sup>41</sup>. Le troisième tableau est une encéphalopathie, qui semble moins fréquente et passe plus

souvent inaperçue, car dans bien des cas, elle occasionne des symptômes psychiatriques nouveaux.

La distinction entre la myélopathie et la neuropathie périphérique pose parfois un défi et les gens qui présentent une neurotoxicité liée au protoxyde d'azote manifestent souvent les deux. On observe alors fréquemment une paresthésie et une faiblesse bilatérales et des troubles de la marche. Les membres inférieurs ont tendance à être plus gravement affectés, et on observe une atteinte isolée des membres inférieurs chez jusqu'à 33% des personnes<sup>39</sup>. Les signes physiques fréquents incluent une réduction de la force et de la sensibilité; les sensations douloureuses et thermiques sont plus souvent perturbées que les sensations de vibration et la proprioception, même si les 2 types d'anomalies s'observent fréquemment<sup>41</sup>. L'hypo- ou l'hyper-réflexie peuvent être présentes, selon que les nerfs périphériques ou la moelle épinière sont plus ou moins touchés<sup>39</sup>. Des symptômes de vessie neurogène, comme la rétention ou l'incontinence urinaires, affectent une minorité de personnes. D'autres caractéristiques potentielles incluent l'ataxie et les signes de Romberg, de Lhermitte et de Babinski<sup>22,38,39</sup>.



**Figure 2 :** Interaction entre protoxyde d'azote (N<sub>2</sub>O) et fonctions métaboliques de la vitamine B<sub>12</sub>. (A) La méthionine synthase (MS) convertit l'homocystéine en méthionine et le 5-méthyltétrahydrofolate (méthyl-THF) en tétrahydrofolate (THF). La méthylcobalamine (forme méthyle de la vitamine B<sub>12</sub>) est une coenzyme essentielle à ce processus. Le protoxyde d'azote oxyde rapidement et irréversiblement l'atome de cobalt de la méthylcobalamine, la rendant inactive. L'inhibition de la MS qui en résulte nuit à l'activité du folate et à la synthèse de la méthionine qui sont essentielles à la production de l'ADN et à l'intégrité de la myéline. Elle entraîne aussi une augmentation de l'homocystéine. L'inhibition de la méthionine synthase est pour une bonne part à la base de la neurotoxicité causée par le N<sub>2</sub>O. (B) La méthylmalonyl-CoA mutase convertit la méthylmalonyl-CoA en succinyl-CoA, qui intègre ensuite le cycle de Krebs. L'adénosylcobalamine (ado-B<sub>12</sub>; forme adénosyle de la vitamine B<sub>12</sub>) est un cofacteur de la méthylmalonyl-coenzyme A mutase (MCM). L'utilisation prolongée du N<sub>2</sub>O nuit à l'activité de la MCM par le biais de mécanismes encore méconnus. Cela accroît la concentration d'acide méthylmalonique qui peut servir de biomarqueur en présence de neurotoxicité due au N<sub>2</sub>O. Remarque : boîtes blanches = enzymes, boîtes vertes = coenzymes de la vitamine B<sub>12</sub>, cercles rouges = inhibition de l'activité enzymatique, « X » rouges = interruption de la voie métabolique.

**Tableau 1 : Complications de l'utilisation du protoxyde d'azote à des fins récréatives**

Type de complications	Effets cliniques
Exposition de courte durée	Troubles cognitifs Hypoxémie Décès par asphyxie (rare) Traumatisme thermique : p. ex., bouche, mains
Exposition prolongée	Neuropathie périphérique <ul style="list-style-type: none"> <li>Paresthésie et faiblesse bilatérales, troubles de la marche, hyporéflexie</li> </ul> Myélopathie (dégénérescence combinée subaiguë) <ul style="list-style-type: none"> <li>Engourdissements bilatéraux, faiblesse, troubles de la marche, hyperréflexie, rétention ou incontinence urinaires</li> </ul> Encéphalopathie (rare) <ul style="list-style-type: none"> <li>Troubles comportementaux, paranoïa, délire, hallucinations et autres symptômes psychiatriques</li> </ul> Anémie Hyperpigmentation cutanée (rare) Thrombose (rare)

Les symptômes neurologiques apparaissent souvent de façon aiguë ou subaiguë après des semaines, voire des mois d'exposition au protoxyde d'azote<sup>28</sup>. Plus rarement, des personnes consultent après une anesthésie liée au protoxyde d'azote, les symptômes apparaissant graduellement au cours des semaines suivantes, et faisant penser au tableau qui s'observe chez les utilisateurs et utilisatrices de longue date<sup>38,42</sup>. Ces malades ont tendance à être plus âgés et à avoir diverses réserves accessoires de vitamine B<sub>12</sub> au départ, ce qui les rend plus sensibles aux effets du protoxyde d'azote<sup>43-45</sup>. Dans une minorité de cas, l'encéphalopathie s'observe avec d'autres symptômes tels que paranoïa, hallucinations, délire et modifications du comportement<sup>22,38,40,46</sup>.

### Lien dose-toxicité

On sera peu surpris de constater que les complications neurologiques sont plus fréquentes après de multiples expositions. Un sondage auprès de 16 124 utilisateurs et utilisatrices de protoxyde d'azote à des fins récréatives a montré un lien étroit entre le niveau d'exposition et la présence de symptômes neurologiques<sup>47</sup>. Parmi 76 utilisatrices et utilisateurs réguliers manifestant des symptômes neurologiques, la durée médiane de l'utilisation était de 8 mois, et l'exposition médiane était de 25 cartouches par jour (éventail interquartile 8-85)<sup>38</sup>. Toutefois, des facteurs propres aux individus, comme le taux de vitamine B<sub>12</sub> au départ, influent sur le risque de symptômes neurologiques et leur progression au fil du temps<sup>38,48,49</sup>. Même si on n'a établi aucun seuil inférieur d'exposition sécuritaire, les complications semblent extrêmement rares après une brève utilisation. Une récente revue systématique n'a fait état que de 39 cas de neurotoxicité après une anesthésie au protoxyde d'azote<sup>50,51</sup>.

### Autres manifestations

Étant donné que le protoxyde d'azote rend la vitamine B<sub>12</sub> non fonctionnelle, il peut aussi causer des anomalies hémato-logiques semblables à celles que cause l'anémie pernicieuse. L'inhalation de protoxyde d'azote à 50 % pendant 1 heure peut provoquer des anomalies mégalo-blastiques à la biopsie médul-laire chez les personnes qui y sont sensibles, des caractéris-tiques similaires apparaissant après 12 heures d'exposition chez les personnes ayant des réserves normales de vitamine B<sub>12</sub><sup>16,52</sup>. L'anémie macrocytaire se manifeste chez 35 %-50 % des utili-sateurs et utilisatrices à long terme<sup>38,39</sup>, tandis que d'autres car-actéristiques du déficit en vitamine B<sub>12</sub>, comme la leucopénie, l'hypersegmentation des neutrophiles et la thrombocytopenie semblent moins fréquentes<sup>52-55</sup>.

On observe aussi des cas d'hyperpigmentation cutanée<sup>56</sup>, généralement à la face dorsale des doigts et des orteils, accom-pagnée de lésions maculopapulaires au torse<sup>57</sup>. Dans une série de 66 malades manifestant des symptômes neurologiques liés au protoxyde d'azote, des manifestations dermatologiques n'ont été observées que chez 4 personnes<sup>58</sup>.

Étant donné qu'un dérèglement de la méthionine synthase entraîne une hausse de l'homocystéine (figure 2), un facteur de risque connu de maladie vasculaire, il existe un risque théorique d'incidents thrombotiques artériels et veineux asso-cié à l'inhalation de protoxyde d'azote<sup>59,60</sup>. Aucun effet de ce genre n'a été signalé lors du plus volumineux essai randomisé et contrôlé sur l'utilisation du protoxyde d'azote comme anes-thésique<sup>51</sup>, mais on ne peut probablement pas extrapoler cette observation aux utilisateurs et utilisatrices de longue date. Une récente revue systématique a relevé 14 signalements de thromboembolie artérielle ou veineuse chez de jeunes per-sonnes ayant utilisé du protoxyde d'azote pendant une période prolongée et ne présentant aucun autre facteur de ris-que thromboembolique clair<sup>61</sup>. La plupart de ces malades avaient aussi une hyperhomocystéinémie.

### Quelle est l'approche diagnostique?

L'intoxication au protoxyde d'azote doit faire partie du diag-nostic différentiel chez tous les personnes qui ont des signes et symptômes de neuropathie périphérique, de myélopathie ou d'encéphalopathie, particulièrement chez les personnes jeunes. Des antécédents d'exposition au protoxyde d'azote et son utilisation en grande quantité en particulier, sont nécessaires pour appuyer le diagnostic, ce qui rappelle l'importance d'une rigoureuse anamnèse concernant l'utilisation de drogues et autres substances. En présence de caractéristiques cliniques pertinentes et d'antécédents d'exposition importante au protoxyde d'azote, une analyse biochimique visant à dépister un déficit en vitamine B<sub>12</sub> (homocystéine, acide méthylmalonique) permet de con-firmer le diagnostic, comme on le voit au tableau 2. Toute anomalie neurologique doit faire l'objet d'une caractérisa-tion plus précise au moyen d'une épreuve d'imagerie par résonance magnétique (IRM) et d'examen de la conduction nerveuse<sup>28,38,50</sup>.

**Tableau 2 : Épreuves diagnostiques pour les effets toxiques présumés du protoxyde d'azote**

Type d'analyse	Observation
Vitamine B <sub>12</sub>	Taux bas (50 %–75 %) ou normal (25 %–50 %) en présence de symptômes neurologiques
Homocystéine	Accrue
Acide méthylmalonique	Accrue
IRM de la colonne vertébrale	En présence de myélopathie : hypersignaux en T <sub>2</sub> , souvent au niveau C3–C4 avec extension caudale dans les cas graves
Examens de conduction nerveuse	Anormaux dans presque tous les cas symptomatiques <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dégénérescence axonale avec ou sans démyélinisation (fréquente)</li> <li>• Démyélinisation isolée sans dégénérescence axonale (rare)</li> </ul>
Remarque : IRM = imagerie par résonance magnétique.	

### Analyses biochimiques

Un taux faible de vitamine B<sub>12</sub> s'observe chez 54 %–72 % des personnes qui ont des complications neurologiques à la suite d'une exposition au protoxyde d'azote<sup>22,38,39</sup> et est fort probable chez ceux qui ont des symptômes après des expositions plus brèves, ce qui témoigne probablement d'une plus grande sensibilité<sup>38</sup>. Chez les utilisateurs et utilisatrices de longue date, un taux faible de vitamine B<sub>12</sub> peut être un signe d'élimination rapide<sup>31,34</sup>. L'homocystéine et l'acide méthylmalonique s'accumulent par suite d'un ralentissement de l'activité enzymatique (figure 2) et au moins 1 des 2 est élevé chez plus de 90 % des personnes<sup>38,62,63</sup>. Ces marqueurs sont donc plus sensibles que les taux de vitamine B<sub>12</sub> qui restent normaux chez une proportion substantielle d'utilisateurs et d'utilisatrices, malgré la neurotoxicité. Certaines personnes peuvent prendre des suppléments de vitamine B<sub>12</sub> pour tenter de prévenir la neurotoxicité, ce qui risque de fausser les résultats du dosage des biomarqueurs et rassurer à tort les médecins, sans prévenir entièrement les complications neurologiques du protoxyde d'azote<sup>64–66</sup>.

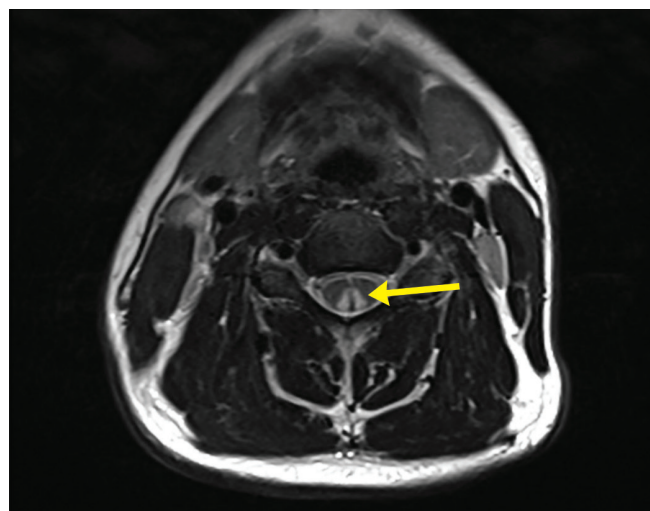
### Imagerie

L'IRM de la colonne vertébrale est la modalité à privilégier pour identifier la myélopathie; elle révèle des hypersignaux en T<sub>2</sub> chez jusqu'à 66 % des personnes qui ont des symptômes neurologiques<sup>38,39</sup>. Un trait caractéristique de la dégénérescence combinée subaiguë de la moelle épinière est un signe en « V » inversé correspondant à des zones médullaires d'hypersignaux bilatéraux et symétriques en T<sub>2</sub> (figure 3). Cela s'observe surtout au niveau de la colonne cervicale, mais parfois aussi au niveau de la colonne thoracique, dans les cas graves<sup>38,39</sup>.

Même si l'IRM du cerveau est souvent normale, la matière blanche est parfois altérée chez les personnes qui ont des symptômes neuropsychiatriques et l'atteinte implique en général les lobes frontaux<sup>67,68</sup>. Dans une série de 110 cas de symptômes associés au protoxyde d'azote à usage récréatif, une démyélinisation au niveau du lobe frontal était présente chez 3 malades sur 11 soumis à une IRM cérébrale<sup>39</sup>.

### Examens de conduction nerveuse

Les examens de conduction nerveuse sont anormaux chez la plupart des personnes symptomatiques<sup>22,28,39</sup>. Les anomalies



**Figure 3 :** Signe en « V » inversé qui indique une dégénérescence combinée subaiguë. Cliché axial en T<sub>2</sub> de la moelle épinière dans un cas d'utilisation prolongée du protoxyde d'azote à des fins récréatives. Hypersignaux bilatéraux symétriques dans la portion postérieure (flèche jaune). Cas, courtoisie de Jay Gajera, Radiopaedia.org, rID : 83938.

les plus fréquentes sont la dégénérescence axonale, avec ou sans démyélinisation, et une démyélinisation isolée est présente chez une minorité de personnes. Comparativement aux personnes qui ont un déficit quantitatif en vitamine B<sub>12</sub> non causé par le protoxyde d'azote, qui sont davantage sujets à des anomalies sensorielles, les personnes qui utilisent le protoxyde d'azote ont souvent une dysfonction motrice plus prononcée<sup>41</sup>.

### Quel traitement faut-il administrer?

Le traitement repose principalement sur l'arrêt de l'exposition au protoxyde d'azote. Il faut également administrer des suppléments de vitamine B<sub>12</sub>, parfois en association avec la méthionine, même si les données probantes sur leur efficacité sont limitées (encadré 2)<sup>16</sup>. Étant donné leur profil d'innocuité favorable, nous suggérons des injections intramusculaires ou sous-cutanées quotidiennes de 1000 µg de vitamine B<sub>12</sub> pendant 1–2 semaines, suivies de doses hebdomadaires de 1000 µg par voie parentérale ou des doses quotidiennes de 2000 µg par voie orale jusqu'à

### Encadré 2 : Traitement des effets toxiques du protoxyde d'azote

- Arrêt de l'exposition : Envisager une demande de consultation en toxicologie et en psychiatrie, en plus d'offrir un soutien psychosocial
- Vitamine B<sub>12</sub> (cobalamine) : 1000 µg par voie intramusculaire tous les jours pendant 1–2 semaines, suivis de doses hebdomadaires de 1000 µg par voie parentérale ou quotidiennes de 2000 µg par voie orale jusqu'à résolution des symptômes
- Méthionine : 1 g par voie orale 3 fois par jour pendant au moins 4–6 semaines ou jusqu'à amélioration significative des symptômes
- Autre : Réadaptation pour les anomalies neurologiques
- Autre : Ne pas administrer de folate avant les suppléments de vitamine B<sub>12</sub>

résolution des symptômes<sup>16,69,70</sup>. Nous suggérons en outre des suppléments oraux de 1 g méthionine 3 fois par jour (pendant au moins 4–6 semaines ou jusqu'à amélioration significative des symptômes); cette mesure est également sécuritaire<sup>40,48,67,71</sup>. Des suppléments de folate sont peu susceptibles d'être utiles et ne doivent pas être administrés avant la normalisation des taux de vitamine B<sub>12</sub> en raison d'un risque d'exacerbation des symptômes et de retard du rétablissement<sup>29,48,72</sup>. Dans certains cas, il faut prévoir une réadaptation physique et un soutien psychosocial.

### Pronostic

Même si le pronostic est variable, la plupart des personnes (de 95 %–97 %) manifestent au moins une amélioration partielle, mais plus du tiers des personnes hospitalisées ont des séquelles neurologiques, même après des mois de traitement<sup>22,39,40</sup>. L'amélioration se fait parfois graduellement, les changements étant minimes, voire inexistantes durant le premier mois de traitement, et s'intensifiant au cours des mois suivants, ce qui rappelle l'importance de continuer à éviter toute exposition au protoxyde d'azote<sup>28,39</sup>.

### Prévention

Les mesures mises de l'avant par la santé publique pour contrer l'utilisation du protoxyde d'azote excèdent la portée de la présente revue<sup>6</sup>. Mais, les médecins peuvent en adopter certaines pour limiter les complications à court et à long terme. Pour réduire les risques à court terme liés au protoxyde d'azote, nous suggérons aux médecins de mettre leur clientèle concernée en garde contre les modes d'utilisation susceptibles de mener à l'asphyxie (p. ex., masques et sacs sur la tête)<sup>22</sup> et l'inhalation directe à partir des cartouches<sup>20,21</sup> afin de réduire les risques d'asphyxie et les traumatismes thermiques, respectivement. Son utilisation durant certaines activités plus délicates, comme la conduite, est évidemment à proscrire.

La prévention des complications à longue échéance repose sur l'arrêt ou au moins la réduction de l'utilisation du protoxyde d'azote. En plus de l'information, certaines personnes utilisatrices pourraient tirer profit d'une aide formelle en toxicologie et

### Encadré 3 : Questions sans réponses

- Quelles sont les doses et la durée optimales des traitements par vitamine B<sub>12</sub> et méthionine pour la neurotoxicité due au protoxyde d'azote?
- Peut-on prédire le risque individuel de neurotoxicité après une exposition à court et à long terme?
- Quels processus physiopathologiques sous-tendent le déficit quantitatif en vitamine B<sub>12</sub> et l'inhibition de la méthylmalonyl-coenzyme A mutase lors d'une exposition prolongée au protoxyde d'azote?

d'une forme quelconque de soutien psychosocial ou d'entraide. En cas d'utilisation importante, lorsque le protoxyde d'azote n'est pas rapidement cessé, les médecins pourraient suggérer des suppléments de vitamine B<sub>12</sub> à titre prophylactique. Cela peut retarder le déclenchement des symptômes et laisser aux personnes le temps de remettre en question cette habitude ou de se faire traiter pour toxicomanie<sup>48</sup>. Le cas échéant, il faut comprendre que la neurotoxicité est bien décrite malgré l'utilisation de suppléments de vitamine B<sub>12</sub> et la seule façon fiable de prévenir la morbidité est l'arrêt du protoxyde d'azote<sup>73,74</sup>.

### Conclusion

Le faible coût et la facilité d'accès du protoxyde d'azote font de ce dernier une drogue récréative populaire, particulièrement chez les jeunes. Il peut provoquer un déficit en vitamine B<sub>12</sub>, une cause méconnue d'anomalies neurologiques comme, plus généralement, la myélopathie, la neuropathie périphérique ou l'encéphalopathie, parfois accompagnées d'anomalies hémato-logiques. Les médecins doivent s'informer de l'utilisation du protoxyde d'azote chez les personnes qui présentent des signes de déficit en vitamine B<sub>12</sub> ou d'autres symptômes neurologiques pertinents. Les questions pour les recherches futures sont présentées dans l'encadré 3.

### Références

1. Erving HW. The discoverer of anaesthesia: Dr. Horace Wells of Hartford. *Yale J Biol Med* 1933;5:421-30.
2. Buhre W, Disma N, Hendrickx J, et al. European Society of Anaesthesiology Task Force on Nitrous Oxide: a narrative review of its role in clinical practice. *Br J Anaesth* 2019;122:587-604.
3. *National Drug Strategy Household Survey 2019*. Drug Statistics series no 32, PHE 270. Canberra AIHW (Australia): Australian Institute of Health and Welfare; 2020.
4. Nitrous oxide: uses, impacts and risks. Victoria (Australia): Alcohol and Drug Foundation; 2023. Accessible ici : <https://adf.org.au/insights/nitrous-oxide/> (consulté le 30 mai 2023).
5. Symons B. Warning over rise in nitrous oxide abuse as service stations sell potentially deadly 'nangs' to teenagers [communiqué de presse]. *ABC News* le 21 févr. 2023. Accessible ici : <https://www.abc.net.au/news/2023-02-21/calls-to-regulate-nitrous-oxide-nang-sales-after-death/101997190> (consulté le 30 mai 2023).
6. Recreational use of nitrous oxide: a growing concern for Europe [communication rapide]. Luxembourg: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction; le 21 nov. 2022. Accessible ici : [https://www.emcdda.europa.eu/publications/rapid-communication/recreational-use-nitrous-oxide-growing-concern-europe\\_en](https://www.emcdda.europa.eu/publications/rapid-communication/recreational-use-nitrous-oxide-growing-concern-europe_en) (consulté le 10 janv. 2023).
7. Advisory Council on the Misuse of Drugs. Nitrous oxide: updated harms assessment. London (UK): Public Health England; mis à jour le 22 juin 2023. Accessible ici : <https://www.gov.uk/government/publications/nitrous-oxide-updated-harms-assessment> (consulté le 27 mars 2023).

8. Winstock AR, Maier LJ, Zhuparris A, et al. Global Drug Survey (GDS) 2021 key findings report. London (UK): Global Drug Survey; 2021. Accessible ici : [https://www.globaldrugsurvey.com/wp-content/uploads/2021/12/Report2021\\_global.pdf](https://www.globaldrugsurvey.com/wp-content/uploads/2021/12/Report2021_global.pdf) (consulté le 1 nov. 2022).
9. Lakey J. Why so many empty nitrous oxide cartridges at Yonge and Sheppard? *Toronto Star* le 7 févr. Accessible ici : <https://www.thestar.com/news/gta/the-fixer/2020/02/07/why-so-many-empty-nitrous-oxide-cartridges-at-yonge-and-sheppard.html> (consulté le 31 mai 2023).
10. Gacon A. Le gaz hilarant: une drogue assez prise au sérieux au Canada? *Radio-Canada* le 1 mars 2023. Accessible ici : <https://ici.radio-canada.ca/nouvelle/1959799/gaz-hilarant-droque-canada-cadre#:~:text=Des%20risques%20d%C3%A8s%20la%20premi%C3%A8re,faire%20de%20la%20cr%C3%A8me%20fouett%C3%A9e> (consulté le 31 mai 2023).
11. GreatWhip whipped cream chargers 1200 count/2 boxes 8.2 grams overstocked whip cream cartridges with all dispenser. Amazon. Accessible ici : <https://www.amazon.com/GreatWhip-Whipped-Chargers-Overstocked-Cartridges/dp/B09SYQSH6L> (consulté le 31 mai 2023).
12. Kaar SJ, Ferris J, Waldron J, et al. Up: the rise of nitrous oxide abuse. An international survey of contemporary nitrous oxide use. *J Psychopharmacol* 2016; 30:395-401.
13. Nabben T, Weijts J, van Amsterdam J. Problematic use of nitrous oxide by young Moroccan-Dutch adults. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:5574.
14. Bäckström B, Johansson B, Eriksson A. Death from nitrous oxide. *J Forensic Sci* 2015;60:1662-5.
15. DiMaio VJ, Garriott JC. Four deaths resulting from abuse of nitrous oxide. *J Forensic Sci* 1978;23:169-72.
16. Guo CJ, Kaufman BS. Chapter 65: Inhalational anesthetics. In: Nelson LS, Howland M, Lewin NA, et al., éditeurs. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 11<sup>e</sup> éd. New York: McGraw Hill; 2019:1012-4.
17. Johnston LD, Miech RA, O'Malley PM, et al. Monitoring the future national survey results on drug use, 1975–2020: overview, key findings on adolescent drug use. Ann Arbor (MI): Institute for Social Research, University of Michigan; 2021. Accessible ici : <https://eric.ed.gov/?id=ED611736> (consulté le 1 nov. 2022).
18. 2021 NSDUH (National Survey on Drug Use and Health) detailed tables. Rockville (MD): Substance Abuse and Mental Health Services Administration; 2023. Accessible ici : <https://www.samhsa.gov/data/report/2021-nsduh-detailed-tables> (consulté le 31 mai 2023).
19. Erowid F. Prevalence of nitrous oxide use and practices: a survey of Erowid.org visitors. Erowid; 2009. Accessible ici : [https://erowid.org/chemicals/nitrous/nitrous\\_info7.shtml](https://erowid.org/chemicals/nitrous/nitrous_info7.shtml) (consulté le 1 nov. 2022).
20. Quax MLJ, Van Der Steenhoven TJ, Bronkhorst MWGA, et al. Frostbite injury: an unknown risk when using nitrous oxide as a party drug. *Acta Chir Belg* 2022; 122:140-3.
21. Baran KC, de Vries AM. Frostbite of the mouth after partying. *BMJ* 2021;373.
22. Garakani A, Jaffe RJ, Savla D, et al. Neurologic, psychiatric, and other medical manifestations of nitrous oxide abuse: a systematic review of the case literature. *Am J Addict* 2016;25:358-69.
23. Beckman NJ, Zacny JP, Walker DJ. Within-subject comparison of the subjective and psychomotor effects of a gaseous anesthetic and two volatile anesthetics in healthy volunteers. *Drug Alcohol Depend* 2006;81:89-95.
24. Sanders RD, Weimann J, Maze M. Biologic effects of nitrous oxide: a mechanistic and toxicologic review. *Anesthesiology* 2008;109:707-22.
25. Potocka-Banas B, Majdanik S, Dutkiewicz G, et al. Death caused by addictive inhalation of nitrous oxide. *Hum Exp Toxicol* 2011;30:1875-7.
26. Lewis B, Nelson G, Vu T, et al. No laughing matter: myeloneuropathy due to heavy chronic nitrous oxide abuse. *Am J Emerg Med* 2021;46:799.e1-2.
27. Swart G, Blair C, Lu Z, et al. Nitrous oxide-induced myeloneuropathy. *Eur J Neurol* 2021;28:3938-44.
28. Largeau B, Karam A, Potey C, et al. Myeloneuropathy induced by recreational nitrous oxide use with variable exposure levels. *Eur J Neurol* 2022;29:2173-80.
29. Scott JM, Weir DG. The methyl folate trap. A physiological response in man to prevent methyl group deficiency in kwashiorkor (methionine deficiency) and an explanation for folic-acid induced exacerbation of subacute combined degeneration in pernicious anaemia. *Lancet* 1981;2:337-40.
30. Riedel B, Fiskerstrand T, Refsum H, et al. Co-ordinate variations in methylmalonyl-CoA mutase and methionine synthase, and the cobalamin cofactors in human glioma cells during nitrous oxide exposure and the subsequent recovery phase. *Biochem J* 1999;341:133-8.
31. Kondo H, Osborne ML, Kolhouse JF, et al. Nitrous oxide has multiple deleterious effects on cobalamin metabolism and causes decreases in activities of both mammalian cobalamin-dependent enzymes in rats. *J Clin Invest* 1981;67:1270-83.
32. Savage S, Ma D. The neurotoxicity of nitrous oxide: the facts and "putative" mechanisms. *Brain Sci* 2014;4:73-90.
33. Jevtic-Todorovic V, Todorovic SM, Mennerick S, et al. Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin. *Nat Med* 1998;4:460-3.
34. Hathout L, El-Saden S. Nitrous oxide-induced B<sub>12</sub> deficiency myelopathy: perspectives on the clinical biochemistry of vitamin B<sub>12</sub>. *J Neurol Sci* 2011;301:1-8.
35. Vodovar D, Care W, Batisse A, et al. Vitamin B<sub>12</sub> inactivation may not be the only cause of acquired peripheral neuropathy in chronic nitrous oxide users. *Br J Clin Pharmacol* 2022;88:356-7.
36. Ozge A, Atis S, Sevim S. Subclinical peripheral neuropathy associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2001;41:185-91.
37. Mayer P, Dematteis M, Pépin JL, et al. Peripheral neuropathy in sleep apnea. A tissue marker of the severity of nocturnal desaturation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:213-9.
38. Oussalah A, Julien M, Levy J, et al. Global burden related to nitrous oxide exposure in medical and recreational settings: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *J Clin Med* 2019;8:551.
39. Yu M, Qiao Y, Li W, et al. Analysis of clinical characteristics and prognostic factors in 110 patients with nitrous oxide abuse. *Brain Behav* 2022;12:e2533.
40. Marsden P, Sharma AA, Rotella J-A. Review article: Clinical manifestations and outcomes of chronic nitrous oxide misuse — a systematic review. *Emerg Med Australas* 2022;34:492-503.
41. Tani J, Weng H-Y, Chen H-J, et al. Elucidating unique axonal dysfunction between nitrous oxide abuse and vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *Front Neurol* 2019;10:704.
42. Duan EH, Adhikari NKJ, D'Aragnon F, et al.; Canadian Critical Care Trials Group. Management of acute respiratory distress syndrome and refractory hypoxemia. A multicenter observational study. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14:1818-26.
43. Somyreddy K, Kothari M. Nitrous oxide induced sub-acute combined degeneration of spinal cord: a case report. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2008;48:225-8.
44. Marié RM, Le Biez E, Busson P, et al. Nitrous oxide anesthesia-associated myelopathy. *Arch Neurol* 2000;57:380-2.
45. Kinsella LJ, Green R. 'Anesthesia paresthetica': nitrous oxide-induced cobalamin deficiency. *Neurology* 1995;45:1608-10.
46. Chien W-H, Huang M-C, Chen L-Y. Psychiatric and other medical manifestations of nitrous oxide abuse: implications from case series. *J Clin Psychopharmacol* 2020;40:80-3.
47. Winstock AR, Ferris JA. Nitrous oxide causes peripheral neuropathy in a dose dependent manner among recreational users. *J Psychopharmacol* 2020;34:229-36.
48. van der Westhuyzen J, Fernandes-Costa F, Metz J. Cobalamin inactivation by nitrous oxide produces severe neurological impairment in fruit bats: protection by methionine and aggravation by folates. *Life Sci* 1982;31:2001-10.
49. Dinn JJ, McCann S, Wilson P, et al. Animal model for subacute combined degeneration. *Lancet* 1978;2:1154.
50. Patel KK, Mejia Munne JC, Gunness VRN, et al. Subacute combined degeneration of the spinal cord following nitrous oxide anesthesia: a systematic review of cases. *Clin Neural Neurosurg* 2018;173:163-8.
51. Myles PS, Leslie K, Chan MTV, et al.; ANZCA Trials Group for the ENIGMA-II investigators. The safety of addition of nitrous oxide to general anaesthesia in at-risk patients having major non-cardiac surgery (ENIGMA-II): a randomised, single-blind trial. *Lancet* 2014;384:1446-54.
52. Amos RJ, Amess JA, Hinds CJ, et al. Incidence and pathogenesis of acute megalo-blastic bone-marrow change in patients receiving intensive care. *Lancet* 1982; 2:835-8.
53. Lassen HC, Henriksen E, Neukirch F, et al. Treatment of tetanus; severe bone-marrow depression after prolonged nitrous-oxide anaesthesia. *Lancet* 1956;270:527-30.
54. Blanco G, Peters HA. Myeloneuropathy and macrocytosis associated with nitrous oxide abuse. *Arch Neurol* 1983;40:416-8.
55. Lai Y, Cheng J, Yang Z. Appearance of hypersegmented neutrophils in the peripheral blood associated with subacute combined degeneration of the spinal cord due to nitrous oxide abuse. *Br J Haematol* 2021;194:227.
56. Kannan R, Ng MJM. Cutaneous lesions and vitamin B<sub>12</sub> deficiency: an often-forgotten link. *Can Fam Physician* 2008;54:529-32.
57. Chiang T-T, Hung C-T, Wang W-M, et al. Recreational nitrous oxide abuse-induced vitamin B<sub>12</sub> deficiency in a patient presenting with hyperpigmentation of the skin. *Case Rep Dermatol* 2013;5:186-91.
58. Fang X, Li W, Gao H, et al. Skin hyperpigmentation: a rare presenting symptom of nitrous oxide abuse. *Clin Toxicol (Phila)* 2020;58:476-81.
59. Ray JG. Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease. *Arch Intern Med* 1998;158:2101-6.
60. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2015-22.
61. Oulkadi S, Peters B, Vliegen A-S. Thromboembolic complications of recreational nitrous oxide (ab)use: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis* 2022;54:686-95.
62. Metz J. Cobalamin deficiency and the pathogenesis of nervous system disease. *Annu Rev Nutr* 1992;12:59-79.
63. Deacon R, Lumb M, Pery J, et al. Selective inactivation of vitamin B<sub>12</sub> in rats by nitrous oxide. *Lancet* 1978;2:1023-4.

64. Pugliese RS, Slagle EJ, Oettinger GR, et al. Subacute combined degeneration of the spinal cord in a patient abusing nitrous oxide and self-medicating with cyanocobalamin. *Am J Health Syst Pharm* 2015;72:952-7.
65. Morris N, Lynch K, Greenberg SA. Severe motor neuropathy or neuronopathy due to nitrous oxide toxicity after correction of vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *Muscle Nerve* 2015;51:614-6.
66. Wijesekera NT, Davagnanam I, Miszkiel K. Subacute combined cord degeneration: a rare complication of nitrous oxide misuse. A case report. *Neuroradiol J* 2009;22:194-7.
67. Chiew AL, Raubenheimer JE, Berling I, et al. Just 'nanging' around: harmful nitrous oxide use — a retrospective case series and review of Internet searches, social media posts and the coroner's database. *Intern Med J* 2022;52:1724-32.
68. Thompson AG, Leite MI, Lunn MP, et al. Whippits, nitrous oxide and the dangers of legal highs. *Pract Neurol* 2015;15:207-9.
69. Stabler SP. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *N Engl J Med* 2013;368:2041-2.
70. Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH, et al. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood* 1998;92:1191-8.
71. Stacy CB, Di Rocco A, Gould RJ. Methionine in the treatment of nitrous-oxide-induced neuropathy and myeloneuropathy. *J Neurol* 1992;239:401-3.
72. Reynolds EH. The risks of folic acid to the nervous system in vitamin B<sub>12</sub> deficiency: rediscovered in the era of folic acid fortification policies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88:1097-8.
73. Blair C, Tremonti C, Edwards L, et al. Vitamin B<sub>12</sub> supplementation futile for preventing demyelination in ongoing nitrous oxide misuse. *Med J Aust* 2019; 211:428-28.e1.
74. Temple C, Horowitz BZ. Nitrous oxide abuse induced subacute combined degeneration despite patient initiated B12 supplementation. *Clin Toxicol (Phila)* 2022;60:872-5.

**Intérêts concurrents :** David Juurlink a reçu un remboursement de ses frais de déplacement pour des présentations et des congrès scientifiques des Instituts de recherche en santé du Canada, de l'Université Stanford et du Centre des sciences de la santé de l'Université Texas Tech. Aucun autre intérêt concurrent n'a été déclaré.

Cet article a été révisé par des pairs.

**Affiliations :** Département de médecine, de pédiatrie et Institut des politiques, de la gestion et de l'évaluation de la santé (Juurlink), Université de Toronto; Centre antipoison de l'Ontario (De Halleux, Juurlink); Institut de recherche Sunnybrook (Juurlink), Toronto, Ont.; Institut de recherche en services de santé (Juurlink), Toronto, Ont.; Centre antipoison du Québec (De Halleux), Québec, Qc.

**Collaborateurs :** Les 2 auteurs ont contribué à la conception du travail, ont rédigé le manuscrit et en ont révisé de façon critique le

contenu intellectuel important; ils ont donné leur approbation finale pour la version destinée à être publiée et assument l'entière responsabilité de tous les aspects du travail.

**Propriété intellectuelle du contenu :** Il s'agit d'un article en libre accès distribué conformément aux modalités de la licence Creative Commons Attribution (CC BY-NC-ND 4,0), qui permet l'utilisation, la diffusion et la reproduction dans tout médium à la condition que la publication originale soit adéquatement citée, que l'utilisation se fasse à des fins non commerciales (c.-à-d., recherche ou éducation) et qu'aucune modification ni adaptation n'y soit apportée. Voir : <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>

**Remerciements :** Les auteurs remercient Steven Curry pour ses commentaires constructifs sur une version préliminaire du manuscrit.

**Correspondance :** David Juurlink, david.juurlink@ices.on.ca