

À forte dose, il devient un anesthésique dissociatif et peut conduire à une hypoxie et même à une asphyxie engendrant une perte de conscience. Or ses méfaits sont peu médiatisés et/ou banalisés. Au vu du bon pronostic et du traitement peu compliqué, il s'avère essentiel de détecter rapidement un mésusage de ce gaz.

Usage extrahospitalier du protoxyde d'azote à visée récréative

PIERRE DOMONT*
STÉPHANE DEBAIZE*

* Service des urgences
du CUB, hôpital
Erasme, Bruxelles,
Belgique

pierre.domont@erasme.ulb.ac.be

Les auteurs déclarent
n'avoir aucun
lien d'intérêt.

Le protoxyde d'azote (N_2O) a été synthétisé pour la première fois en 1772 par Joseph Priestley. Ce gaz inhalé, inodore et incolore, a tout d'abord pris son essor en anesthésie après la découverte de ses propriétés analgésiques en 1799 par le chimiste anglais Humphry Davy. Par la suite, d'une part, son mélange équimolaire avec l'oxygène inhalé engendrant une sédation consciente a permis une prise en charge analgosedative du patient notamment en médecine d'urgence et, d'autre part, ses propriétés physicochimiques ont permis son utilisation comme gaz propulseur de siphons alimentaires. Cependant, au vu de ses propriétés euphorisantes et de la banalisation des dangers de cette molécule, son usage a parfois été détourné à des fins récréatives en particulier par le personnel soignant.

Un enjeu de santé publique

Déjà en 1979, aux États-Unis, une équipe notait que 20 % des assistants médicaux et dentaires reconnaissaient avoir détourné l'utilisation médicale du protoxyde d'azote.¹ De plus, sa facilité de disponibilité (en vente libre en grande surface), son faible coût d'achat (environ 20 euros pour 50 cartouches de 65 mm x 18 mm contenant chacune 8 g de protoxyde



Figure 1. Cartouche sur la voie publique.



Figure 2. Cartouche avec ses dimensions en centimètres.

Voir aussi
sur ce sujet
l'observation
page 1103.

MISE AU POINT

INTOXICATION AU N₂O

ASPECTS CLINIQUES DE L'INTOXICATION RÉCRÉATIVE DU PROTOXYDE D'AZOTE

Auteurs Année	Genre Âge (années)	Doses (cartouches) Fréquence Durée	Tableau clinique							
			A/C	FM	ROT	TDM	AT	DY	VBR	PPC
Butzkueven <i>et al.</i> 2000	H 23	40-60 par jour pendant 6 mois	/	/	+	+	+	+	NI	-
Iwata <i>et al.</i> 2001	H 55	Inconnu Inconnu des années	+	NI	+	+	/	/	-	NI
Waclawik <i>et al.</i> 2003	H 23	24-60 par jour des mois	-	NI	NI	-	/	+	-	NI
Waters <i>et al.</i> 2005	H 24	Inconnu 4-6 h par jour pendant des années	/	NI	+	+	+	+	-	-
Sethi <i>et al.</i> 2006	H 33	1 par jour 4 semaines	-	NI	NI	-	-	-	NI	NI
Cartner <i>et al.</i> 2007	F vingtaine	Inconnu 60 en aiguë	-	-	-	+	/	+	-	-
Shulman <i>et al.</i> 2007	F 23	130 par jour 6 semaines augmentation récente	-	-	/	/	/	+	/	/
Rachel <i>et al.</i> 2011	H 24	240 par jour augmentation récente	-	NI	/	+	+	+	-	-
Hsu <i>et al.</i> 2012	H 19	500-600 pendant 5 à 6 h 4-5/semaines 2 mois	-	-	-	+	+	+	/	/
Chiang <i>et al.</i> 2013	F 29	1 par jour 1 mois augmentation récente	/	-	-	+	+	+	-	/
Rheinboldt <i>et al.</i> 2014	H 35	100 par jour	/	-	+	+	+	+	/	/
Sotirchos <i>et al.</i> 2014	H 28	20-40 par jour 6 mois	/	-	/	/	/	+	/	/
Pugliese <i>et al.</i> 2015	F 27	100-200 par jour des années augmentation récente	-	-	NI	+	/	+	-	-
Hirvioja <i>et al.</i> 2016	H 23	Inconnu 6 mois	/	-	-	+	+	+	-	NI
Chen <i>et al.</i> 2016	F 20	Inconnu 2 ans	-	NI	+	+	+	+	-	-
Buizert <i>et al.</i> 2017	/ /	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Glijn <i>et al.</i> 2017	F 23	Inconnu par jour	/	-	-	/	/	+	-	/

MISE AU POINT INTOXICATION AU N₂O

Keddie <i>et al.</i> 2018	3F/7H Médian 22	100 par semaine 1 000 par semaine 300 par semaine 192 par semaine 500 par semaine 600 par semaine 75 par semaine 180 par semaine 700 par semaine 1 500-2 000 par semaine	Force préservée pour la plupart des patients Sensibilité altérée pour tous aux membres inférieurs et pour 7 d'entre eux aussi aux membres supérieurs Ataxie pour 8 d'entre eux
------------------------------	-----------------------	---	---

Tableau 1. A/C : agitation/confusion ; AT : ataxie ; DY : dysesthésie ; F : femme ; FM : force motrice ; H : homme ; NI : normal ; / : donnée absente ; PPC : Sens proprioceptif ; ROT : réflexe ostéotendineux ; TDM : trouble de la marche ; VBR : sens vibratoire ; + : soit augmenté, soit présent ; - : soit diminué, soit absent.

d'azote conditionné sous pression, pouvant donner 4 L de gaz en atmosphère normobare dans un ballon de baudruche synthèse)² en font une drogue facile d'accès pour le reste de la population (fig. 1 et 2). Sur le plan épidémiologique, les pays limitrophes de la France comme le Royaume-Uni ont recensé une utilisation du protoxyde d'azote au cours de l'année 2013-2014 chez 2 % des adultes âgés de 16 à 59 ans et 8 % des 16 à 24 ans, faisant du protoxyde d'azote la deuxième drogue récréative la plus populaire après le cannabis dans cette population.³ Dans le même temps, une étude néerlandaise a mis en évidence que 70 % des « clubbers » avaient déjà consommé du protoxyde d'azote avec une prédominance pour la population jeune de cette catégorie (moins de 20 ans [75 %] et les jeunes adultes au début de la vingtaine [78 %]).⁴ En Belgique, le centre antipoison recense peu d'appels pour ce motif (19 depuis 2015 avec un pic d'appels entre 2017 et 2019), dû probablement à la banalisation de son usage. Or on constate que cette consommation problématique prend de l'ampleur au sein de la population adolescente et que ses méfaits sont peu médiatisés et/ou banalisés. Cela représente donc un enjeu de santé publique, auquel il faut sensibiliser le corps médical dans sa prise en charge préventive, diagnostique et thérapeutique.

Physiopathologie

Le mécanisme d'action d'analgésie du protoxyde d'azote n'est pas encore bien compris à ce jour. Son action dépend de la dose : l'analgésie apparaît à partir d'une concentration inspirée de 10 %, l'amnésie à partir de 30 % et l'effet hypnotique à partir de 40 %.⁵ Son élimination est principalement pulmonaire, seuls 6 à 7 % sont éliminés par voie transcutanée.⁵ Le mécanisme d'action le plus souvent proposé concernant ses propriétés anesthésique et euphorisante consiste en une inhibition non compétitive des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) engendrant une inhibition des neurotransmetteurs glutamatergiques.⁵ Concernant sa propriété analgésique, le protoxyde d'azote stimulerait le relargage d'opioïdes endogènes par activation des récepteurs opioïdes, agoniste partiel des récepteurs mu et kappa.⁵ Par ailleurs, le protoxyde d'azote engendre au niveau cellulaire une oxydation irréversible de l'ion cobalt de la cyanocobalamine (vitamine B₁₂). Pour rappel, l'homme est totalement dépendant de son apport exogène en vitamine B₁₂, car celle-ci n'est pas synthétisée par l'organisme. Son apport se fait *via* la nourriture d'origine animale. Ensuite, dans l'estomac, une liaison à la protéine transportrice sécrétée par les cellules pariétales

permet son absorption iléale. Son stockage hépatique et sa réserve totale dans le corps humain sont de l'ordre de 2 à 10 mg. L'apport journalier recommandé est de 2,4 µg/j chez l'adulte.⁶ Cette inactivation de la cyanocobalamine a donc pour conséquences : une impossibilité d'agir comme coenzyme dans la production de méthionine et finalement de S-adenosyl méthionine, ainsi que d'empêcher la conversion du méthylmalonyl en succinyl coenzyme A. Or ces deux voies métaboliques sont essentielles à la formation de myéline au sein du système nerveux central.⁷⁻¹² De plus, des rapports montrent que, mis à part ses fonctions de coenzyme, la vitamine B₁₂ influence la réponse inflammatoire *via* l'interleukine 6 (IL-6) et le *tumor necrosis factor alpha* (TNF-α), et agit sur la production de facteur de croissance (*epidermal growth factor* [EGF]).^{13,14} Depuis 2000, 18 publications ont rapporté 27 cas d'usage du protoxyde d'azote inhalé en extrahospitalier et en dehors de toute indication médicale (dont l'un « éliminé » de notre propos pour manque de données).^{3,6-10,15-24}

Quelle symptomatologie ?

Les effets d'une consommation à court terme sont d'abord les effets psychotropes (euphorie, gloussements,

MISE AU POINT

INTOXICATION AU N₂O

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES DANS L'INTOXICATION RÉCRÉATIVE DU PROTOXYDE D'AZOTE

Auteurs Année	Examens complémentaires Biologie						Traitement Vitamine B ₁₂			
	AN	VCM	HCT Réf	AMM Réf	Vit B ₁₂ Réf	IRM	Forme	Doses	Fréquence	Durée
Butzkueven <i>et al.</i> 2000	+	+	/	/	130	+	Pas de traitement			
Iwata <i>et al.</i> 2001	-	+	/	/	121 µg/L 190-930	NI	Pas de traitement			
Waclawik <i>et al.</i> 2003	-	+	114 µmol/L 4-20	/	136 pg/MI 150-800	/	IM	1 000 µg	par jour	5 jours
							ensuite 1 000 µg chaque 3-4 semaines			
Waters <i>et al.</i> 2005	/	NI	28,2 4-15	7236 90-279	110 250-1 000	+	IM	100 µg	par jour	5 jours
							ensuite 250 µg par jour <i>PO</i> pendant 1 mois			
Sethi <i>et al.</i> 2006	-	NI	48,4 µmol/L 5-15	1078 nmol/L 90-279	202 pg/mL 180-900	/	IM	1 000 µg	par jour	1 semaine
Cartner <i>et al.</i> 2007	+	NI	/	/	124 pmol/L > 210	NI	Schéma d'administration non décrit			
Shulman <i>et al.</i> 2007	+	NI	/	/	125 µmol/L > 210	+	/	5 000 µg	par jour	12 jours
Rachel <i>et al.</i> 2011	-	NI	39,9 µmol/L < 15	49,17 µmol/L < 0,4	312 pg/mL 193-982	NI	IM	1 000 µg	par jour	3 jours
Hsu <i>et al.</i> 2012	-	+	/	/	156 pg/mL 246-900	+	/	1 000 µg	par jour	5 jours
							suivi de 2 mois à une dose de 1 000 µg / semaine pendant deux mois			
Chiang <i>et al.</i> 2013	+	NI	33,35 µmol/L 3,70-13,90	/	204 pg/MI 211-911	/	IM	1 000 µg	par jour	1 semaine
							ensuite 1/semaine pendant un mois			
Rheinboldt <i>et al.</i> 2014	-	NI	/	/	NI	+	Haute dose de vitamine B ₁₂			
Sotirchos <i>et al.</i> 2014	-	NI	/	/	NI	+	Haute dose de vitamine B ₁₂			
Pugliese <i>et al.</i> 2015	+	NI	10 5-15	538 87-318	683 210-590	+	IM	1 000 µg	par jour	5 jours
							suivie d'une administration de 1000 µg IM hebdomadaire pendant quatre semaines			
Hirvoija <i>et al.</i> 2016	-	NI	110 µmol/L 5-15	/	116 pmol/L	/	IM	1 000 µg	par jour	2 semaines
Chen <i>et al.</i> 2016	+	NI	/	/	626 pg/mL 180-914	+	IV	2 000 µg	par jour	3 jours
							suivi d'une supplémentation orale			
Buizert <i>et al.</i> 2017	/	/	/	/	/	/	/			
Glijn <i>et al.</i> 2017	+	NI	120,4 µmol/l 3,6-13	1,1 µmol/L < 0,45	85 pmol/L 130-700	NI	Haute dose de vitamine B ₁₂			

MISE AU POINT INTOXICATION AU N₂O

Keddie <i>et al.</i> 2018	/	NI	/	0,7 µmol/L 0,16-110	138 ng/L 109-2 000	+	IM	1 000 µg	/2 jours	Médiane de 2 semaines
	/	NI	/	/ 0,16-110	169 ng/L 109-2000	+	IM	1 000 µg	/2 jours	
	/	NI	/	2,36 µmol/L 0,16-110	196 ng/L 109-2 000	+	IM	1 000 µg	/2 jours	
	/	NI	/	/ 0,16-110	> 2 000 ng/L 109-2 000	+	IM	1 000 µg	/2 jours	
	/	NI	/	3,45 µmol/L 0,16-110	186 ng/L 109-2 000	+	IM	1 000 µg	/2 jours	
	/	NI	/	110 µmol/L 0,16-110	109 ng/L 109-2 000	/	IM	1 000 µg	/2 jours	
	/	NI	/	0,16 µmol/L 0,16-110	321 ng/L 109-2 000	+	IM	1 000 µg	/2 jours	
	/	NI	/	14 µmol/L 0,16-110	229 ng/L 109-2 000	+	IM	1 000 µg	/2 jours	
	/	NI	/	0,61 µmol/L 0,16-110	169 ng/L 109-2 000	+	IM	1 000 µg	/2 jours	
	/	NI	/	7,8 µmol/L 0,16-110	226 ng/L 109-2 000	+	IM	1 000 µg	/2 jours	

Tableau 2. AMM : acide méthylmalonique ; AN : anémie ; F : femme ; H : homme ; HCT : homocystéine ; IM : intramusculaire ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; NI : normal ; / : donnée absente ; PO : *per os* ; VCM : volume corpusculaire moyen ; Vit B₁₂ : cyanocobalamine ; + : soit augmenté, soit présent ; - : soit diminué, soit absent.

distorsion du son et hallucinations légères) culminant après environ 20 secondes avant de diminuer rapidement et revenir à la normale dans les 2 minutes après l'arrêt de l'inhalation.⁵ À forte dose, le protoxyde d'azote devient, comme la kétamine, un anesthésique dissociatif avec une diminution du ressenti de la douleur et de conscience de l'environnement, ce qui peut engendrer un comportement stupide et donc des accidents. De plus, son effet peut être potentialisé par d'autres drogues consommées en même temps. Lorsqu'il est employé au moyen d'un ballon, les utilisateurs par cycles respiratoires répétés, dit « en vase clos », vont progressivement raréfier en oxygène le contenant du ballon et de telles manœuvres peuvent facilement conduire à une hypoxie et même à une asphyxie, étant donné que le protoxyde d'azote en concentration

élevée (> 50 %) inhibe la réponse physiologique normale à l'hypoxie.³ Lors de cette inhalation prolongée, le protoxyde d'azote peut également engendrer une perte de conscience avec perte du réflexe de toux et de protection du larynx, un pneumothorax, un œdème aigu du poumon. Une autre conséquence de cette inhalation prolongée est liée au degré d'impureté du mélange du protoxyde d'azote ; cela peut conduire à une méthémoglobinémie.⁵ Un effet supplémentaire constaté localement au niveau du site d'inhalation est une gelure au point de contact car ce gaz propulseur est froid et conditionné sous haute pression. Les effets secondaires rapportés sont une dissociation, une vision trouble, une ataxie, des nausées et céphalées.²⁴ Quelques études humaines ont mis en évidence que le sévoflurane, le protoxyde d'azote, le propofol et la

kétamine sont tous associés à des sentiments d'aimer et leurs effets psychotropes stimulent le système de récompense et engendrent une tolérance, ce qui conduit à une consommation répétée et donc à un certain degré de dépendance.²⁵⁻²⁷ Outre les risques décrits ci-dessus pour une consommation isolée, une inhalation chronique peut engendrer des dommages à long terme sur la santé de l'individu. Le protoxyde d'azote, par son oxydation irréversible de la vitamine B₁₂, amène à une carence de celle-ci. Cela a pour conséquence une anémie mégaloblastique, une dysfonction du système reproducteur (impuissance, diminution de la fertilité et tératogénicité) et une myélonuropathie sensitivomotrice. Cette myélonuropathie sensitivomotrice se caractérise par une symptomatologie ascensionnelle (commençant aux membres inférieurs et progressant

MISE AU POINT

INTOXICATION AU N₂O

ensuite vers les membres supérieurs), accompagnée d'ataxie et d'une diminution de la sensibilité vibratoire et proprioceptive.⁵

La symptomatologie est variable en intensité, mais présente un caractère centripète (tableau 1). Il y a presque toujours une atteinte sensitive avec des dysesthésies (retrouvée dans 24 cas sur 25) et un déficit du sens vibratoire (retrouvé dans 10 cas sur 12). L'ataxie, lorsqu'elle est décrite, est aussi présente dans la plupart des cas (retrouvée dans 18 cas sur 19). L'atteinte motrice est altérée également (9 cas sur 25). Cette symptomatologie se manifeste après une consommation de doses consécutives pendant quelques dizaines de jours voire des années.⁵ L'hétérogénéité de doses inhalées, lorsqu'elles sont mentionnées, montre qu'il est difficile de mettre en évidence une dose seuil menant à une symptomatologie. Car celle-ci est dépend de la réserve en vitamine B₁₂ propre à chaque individu. Le point commun des 26 cas (tableau 1) est une tendance à une consommation importante sur plusieurs semaines. Cependant, un patient ayant des facteurs de risque de réserve basse en vitamine B₁₂ (régime végétarien, résection gastrique) pourrait être symptomatique après une seule exposition.²⁸ Outre le danger de la consommation aiguë et chronique, des états délirants ont également été décrits à l'arrêt brutal de ce toxique.⁵ Le diagnostic différentiel de la myélonuropathie sensitivomotrice comprend les causes infectieuses (virale dont l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine), auto-immunes (anticorps antinucléaire, anticorps antineutrophile, anticorps anticardiolipine, anticorps aquaporine 4), toxiques (mercure), carencielles (la carence en cuivre due à une malabsorption ou une chélation par d'autres métaux), paranéoplasique, une éventuelle compression médullaire des cordons postérieurs de la moelle, sclérose en plaques et syndrome de POEMS (*polyneuropathy, organomegaly endocrinopathy, M-protein, skin changes*).¹⁰

Quels examens complémentaires ?

D'un point de vue biologique, le protoxyde d'azote par son action oxydative, engendre une diminution de la concentration sanguine de vitamine B₁₂. Cette dernière ne peut alors pas jouer son rôle de coenzyme et engendre une augmentation de la concentration sanguine de l'homocystéine et de méthylmalonyl CoA. Ce dernier alors en excès est converti en acide méthylmalonique. Ces deux mesures (HCT et MMA) semblent être des indicateurs plus sensibles que le dosage de vitamine B₁₂.^{10, 19, 29} Le dosage sanguin de vitamine B₁₂ est diminué dans 8 cas et normal dans 15 cas (tableau 2); celui de l'homocystéine (HCT), est augmenté dans 7 cas sur 8 et le dosage sanguin du méthylmalonyl CoA, est augmenté dans 6 cas sur 13. Une anémie mégalo-blastique est parfois notée (7 cas). Cependant, l'anémie et la macrocytose sont souvent absentes chez les patients carencés en vitamine B₁₂ et ayant des symptômes neurologiques.^{11, 21}

D'un point de vue radiologique, l'imagerie par résonance magnétique* de la moelle épinière en phase T2 montre des hypersignaux au niveau des cordons postérieurs qui se propagent vers les cordons latéraux de la moelle cervical et thoracique haut, et sur plusieurs niveaux consécutifs.^{10, 20} Cette atteinte typique est retrouvée dans 17 cas sur 21 décrits (tableau 2).

L'électromyographie met en évidence une polyneuropathie sensitivomotrice périphérique²⁹ lorsqu'elle est réalisée pour 16 cas (tableau 2). Les études électrophysiologiques montrent une atteinte des potentiels évoqués somesthésiques.³⁰

Traitement et pronostic

Comme toute intoxication, le premier traitement consiste en l'arrêt de l'agent responsable. Les effets psychotropes disparaissent dans les 2 minutes après l'arrêt de consom-

mation. Ensuite, il faut prendre en charge les conséquences spécifiques dues au comportement irrationnel et aux accidents survenus lors de cet état dissociatif. La sédation et l'hypoxie peuvent être résolues par une assistance respiratoire.⁵ La survenue éventuelle d'une méthémoglobinémie, due aux impuretés présentes dans le mélange, est traitée par le bleu de méthylène. Les gelures de point de contact sont traitées par « cooling » immédiat à l'eau tiède.

La toxicité chronique résultant de l'oxydation de la vitamine B₁₂ et plus particulièrement son tableau de myélonuropathie sensitivomotrice se traite par une supplémentation en vitamine B₁₂. Le schéma de supplémentation (tableau 2) diffère en doses, fréquence et durée dans les différents cas décrits. Leur point commun est une haute dose de vitamine B₁₂, intramusculaire pour la plupart. Deux rapports suggèrent que cette supplémentation en méthionine aide également à inverser la toxicité neurologique.^{9, 18} La méthionine peut agir comme un substrat pour la production de myéline avant la réactivation de la voie *via* la cyanocobalamine. Dans l'un des deux cas, la méthionine a été administrée à une dose de 1 000 mg par voie orale 3 fois par jour.⁹ Au vu du bon pronostic et du traitement peu compliqué, il s'avère essentiel de détecter rapidement l'impact du protoxyde d'azote sur la santé. La récupération ou l'amélioration du tableau clinique peut se produire en quelques semaines (tableau 2).

CONCLUSION

L'impact nocif du protoxyde d'azote à usage récréatif n'est pas à négliger et prend de l'ampleur. Celui-ci doit faire l'objet d'un recensement plus précis, d'une sensibilisation des acteurs de terrain au contact des populations-cibles de cette drogue. Au vu du bon pronostic et du traitement peu compliqué, il s'avère essentiel de détecter rapidement l'impact du protoxyde d'azote sur la santé et d'en assurer sa prévention et non sa banalisation. ☺

RÉSUMÉ USAGE EXTRAHOSPITALIER DU PROTOXYDE D'AZOTE À VISÉE RÉCRÉATIVE

La consommation problématique récréative de protoxyde d'azote prend de l'ampleur au sein de la population adolescente et ses méfaits sont peu médiatisés et/ou banalisés, devenant ainsi un enjeu de santé publique. À forte dose, le protoxyde d'azote devient un anesthésique dissociatif. Il peut conduire à une hypoxie et même à une asphyxie engendrant une perte de conscience. Une consommation chronique engendre une dépendance et se caractérise par une anémie mégalo-blastique, une dysfonction du système reproducteur et une myélonéuropathie sensitivomotrice. La symptomatologie est variable en intensité, avec une atteinte sensitive centripète avec des dysesthésies et un déficit du sens vibratoire. Le protoxyde d'azote altère la vitamine B₁₂ et engendre une augmentation de la concentration sanguine de l'homocystéine et de méthylmalonyl CoA. La résonance magnétique de la moelle épinière montre des anomalies dans la majorité des cas. Le traitement consiste habituellement en de hautes doses de vitamine B₁₂. Au vu du bon pronostic et du traitement peu compliqué, il s'avère essentiel de détecter rapidement l'impact du protoxyde d'azote sur la santé.

SUMMARY EXTRA HOSPITAL USE OF NITROUS OXIDE FOR RECREATIONAL PURPOSES

The problematic recreational consumption of nitrous oxide is increasing in the adolescent population and its harms are little publicized and / or trivialized. This therefore represents a public health issue. In high doses, nitrous oxide becomes a dissociative anesthetic. It can lead to hypoxia and even asphyxia causing loss of consciousness. A chronic consumption is addictive and is characterized by megaloblastic anemia, dysfunction of the reproductive system and sensitivomotor myeloneuropathy. After review of the previously cases, we note that the symptomatology is variable in intensity, presents a centripetal sensory impairment with dysesthesia and a deficit in the vibratory sense. Nitrous oxide alters vitamin B₁₂ and increases the blood levels of homocysteine and methylmalonyl CoA. The magnetic resonance of the spinal cord shows abnormalities in the majority of cases. The treatment consisted of high doses of vitamin B₁₂ for most of the cases described. In view of the good prognosis and the uncomplicated treatment, it is essential to quickly detect the impact of nitrous oxide on health.

RÉFÉRENCES

- Rosenberg H, Orkin FK, Springstead J. Abuse of nitrous oxide. *Anesth Analg* 1979;58:104-6.
- Boutron C, Mathieu-Nolf M, Pety N, Deveaux M. Utilisations détournées du protoxyde d'azote. *Ann Toxicol Anal* 2000;12:208-13.
- van Amsterdam J, Nabben T, van den Brink W. Recreational nitrous oxide use: Prevalence and risks. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2015;73:790-6.
- Nabben T, Benschop A, Korf DJ, Bakkum F van, Krouwel J, Antenne 2013: trends in alcohol, tabak en drugs bij jonge Amsterdammers. Amsterdam: Rozenberg, 2014.
- Baud F, Garnier R. Toxicologie clinique. Sixième. Cachan : Éditions Lavoisier, 2017;248-249;254-255; 826-829.
- Sethi NK, Mullin P, Torgovnick J, Capasso G. Nitrous oxide "Whippet" abuse presenting with cobalamin responsive psychosis. *J Med Toxicol* 2006;2:71-4.
- Rheinboldt M, Harper D, Parrish D, Francis K, Blase J. Nitrous oxide induced myeloneuropathy: a case report. *Emerg Radiol* 2014;21:85-8.
- Iwata K, O'Keefe GB, Karanas A. Neurologic problems associated with chronic nitrous oxide abuse in a non-healthcare worker. *Am J Med Sci* 2001;322:173-4.
- Shulman RM, Geraghty TJ, Tadros M. A case of unusual substance abuse causing myeloneuropathy. *Spinal Cord* 2007;45:314-7.
- Pugliese RS, Stagle EJ, Oettinger GR, Neuburger KJ, Ambrose TM. 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.
- Hen HJ, Huang CS. Nitrous oxide-induced subacute combined degeneration presenting with dystonia and pseudoathetosis: a case report. *Acta Neurol Taiwan* 2016;25:50-5.
- Glijn NHP, van der Linde D, Ertekin E, van Burg PLM, Grimbergen YAM, Libourel EJ. Is nitrous oxide really that joyful? *Neth J Med* 2017;75:304-6.
- Scalabrino G. Cobalamin (vitamin B(12)) in subacute combined degeneration and beyond: traditional interpretations and novel theories. *Exp Neurol* 2005;192:463-79.
- Buccellato FR, Miloso M, Braga M, Nicolini G, Morabito A, Pravettoni G, et al. Myelinolytic lesions in spinal cord of cobalamin-deficient rats are TNF-alpha-mediated. *FASEB J* 1999;13:297-304.
- Butzkueven H, King JO. Nitrous oxide myelopathy in an abuser of whipped cream bulbs. *J Clin Neurosci* 2000;7:73-5.
- Waclawik AJ, Luzzio CC, Juhasz-Pocsine K, Hamilton V. Myeloneuropathy from nitrous oxide abuse: unusually high methylmalonic acid and homocysteine levels. *WMJ* 2003;102:43-5.
- Waters MF, Kang GA, Mazzotta JC, DeGiorgio CM. Nitrous oxide inhalation as a cause of cervical myelopathy. *Acta Neurol Scand* 2005;112:270-2.
- Cartner M, Sinnott M, Silburn P. Paralysis caused by "nagging." *Med J Aust* 2007;187:366-7.
- Alt RS, Morrissey RP, Gang MA, Hoffman RS, Schaumburg HH. Severe myeloneuropathy from acute high-dose nitrous oxide (N2O) abuse. *J Emerg Med* 2011;41:378-80.
- Hsu CK, Chen YQ, Lung VZ, His SC, Lo HC, Shyu HY. Myelopathy and polyneuropathy caused by nitrous oxide toxicity: a case report. *Am J Emerg Med* 2012;30:1016.e3-6.
- Sotirchos ES, Saidha S, Becker D. Nitrous oxide-induced myelopathy with inverted V-sign on spinal MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:915-6.
- Hirvioja J, Joutsa J, Wahlsten P, Korpela J. Recurrent paraparesis and death of a patient with 'whippet' abuse. *Oxf Med Case Rep* 2016;2016:41-3.
- Yuan JL, Wang SK, Jiang T, and Wen Li Hu WL. Nitrous oxide induced subacute combined degeneration with longitudinally extensive myelopathy with inverted V-sign on spinal MRI: a case report and literature review. *BMC Neurol* 2017;17:222.
- Keddie S, Adams A, Kelso ARC, et al. No laughing matter: subacute degeneration of the spinal cord due to nitrous oxide inhalation. *J Neurol* 2018;265:1089-95.
- Walker DJ, Zacny JP. Analysis of the reinforcing and subjective effects of different doses of nitrous oxide using a free-choice procedure. *Drug Alcohol Depend* 2002;66:93-103.
- Zacny JP, Sparacino G, Hoffmann P, Martin R, Lichtor JL. The subjective, behavioral and cognitive effects of subanesthetic concentrations of isoflurane and nitrous oxide in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 1994;114:409-16.
- Yajnik S, Thapar P, Lichtor JL, Patterson T, Zacny JP. Effects of marijuana history on the subjective, psychomotor, and reinforcing effects of nitrous oxide in humans. *Drug Alcohol Depend* 1994;36:227-36.
- bSenthilkumaran S, Balamurugan N, Menezes RG, Thirumalaikolundusubramanian P. Nitrous oxide toxicity: technical and therapeutic aspects. *Am J Emerg Med* 2013;31:406.
- Chen R, Liao M, Ou J. Laughing gas inhalation in Chinese youth: a public health issue. *Lancet Public Health* 2018;3:e465.
- Chéliout-Hérait F, Durand M, Desterbecq E, Dizien O, Latre J de. Apport des potentiels évoqués visuels, auditifs et somesthésiques dans le diagnostic d'une carence en vitamine B₁₂. *Neurophysiol Clin* 1997;27:59-65.