

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Mise en place d'un parcours de soins chez les patients consultant dans le cadre d'une consommation de protoxyde d'azote : évaluation rétrospective des pratiques aux urgences du CHU de Lille**

Présentée et soutenue publiquement le lundi 9 octobre 2023 à 18h00  
Au Pôle Recherche  
**Par Suzanne MACHTA**

---

**JURY :**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Eric WIEL**

**Assesseur :**

**Monsieur le Docteur Ramy AZZOUZ**

**Directeurs de thèse :**

**Monsieur le Docteur Adrien WAUQUIER**

**Monsieur le Docteur Guillaume GRZYCH**

---

## **AVERTISSEMENT**

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'État de docteur en médecine. Ce document, mis à disposition de la communauté universitaire est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. De ce fait, il existe une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.



## **Abréviations**

ADN	Acide Désoxyribonucléique
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ARS	Agence Régionale de santé
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CSAPA	Centre Spécialisé d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie
EMG	Électromyogramme
GABA	Gamma Aminobutyric Acid
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
N <sub>2</sub> O	Protoxyde d'azote
NMDA	N-Méthyl-D-Aspartate
SAMU	Service d'Aide Médicale Urgente
SFBC	Société Française de Biologie Clinique
SFMU	Société Française de Médecine d'Urgence
SFN	Société Française de Neurologie
SFTA	Société Française de toxicologie Analytique
SMUR	Service Médical d'Urgence et de Réanimation
UADC	Unité d'Accueil et de Déchoquage Chirurgical
UADM	Unité d'Accueil et de Déchoquage Médical
USINV	Unité de Soins Intensifs Neurovasculaires

## Table des matières

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>7</b>
I.    UN USAGE DETOURNE.....	7
II.   ÉPIDEMIOLOGIE.....	10
III.  PHARMACOLOGIE.....	11
IV.   EFFET BIOCHIMIQUE ET METABOLIQUE.....	12
V.    LES CONSEQUENCES DE LA CONSOMMATION DETOURNEE DU N <sub>2</sub> O.....	14
A. <i>Troubles neurologiques et psychiatriques</i> .....	15
B. <i>Thromboses veineuses et artérielles</i> .....	15
C. <i>Lésions cutanées</i> .....	16
D. <i>Lésions pulmonaires</i> .....	16
E. <i>Décès accidentels</i> .....	17
F. <i>Impact environnemental</i> .....	18
VI.   DIAGNOSTIC, EXAMENS, ET PRISE EN CHARGE DES COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES .....	18
A. <i>Les principaux symptômes évocateurs et résultats des examens paracliniques</i> .....	18
B. <i>Bilan biologique</i> .....	20
C. <i>Prise en charge</i> .....	21
D. <i>Suivi</i> .....	22
E. <i>Pronostic des lésions neurologiques</i> .....	22
VII.  DES MESURES DE PREVENTION LIMITEES.....	23
A. <i>L'intérêt d'un protocole de prise en charge aux urgences</i> .....	25
B. <i>Une filière nationale de prise en charge initiée dans les Hauts-de-France</i> .....	26
VIII. OBJECTIF .....	27
<b>MATERIELS ET METHODES.....</b>	<b>28</b>
A. <i>Population étudiée</i> .....	28
B. <i>Recueil de données</i> .....	28
C. <i>Analyses statistiques</i> .....	31
D. <i>Ethique</i> .....	32
<b>RESULTATS .....</b>	<b>33</b>
I.    INCLUSION DES PATIENTS DANS L'ETUDE.....	33
II.   PARTIE 1 : CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE.....	34
A. <i>Age et sexe</i> .....	34
B. <i>Service d'accueil</i> .....	35
C. <i>Motifs de consultation</i> .....	36
D. <i>Mode de recueil de l'existence d'une consommation de protoxyde d'azote</i> .....	37
E. <i>Antécédents et traitement par vitamines B12</i> .....	38
F. <i>Cointoxications associées</i> .....	39

III.	PARTIE 2 : INCLUSION DANS LA FILIERE DE SOINS SPECIFIQUE PROTOXYDE D'AZOTE .....	40
A.	<i>Taux de prescription du bilan biologique spécifique et réalisation du bilan de contrôle .....</i>	40
B.	<i>Evolution temporelle de la prescription du bilan biologique spécifique .....</i>	41
C.	<i>Prescription du bilan biologique spécifique en fonction du motif de consultation .....</i>	42
D.	<i>Prescription du bilan biologique spécifique en fonction des demandes d'avis spécialisés...</i>	43
IV.	PARTIE 3 : CHANGEMENTS INDUITS PAR LA MISE EN PLACE DU PARCOURS DE SOINS .....	44
A.	<i>Effet du parcours de soins sur la prescription du bilan biologique .....</i>	44
B.	<i>Effet du parcours de soins sur la prescription d'imageries et la demande d'avis spécialisé.</i>	45
C.	<i>Effet du parcours de soins sur la prise en charge des patients qui rentrent à domicile .....</i>	46
D.	<i>Effet du parcours de soins sur le nombre de reconsultation aux urgences .....</i>	47
V.	PARTIE 4 : RESULTATS DU BILAN BIOLOGIQUE, PARACLINIQUE ET DEVENIR DU PATIENT .....	48
A.	<i>Résultats du bilan biologique réalisé aux urgences .....</i>	48
B.	<i>Devenir du patient à la suite de son passage aux urgences.....</i>	49
	<b>DISCUSSION .....</b>	<b>50</b>
I.	RESULTATS PRINCIPAUX .....	50
A.	<i>Caractéristiques des patients .....</i>	50
B.	<i>Taux d'inclusion dans la filière spécifique .....</i>	50
C.	<i>Les effets de la mise en place d'une filière de soins aux urgences .....</i>	52
D.	<i>Résultats du bilan biologique.....</i>	53
E.	<i>Orientation du patient .....</i>	54
II.	FORCES ET LIMITES DE L'ETUDE .....	55
A.	<i>Forces .....</i>	55
B.	<i>Limites .....</i>	55
III.	PERSPECTIVES .....	56
A.	<i>Améliorer l'estimation du nombre d'accidents de la route impliquant l'usage de N<sub>2</sub>O.....</i>	56
B.	<i>Optimiser l'inclusion des patients dans le parcours de soins .....</i>	57
C.	<i>Étudier l'efficacité de la mise en place de la filière de soins .....</i>	58
	<b>CONCLUSION .....</b>	<b>58</b>
	<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>59</b>
	<b>ANNEXES .....</b>	<b>65</b>

## Résumé

**Contexte** : Le protoxyde d'azote aussi appelé gaz hilarant, est de plus en plus détourné par les adolescents et les jeunes adultes. Ses nombreux effets néfastes peuvent être graves, et vont amener les patients à consulter aux urgences, où des examens paracliniques et un traitement spécifique seront nécessaires. Une filière de soins spécifique pour la prise en charge de ces patients a été mise en place à partir de juillet 2021 au CHU de Lille. L'objectif principal est d'évaluer la prise en charge des patients se présentant aux urgences dans le cadre d'un usage détourné de protoxyde d'azote.

**Méthode** : Il s'agit d'une étude épidémiologique descriptive rétrospective monocentrique qui inclut les patients ayant consulté aux urgences du CHU de Lille dans le cadre d'une consommation de protoxyde d'azote, de janvier 2020 à décembre 2022. La prise en charge des patients a été évaluée avant et après la mise en place du parcours de soins aux urgences à partir de juillet 2021.

**Résultats** : Parmi les 206 patients qui ont consulté aux urgences de janvier 2020 à décembre 2022, plus de 75% d'entre eux avaient moins de 25 ans. À partir de juillet 2021, seulement 35% des patients ont été intégrés dans le parcours de soins spécifique. Cette filière a cependant entraîné une augmentation significative du nombre de bilans biologiques spécifiques réalisés, de la demande d'un avis addictologique, et de la prescription de vitamine B12 à la sortie des urgences. La prescription écrite de l'arrêt de la consommation de N<sub>2</sub>O est quant à elle restée identique, et n'a concerné que moins de 20% des patients. A la sortie des urgences, 61% des patients ont été orientés vers un retour à domicile.

**Conclusion** : À la suite de complications en lien avec l'usage détourné de N<sub>2</sub>O, les consommateurs vont souvent consulter aux urgences, où il est indispensable de former les urgentistes à la recherche de cet usage, et à sa prise en charge. L'inclusion des patients dans une filière de soins spécifique permet d'optimiser la prise en charge dans le cas où elle aurait été incomplète, et d'assurer le suivi du patient à la sortie des urgences.

## **Introduction**

Le protoxyde d'azote (aussi appelé oxyde nitreux ou proto ou gaz hilarant) est un gaz incolore, inodore, avec un goût légèrement sucré, composé de deux atomes d'azote et d'un atome d'oxygène, donnant ainsi la formule  $N_2O$ . Il possède une action antalgique et euphorisante, obtenue rapidement [1]. Il est utilisé dans le domaine médical, en particulier aux urgences et en préhospitalier pour la prise en charge des patients hyperalgiques et la réalisation de soins douloureux. Un mélange avec de l'oxygène est indispensable à son usage médical, car à l'arrêt de l'inhalation du protoxyde d'azote, une diffusion rapide du sang vers l'alvéole est responsable d'une majoration de la concentration alvéolaire de ce gaz, qui peut être responsable d'une hypoxémie [2]. Il est aussi employé dans le monde de l'industrie en tant que système propulsif (par exemple pour les fusées), mais aussi dans le domaine de l'agroalimentaire, où il est stocké dans des cartouches afin d'être utilisé en cuisine (par exemple, dans les siphons à Chantilly).

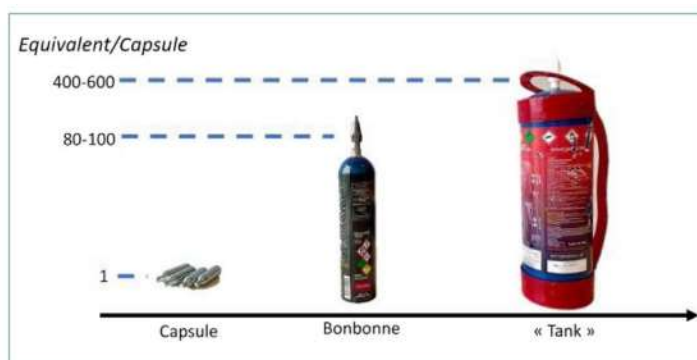
### I. Un usage détourné

Le protoxyde d'azote porte le nom de « gaz hilarant », du fait de son effet euphorisant, de distorsions sensorielles affectant la vue et l'ouïe, obtenue rapidement, et décrit comme un état « rêveur », de « dissociation » ou un effet de « type psychédélique » [3].

Peu coûteux, on retrouve ce produit légalement en vente libre dans les épiceries, les supermarchés et sur Internet sous différentes formes (capsules, bonbonnes, voire tanks) (figure 1), et il peut même parfois être associé à des saveurs (fraises, coco...) (figure 2). Il est également retrouvé dans les boîtes de nuit, les bars à chicha, et même dans des « bars à proto ».



Son usage détourné concerne surtout les adolescents et les jeunes adultes [4]. Ainsi, auparavant, les consommateurs extrayaient le gaz à l'aide d'un cracker, un dispositif permettant de percer la cartouche, pour ensuite transférer le protoxyde d'azote très froid et sous pression dans un ballon de baudruche ou dans un sac plastique, pour enfin l'inhaler par la bouche. Depuis peu, les commerces vendent des bonbonnes et des tanks équipés d'un piston (figure 2) permettant de transférer le gaz directement dans le ballon ou le sac, rendant son usage ainsi plus facile pour les consommateurs. En 2017, de plus grands cylindres font leur apparition, pouvant peser de 0.58 kg à 15 kg, permettant d'obtenir respectivement de 300 litres à environ 5 000 litres de protoxyde d'azote [3].



**Figure 1 :** Les différentes formes de conditionnement du  $N_2O$ , avec leurs équivalents en capsules et unités (d'après [5])

Certaines utilisations ont lieu entre amis, lors de festivités, dans des soirées privées, dans des boîtes de nuit, durant des concerts de musique, dans des voitures garées, et même dans des espaces publics comme les parcs [3]. On retrouve aussi des personnes qui consomment ce produit seules. L'inhalation de protoxyde d'azote peut atteindre des quantités massives, cette consommation pouvant être régulière, et même devenir quotidienne [6].



*Figure 2 : Exemple de produits retrouvés sur la voie publique, avec une bonbonne qui propose une saveur, et une autre qui propose de gagner un séjour à l'étranger.*

Ces utilisateurs consomment plus souvent de l'alcool, ou des toxiques, en association à l'inhalation du protoxyde d'azote, en vue de majorer les effets du gaz ou de produire une action différente [7].

À ce jour, la consommation de protoxyde d'azote est banalisée [8]. Sa popularité croissante peut s'expliquer par sa disponibilité facile, son faible prix, ses effets de courte durée et la perception par les utilisateurs d'un produit relativement sûr, alors que cet usage détourné de protoxyde d'azote, peut être responsable de conséquences graves sur la santé de l'utilisateur, voire mortelles [9].

## II. Épidémiologie

Durant le XIX<sup>e</sup> siècle, la haute classe sociale britannique organisait des soirées au gaz hilarant, seul groupe de la population qui expérimentait cette nouveauté de l'inhalation du protoxyde d'azote. Cependant, au cours des dix dernières années, il a été constaté une forte augmentation de son usage récréatif dans de nombreux pays du monde. Les informations qui concernent la prévalence de l'usage détourné du protoxyde d'azote dans le monde sont limitées [3].

Au fil des années, il a été observé une évolution des conditionnements utilisés. Les utilisateurs qui consommaient initialement des cartouches, se sont ensuite tournés vers des packagings contenant de plus grandes quantités [3]. À ce jour, les cartouches retrouvées sur la voie publique ont presque disparu, laissant place à des bonbonnes de N<sub>2</sub>O.

Une enquête internationale GDS (Global Drug Survey) a été réalisée en 2016 sur Internet auprès de 35 pays du monde entier, dont les répondants étaient généralement des consommateurs de produits toxiques, indiquant que la prévalence de l'usage détourné de protoxyde d'azote était en moyenne de 19% au cours d'une vie. Le Royaume-Uni avait le taux le plus élevé, 39% de la population avait consommé au moins une fois du protoxyde d'azote dans sa vie, suivi des Etats-Unis qui eux étaient à 29% de consommateurs [10]. La même enquête a été renouvelée en 2019, elle a constaté que 23.6% des personnes interrogées avaient déjà consommé du protoxyde d'azote au moins une fois dans leur vie, et 11.9% en avaient consommé au cours du dernier mois [11].

En France, le réseau d'addictovigilance est un système dédié à la surveillance des abus, de la dépendance, et des conséquences associées à l'usage de substances psychoactives sur le territoire français, il travaille en collaboration étroite avec l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). De 2012 à 2021, le centre a recensé 525

notifications qui concernent l'abus de protoxyde d'azote, avec un nombre de cas qui a augmenté de façon exponentielle (d'une dizaine de cas à 338 cas) de 2018 à 2021 [12].

L'ANSM a estimé une augmentation de la consommation multipliée par dix depuis 2019. Près de la moitié des consommations sont quotidiennes (47% des cas rapportés en 2021 contre 34 % en 2020), certaines atteignent même une utilisation journalière de plusieurs dizaines de bonbonnes. En parallèle, le nombre de complications graves a triplé de 2020 à 2021, avec 80% de complications neurologiques chez ces patients [13].

La population jeune est concernée, avec une étude réalisée en France de janvier à juin 2017, qui a montré que 5.5% des élèves âgés de 14-15 ans ont déjà consommé du N<sub>2</sub>O [14]. L'âge moyen de consommation en 2022 était de 22 ans, mais 10% étaient des mineurs [15].

Les complications les plus fréquemment décrites dans une méta-analyse de 2019 sont la sclérose combinée de moelle (28%), suivie de la myélopathie (26%) puis de la polyneuropathie démyélinisante (23%), avec comme principaux symptômes des paresthésies, une marche instable ou une sensation de faiblesse des membres inférieurs. De plus, 72% de ces patients avaient au moins une perturbation du bilan biologique : soit une carence en vitamine B12, soit une hyperhomocystéinémie, soit une élévation de l'acide méthylmalonique plasmatique [16].

### III. Pharmacologie

La principale cible de la molécule de N<sub>2</sub>O est l'effet agoniste sur les récepteurs GABA (Gamma-Aminobutyric Acid) entraînant la sensation de bien-être [17]. Elle exerce aussi un effet agoniste partiel sur les récepteurs  $\mu$  et  $\kappa$  produisant des effets analgésiques de type dose-dépendants, et un effet inhibiteur sur les récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate)

responsables des propriétés anesthésiques, ce qui apporte une action proche de celle de la Kétamine [18]. Un phénomène de tolérance explique que l'effet analgésique maximal est présent au bout de 20 à 30 minutes, et s'estompe après 2 h 30 d'inhalation [19]. L'action analgésique est présente à partir d'une concentration inspirée de 10% de protoxyde d'azote, et un effet hypnotique apparaît au-dessus de 30%. À une concentration de 20% de N<sub>2</sub>O, l'effet antalgique est équivalent à 15 mg de morphine par voie sous-cutanée [20].

#### IV. Effet biochimique et métabolique

Le protoxyde d'azote agit en oxydant de manière irréversible l'ion cobalt qui appartient à la vitamine B12, ainsi responsable de son inactivation fonctionnelle [21]. Les conséquences sont donc identiques à celles d'une carence en vitamine B12, molécule indispensable à la synthèse et l'entretien de la gaine de myéline. De ce fait, en cas d'inhalation prolongée et chronique, une démyélinisation des fibres nerveuses longues est responsable d'une altération du cordon postérieur et latéral de la moelle, ainsi que d'une polyneuropathie sensitivo-motrice. En cas de carence préexistante en vitamine B12, celle-ci pourrait potentialiser la toxicité du protoxyde d'azote [22,23].

Le protoxyde d'azote entraîne une inactivation de la vitamine B12, dont le métabolite est un cofacteur de la méthionine-synthase, qui inhibe ainsi, d'une part, la transformation du 5-méthylterahydro-folates en tetrahydrofolates, molécule intervenant dans la synthèse de l'ADN, impactant les cellules à divisions rapides, et pourrait entraîner une anémie mégalo-blastique [24]. D'autre part, cette inactivation de la vitamine B12, empêche aussi la conversion de l'homocystéine en méthionine, molécule qui intervient dans la méthylation de la gaine de myéline. C'est pourquoi, le protoxyde d'azote est responsable de l'absence d'entretien et de synthèse de la myéline au niveau des fibres nerveuses [21]. À cela, s'ajoute une accumulation de l'homocystéine en amont responsable d'une prédisposition aux





intervient ensuite dans le cycle de Krebs. De ce fait, il existe une accumulation d'acide méthylmalonique, qui est utilisé en tant que marqueur de gravité clinique de l'intoxication chronique au protoxyde d'azote (figure 4) [27,28].

## V. Les conséquences de la consommation détournée du N<sub>2</sub>O

	Conséquences aiguës transitoires	Conséquences chroniques persistantes
Digestifs	Nausées, vomissements	
Neurologiques	Céphalées, vertiges, paresthésies, troubles de la marche, convulsions, majoration de la pression intracrânienne, flou visuel, coma	Troubles de la mémoire à court et long terme, troubles cognitifs, polyneuropathie axonale sensitivo-motrice, neuropathie démyélinisante mixte, sclérose combinée de moelle, myélite, ataxie proprioceptive, troubles vésico-sphinctériens, troubles de l'érection, accident vasculaire cérébral
Psychiatriques	Agitation, anxiété, attaque de panique, hallucinations, confusion, état de dissociation	Dépendance, syndrome de sevrage, troubles cognitifs, épisodes psychotiques, hallucinations, troubles de l'humeur
Cardiologiques	Palpitations, tachycardie, bradycardie, arythmie	Embolie pulmonaire, syndrome coronaire aigu, thrombose aortique
Respiratoires		Fausse route, œdème aigu pulmonaire, insuffisance respiratoire aiguë, asphyxie
Traumatologiques		Barotraumatisme, rupture tympanique, agressions, chutes, accident de la route, brûlures, engelures oro-laryngo-respiratoires
Environnementaux		Incendies, explosions, nuisances sonores, destruction de la couche d'ozone, pollution, ingestion de matériaux par les animaux

**Tableau 1** : Risques de la consommation détournée de protoxyde d'azote (d'après [3,4,6,12,25,29–41]).

L'inhalation massive ou répétée de protoxyde d'azote conduit à une inactivation fonctionnelle de la vitamine B12 qui serait dose-dépendante [42], exposant à des pathologies hématologiques, neurologiques, cardiovasculaires et psychiatriques, auxquels s'ajoute aussi un impact environnemental important. De nombreux effets en lien avec l'imprégnation de protoxyde d'azote tels que lipothymie, vertiges, vomissements, sont transitoires, et ne durent que jusqu'à 30 minutes après l'arrêt de l'inhalation du gaz, du fait

de la demi-vie courte du produit [43]. L'ensemble des effets transitoires et complications sont résumés dans le tableau 1.

#### A. Troubles neurologiques et psychiatriques

Le système nerveux central et périphérique est celui qui est le plus souvent endommagé, entraînant des scléroses combinées de moelle, des myélites ou des neuropathies périphériques. Des pathologies psychiatriques ont aussi été décrites en lien avec les lésions nerveuses, telles que des troubles cognitifs, des épisodes psychotiques, des hallucinations, ou même des troubles de l'humeur [29,31,33,34,44]. L'usage détourné de N<sub>2</sub>O chez les enfants d'âge scolaire est très préoccupant du fait d'éventuelles répercussions négatives sur un cerveau en plein développement [3].

#### B. Thromboses veineuses et artérielles

Un état d'hypercoagulabilité responsable d'évènements thrombotiques a été décrit en lien avec une hyperhomocystéinémie [45–47]. Dans une étude réalisée à l'hôpital d'Amsterdam qui incluait 326 patients consommant du protoxyde d'azote avec des conséquences neurologiques ou thromboemboliques, 5% d'entre eux avaient eu un évènement thrombotique grave, dont 59% d'embolie pulmonaire, et 17% de syndrome coronaire aigu. Le reste des évènements avait été marqué par une thrombose de l'artère fémorale, de l'artère cérébrale moyenne, une thrombose veineuse portale et cérébrale. Chez ces patients, les concentrations d'homocystéine étaient élevées, s'étalant de 22 à 253 µmol/L [25].



### C. Lésions cutanées

Le fait de transférer le protoxyde d'azote dans un ballon ou un sac permet de réchauffer ce gaz à température initialement très froid, mais certains utilisateurs l'inhalent directement par les distributeurs de crème fouettée, les cartouches ou cylindres, risquant de graves gelures. En effet, le gaz est stocké dans ces conditionnements jusqu'à  $-55^{\circ}$  C. De ce fait, lorsqu'il est libéré, il est capable en quelques secondes de brûler le nez, les lèvres, la bouche, la gorge et les cordes vocales [35–37].

Les cylindres présentent également un risque de gelures graves de la peau et des tissus sous-jacents, en lien avec le serrage de l'objet froid entre les cuisses pendant le remplissage des ballons. En effet, au fur et à mesure que le gaz est libéré de son réservoir pour remplir le ballon, les parois du cylindre se mettent à refroidir, jusqu'à une température de congélation. En raison de l'action analgésique du gaz et de la température froide du cylindre lui-même, les consommateurs risquent de ne pas ressentir les lésions en cours de constitution. À cela, s'ajoute le risque de sous-estimer la gravité de la brûlure, pouvant n'être que du premier ou deuxième degré initialement, puis évoluer au cours du temps vers des brûlures du troisième degré [35,36,38].

### D. Lésions pulmonaires

Des dommages pulmonaires peuvent être causés en lien avec l'inhalation de certaines substances cachées dans les conditionnements. En effet, dans les siphons à crème fouettée, des analyses auraient montré la présence de substances nocives qui peuvent atteindre les alvéoles pulmonaires, incluant l'isothiocyanate de cyclohexyle (une substance classée comme sensibilisant respiratoire) et le zinc qui peuvent provoquer des dégâts pulmonaires [39].

Des lésions pulmonaires peuvent aussi apparaître à cause de la pression du gaz. En effet, le fait de libérer d'abord le gaz dans un ballon permet de normaliser sa pression. Cependant, lorsqu'il est directement inhalé sans intermédiaire, la pression élevée du gaz, notamment dans les cylindres, peut provoquer une rupture spontanée du parenchyme pulmonaire responsable d'œdème aigu pulmonaire, de pneumothorax, ou de pneumomédiastin [3].

#### E. Décès accidentels

Les décès en lien avec l'usage détourné du protoxyde d'azote sont peu documentés, ils sont surtout la conséquence d'une asphyxie accidentelle en inhalant le gaz avec un masque, ou un sac en plastique sur la tête dans le but de prolonger les effets du protoxyde d'azote, aggravée par la sédation qui empêche la victime d'avoir une réponse adaptée en retirant le masque ou le sac [29,40,41]. L'hypoxie peut aussi survenir simplement en se trouvant dans un espace clos tel qu'une voiture.

Il existe un risque de décès par la survenue d'une bradypnée, expliquée par l'effet dépresseur central additif lorsque le protoxyde d'azote est associé à de l'alcool, des benzodiazépines ou des opioïdes. Ce risque est majoré par l'utilisation du protoxyde d'azote seul, car aucun témoin n'est présent pour porter assistance ou appeler les secours, favorisant ainsi l'asphyxie et, finalement, menant au décès [3].

Des accidents de la voie publique qui impliquent des véhicules à moteur dus à l'inhalation du gaz durant la conduite, ou à l'imprégnation par le protoxyde d'azote qui altère la vigilance, ont été décrits comme étant une cause de décès, avec la difficulté de prouver l'utilisation du gaz sur le plan médico-légal [40]. En effet, aux Pays-Bas, il a été constaté que le nombre d'accidents de la route impliquant la consommation de protoxyde d'azote a augmenté de 80 % entre 2019 et 2021 (de 2 652 à 4 860 accidents) [3]. Cependant, il est

impossible de connaître le chiffre exact d'accidents de la voie publique, du fait de l'absence de marqueur biologique de certitude. Ces chiffres sont donc certainement sous-estimés.

#### F. Impact environnemental

Dans certains endroits, des nuisances sonores ont été mises en évidence, dues au bruit de sifflement lors de l'échappement du gaz de la bouteille de protoxyde d'azote. S'ajoute à cela, de nombreuses cartouches métalliques et des ballons en latex ou en caoutchouc, retrouvés abandonnés sur la voie publique, qui sont responsables, d'une part, d'une ingestion par les animaux, et d'autre part d'une pollution non-négligeable du fait de la décomposition très lente de ces matériaux.

Le  $N_2O$  est un puissant gaz à effet de serre, trois cents fois plus puissant que le dioxyde de carbone, qui intervient en troisième position (après le dioxyde de carbone et le méthane) dans la destruction de la couche d'ozone [3].

Pour finir, le protoxyde d'azote étant un produit hautement inflammable, il peut être responsable d'incendies, voire d'explosions s'il est utilisé dans des lieux à risques [3].

## VI. Diagnostic, examens, et prise en charge des complications neurologiques

### A. Les principaux symptômes évocateurs et résultats des examens paracliniques

Les signes neurologiques sont au premier plan, avec des paresthésies, une hypoesthésie ou un déficit sensitivo-moteur des membres inférieurs, voire des quatre membres, qui peuvent être responsables d'une instabilité à la marche, ainsi que de chutes [48,49]. Ces symptômes sont principalement en lien avec une neuropathie périphérique ou une sclérose combinée de moelle.

En cas d'atteinte médullaire, l'IRM médullaire pourra montrer un hypersignal en séquence T2, sans prise de contraste, au niveau du cordon postérieur, principalement au niveau de la partie cervicale de la moelle [50] (figure 4). L'électromyogramme peut quant à lui montrer une réduction des amplitudes motrices et sensorielles, avec un ralentissement des vitesses de conduction et une prolongation des latences, notamment en lien avec une neuropathie mixte, axonale et démyélinisante [32,50]. En cas de réalisation d'une biopsie surale, celui-ci montrera principalement des signes de dégénérescence axonale chronique [32].



**Figure 4 :** IRM médullaire en coupes sagittales T2 TSE (A) et axiales MEDIC (B, C, D) objectivant un hypersignal intramédullaire postérieur étendu de C2 à C6 (A). Les coupes axiales indiquent la topographie de l'hypersignal cordonal postérieur bilatéral et symétrique réalisant un aspect de « V inversé » (flèches) (d'après [51]).

## B. Bilan biologique

Du fait de la demi-vie très courte et de l'élimination rapide du protoxyde d'azote, sa détection dans les échantillons biologiques prélevés est difficile, car le protoxyde d'azote inhalé ne pourrait être détecté dans le sang, l'urine, et l'air expiré qu'immédiatement après l'exposition. Ainsi, les tests de dépistage de routine sont incapables de détecter le protoxyde d'azote [52], et aucun marqueur spécifique de l'intoxication n'a été découvert à ce jour.

L'homocystéine est le marqueur le plus sensible, il augmente au-dessus du seuil de 14  $\mu\text{mol/L}$ , lorsque la consommation est datée de moins d'une semaine, il peut donc être utilisée comme témoin de la consommation récente de protoxyde d'azote [28]. Cependant, sa variation temporelle est, à ce jour, encore mal comprise. De ce fait, une homocystéinémie normale ne peut pas exclure une inhalation de  $\text{N}_2\text{O}$  datant de plus de quatre jours [53]. Ce marqueur n'est pas spécifique, il est aussi majoré chez l'adulte dans certaines maladies métaboliques génétiques (par exemple le déficit en cystathionine  $\beta$ -synthase), et maladies acquises telles que les carences vitaminiques (B6, B9, B12), dans l'insuffisance rénale, dans l'insuffisance hépatique, et suite à la prise de certains médicaments [46]. D'où l'intérêt d'un dosage des vitamines B6, B9, et B12, de la créatinine et la réalisation d'un bilan hépatique pour la recherche de diagnostics différentiels.

L'augmentation de l'acide méthylmalonique semble être un marqueur de l'intoxication chronique au protoxyde d'azote. Ce dosage est moins sensible [27], mais plus spécifique que l'homocystéine, car son augmentation n'est retrouvée que dans certaines maladies métaboliques héréditaires et dans le cadre d'une carence en vitamines B12 uniquement [4]. Par contre, une normalisation de la valeur de ce marqueur est observée lorsque les patients sont supplémentés en vitamine B12 [54]. Son élévation peut aussi témoigner de dommages

métaboliques importants, provoquant des conséquences cliniques graves. Il peut ainsi être utilisé comme marqueur de signe de gravité de l'intoxication au N<sub>2</sub>O [28].

### C. Prise en charge

Aucune recommandation n'a été publiée à ce jour sur le traitement de l'usage détourné de protoxyde d'azote, en particulier face à la présence de signes neurologiques. Certains auteurs soulignent d'abord la nécessité de l'arrêt complet de la consommation de protoxyde d'azote, associé à une supplémentation en vitamine B12 afin de restaurer le métabolisme de la vitamine B12 [30,55]. La forme orale doit être utilisée en première intention, par rapport à la voie intramusculaire, qui elle, est responsable d'une diminution de l'observance, et entraîne plus d'effets indésirables [56], surtout qu'il a été montré que la vitamine B12 orale à haute dose (de 1000 à 2000 µg) a une efficacité similaire à la forme intramusculaire [56,57]. Le patient devra être informé qu'en cas de poursuite de l'utilisation du protoxyde d'azote, la supplémentation en cobalamine n'aura aucune efficacité et ne préviendra pas les lésions résultantes de la toxicité du protoxyde d'azote [58].

L'association à une supplémentation en vitamine B9 (folates) doit être réservée uniquement aux patients ayant un déficit observé sur le dosage. En effet, certaines études montrent une potentielle neurotoxicité lorsque cette supplémentation est réalisée en association avec la prise de protoxyde d'azote [59].

En ce qui concerne la méthionine, un apport supplémentaire doit être prudent du fait de la rareté d'utilisation de ce traitement et du risque de dommages hépatiques [60]. De plus, une étude récente a montré qu'il n'existe pas de déficit quantitatif en méthionine lors d'une consommation détournée de protoxyde d'azote [61].

En parallèle, du fait du risque de pharmacodépendance, une évaluation addictologique peut être réalisée afin d'évaluer le risque de syndrome de sevrage (pouvant compromettre l'arrêt total de la prise de protoxyde d'azote), de pouvoir instaurer un traitement adapté, et d'orienter si nécessaire, le patient vers une structure spécialisée. À ce jour, il n'existe aucune recommandation pour la prise en charge des sujets dépendants au protoxyde d'azote, ni sur le traitement du syndrome de sevrage [62].

#### D. Suivi

Actuellement, une seule étude traite de la prise en charge des patients après la mise en place du traitement. Celle-ci suggère de contrôler le bilan biologique après trois semaines d'arrêt du protoxyde d'azote et de supplémentation en vitamine B12, afin de vérifier la correction du métabolisme de la vitamine B12. En cas d'absence de normalisation de certains marqueurs, et après vérification de l'observance du traitement, des diagnostics différentiels devront être recherchés, en particulier une malabsorption de la vitamine B12 per os, ou une maladie métabolique [55].

En parallèle, un suivi addictologique devrait être mis en place afin d'accompagner les patients dans leur démarche d'arrêt complet du N<sub>2</sub>O, de prévenir les récurrences, et de prendre en charge une éventuelle reprise de l'utilisation détournée de protoxyde d'azote.

#### E. Pronostic des lésions neurologiques

La plupart des signes neurologiques ainsi que les lésions à l'IRM médullaire, en lien avec la consommation de protoxyde d'azote, sont au moins partiellement, voire complètement réversibles après le traitement. Cependant, certains patients peuvent avoir des lésions neurologiques irréversibles malgré la supplémentation en vitamine B12 [29,63–65]. Dans une étude réalisée chez des patients atteints de sclérose combinée de moelle,

14% avaient obtenu une rémission clinique, et 86% ont eu une amélioration [66]. Une autre étude a quant à elle aussi montré un taux de rémission clinique des symptômes neurologiques de 17% [29].

## VII. Des mesures de prévention limitées

En France, très peu de campagnes de prévention existent afin de dissuader la population générale de détourner l'usage du protoxyde d'azote. Cette utilisation est facilitée par le fait que ce produit n'est pas considéré comme illicite, et que sa vente et inhalation sont légales.

Dans le but de prévenir l'utilisation dangereuse de ce produit, un nouveau texte de loi publié en juin 2021, maintient légal la commercialisation du protoxyde d'azote, mais interdit de vendre ou d'offrir à un mineur du protoxyde d'azote quel que soit le conditionnement, il prohibe aussi l'incitation d'un mineur à utiliser le N<sub>2</sub>O pour en obtenir des effets psychoactifs. De plus, les sites de commerce en ligne doivent spécifier l'interdiction de vente aux mineurs sur leur page internet. Aujourd'hui, la loi punit aussi la vente ou l'offre à toute personne dans les débits de boissons et de tabac de protoxyde d'azote, et la vente ou distribution de tout produit destiné à faciliter l'extraction de protoxyde d'azote (exemple : « cracker », ballons) pour en obtenir des effets psychoactifs [67].

Un nouvel arrêté, paru en juillet 2023 dans le Journal Officiel de la République française, fixe la quantité maximale autorisée à la vente aux particuliers par acte de vente, qui sera limitée aux cartouches de poids individuel inférieur à 8.6 grammes, au sein d'une boîte ne dépassant pas un total de dix cartouches. Cette loi entrera en vigueur à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2024. Cependant, elle n'entraînera pas de conséquences sur les ventes réalisées en dehors du cadre légal (non déclarées ou réalisées par des trafiquants), ni sur les ventes qui ont lieu sur Internet, dont la plupart des sites sont basés à l'étranger. De plus, le texte



ne mentionne pas d'interdiction de posséder, ni de consommer de grandes quantités de N<sub>2</sub>O [68].

Sur le territoire français, deux saisies à grande échelle de bouteilles de protoxyde d'azote ont été réalisées par les forces de l'ordre, en décembre 2021 avec près de 7 tonnes (soit 3,5 millions de litres), et en août 2022 avec environ 15 tonnes (soit 7,6 millions de litres) [3]. De plus, on retrouve sur la voie publique une quantité importante de bonbonnes, qui témoigne de l'ampleur de la consommation de ce produit en France.

Afin de sensibiliser la population française et de l'informer sur les risques de la consommation de protoxyde d'azote, le gouvernement français a créé des supports de communication dans le but de les afficher dans les lieux publics et de les diffuser sur les réseaux sociaux [69] (figure 5).

Face à l'émergence des dépendances au protoxyde d'azote, une prise en charge addictologique a été incluse dans les CSAPA (Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie), à la maison des adolescents et aux points accueil écoute jeunes, qui sont des établissements présents dans la quasi-totalité des départements français [70].



*Figure 5 : Support de communication visant à informer des risques du protoxyde d'azote (d'après [69]).*

## A. L'intérêt d'un protocole de prise en charge aux urgences

À ce jour, très peu d'études ont été réalisées sur la prise en charge des patients consultant dans un service d'urgence dans le cadre d'une consommation détournée de protoxyde d'azote. De plus, les professionnels et les étudiants en santé manquent de connaissances sur le diagnostic et la prise en charge des complications émergentes. Pour finir, la SFMU (Société Française de Médecine d'Urgence), la SFTA (Société Française de Toxicologie Analytique), la SFBC (Société Française de Biologie Clinique), et la SFN (Société Française de Neurologie) n'ont à ce jour publié aucune recommandation sur la prise en charge de ces patients. Cependant, un travail a été initié en juin 2023 afin de les rédiger. Ce manque de recommandations peut être responsable d'une prise en charge incomplète, notamment dans les services d'urgence, en termes de prescriptions de bilans biologiques, d'examens complémentaires, d'avis spécialisés à demander, d'orientation du patient, et de suivi à la sortie des services d'urgence.

Face à ce phénomène récent, peu connu et qui évolue rapidement, il est primordial de sensibiliser les professionnels de santé au repérage de cette consommation, qu'elle soit unique ou répétée, et à la prise en charge de ces patients, dont de nombreuses conséquences vont relever de l'urgence relative, voire de l'urgence vitale. L'uniformisation des pratiques et une prise en charge optimale peuvent être ainsi effectives par la mise en place d'un parcours de soins spécifique, qui guidera les professionnels de santé, en particulier les urgentistes, dans la prescription des examens complémentaires, des thérapeutiques, l'indication à un avis spécialisé en urgence, et permettra d'assurer un suivi adapté à la sortie du service des urgences.

## B. Une filière nationale de prise en charge initiée dans les Hauts-de-France

Devant le nombre de complications qui ne cesse de croître au cours des dernières années suite à l'usage détourné de N<sub>2</sub>O, le Centre Hospitalier universitaire (CHU) de Lille, en collaboration avec l'ARS des Hauts-De-France, a décidé de mettre en place un réseau de prise en charge spécifique de ces patients au sein du CHU de Lille, qui s'étend à certains centres hospitaliers périphériques de la région, et à d'autres régions.

Ce parcours de soins, mis en application depuis juillet 2021, consiste à prescrire chez tout patient consultant pour un motif en lien avec l'usage détourné de protoxyde d'azote, un bilan biologique préétabli dans le logiciel des urgences, comprenant une créatininémie, un bilan hépatique, un dosage des acides aminés plasmatiques, de la vitamine B6, B9, et B12, et une homocystéinémie. Le dosage de l'acide méthylmalonique plasmatique a été ajouté depuis octobre 2022. Un avis neurologique en urgence doit être demandé devant des signes neurologiques. Le traitement immédiat à prescrire consiste à l'arrêt complet de la consommation de protoxyde d'azote et à la supplémentation en vitamine B12 par voie orale. Une ordonnance afin de réaliser un bilan biologique de contrôle à quatre semaines est remise par le professionnel de santé ou envoyée par courrier au patient (annexe 1).

La prescription du bilan biologique préétabli aux urgences permet au biologiste d'inclure le patient dans la filière de soins spécifique dans le but d'assurer son suivi à la suite du passage aux urgences. À partir de juillet 2022, un courrier est envoyé d'une part au patient afin de l'inciter à réaliser le bilan biologique de contrôle à quatre semaines et de l'informer de la nécessité d'arrêter définitivement le protoxyde d'azote dans le cas où cela n'avait pas été fait durant la consultation dans le service d'urgence, et d'autre part, au médecin traitant du patient pour le guider dans la poursuite de la prise en charge, en fonction des résultats du bilan biologique réalisé aux urgences (annexe 2).

## VIII. Objectif

Le protoxyde d'azote est de plus en plus détourné par les adolescents et les jeunes adultes, du fait de son effet euphorisant, il présente de nombreux effets néfastes, à court et long terme, transitoires, voire persistants. Ce phénomène récent, qui progresse rapidement depuis quelques années, fait émerger des complications, dont les principales sont en lien avec une inactivation fonctionnelle de la vitamine B12 responsable surtout de troubles neurologiques qui peuvent être graves et irréversibles. Les effets indésirables de la consommation de protoxyde d'azote vont amener les usagers à consulter principalement aux urgences où ces patients nécessiteront une prise en charge spécifique, en termes de prescription d'examen paracliniques, de demandes d'avis spécialisés, de traitements et de suivi. Face à l'absence totale de recommandations existantes à ce jour et l'absence de formation des professionnels de santé sur la prise en charge des consommateurs de protoxyde d'azote, une filière de soins spécifique a été créée à partir de juillet 2021 au CHU de Lille dans le but d'uniformiser les prescriptions aux urgences, d'optimiser la prise en charge du patient, puis d'assurer son suivi à la sortie des urgences.

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer la prise en charge des patients se présentant aux urgences dans le cadre d'une consommation de protoxyde d'azote. Secondairement, les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques, et l'orientation du patient seront étudiées.

## **Matériels et méthodes**

### A. Population étudiée

Il s'agit d'une étude rétrospective qui inclus tous les patients du CHU de Lille, qui ont été admis dans les services d'urgence suivants : urgences adultes, urgences pédiatriques, unité d'accueil de déchoquage médicale (UADM) couplé au service de toxicologie, unité d'accueil de déchoquage chirurgicale (UADC), et centre de traitement des brûlés au sein de l'hôpital Salengro, appartenant au CHU de la ville de Lille, de janvier 2020 à décembre 2022. Les critères d'inclusion sont les patients de tout âge qui ont été admis aux urgences à la suite d'une consommation détournée de protoxyde d'azote.

### B. Recueil de données

Les données ont été recueillies à l'aide d'une recherche par la présence du mot-clef « protoxyde d'azote » ou de ses synonymes, dans les services des urgences adultes, des urgences pédiatriques, d'UADM et toxicologie, d'UADC, et du centre de traitement des brûlés, au sein de l'entrepôt de données du CHU de Lille. Les patients ont ensuite été exclus de l'étude lorsqu'il n'y avait pas de consommation de protoxyde d'azote (mot-clef inclus dans une négation, synonyme du mot-clef qui n'a aucun lien avec le  $N_2O$ , agression par une bonbonne de  $N_2O$  ou accident impliquant un tiers ayant consommé du  $N_2O$ ), lorsque l'existence de son utilisation était uniquement retrouvée dans les antécédents du patient, lorsque le motif de consultation ou le diagnostic retenu n'avait aucun lien avec la consommation de protoxyde d'azote au vu des données de la littérature, notamment lorsque des symptômes transitoires sont apparus à distance de la consommation (>1h), lorsque la présence d'une consommation de protoxyde d'azote était douteuse ou que le patient avait

quitté les urgences avant le premier entretien médical (du fait de l'absence de prescriptions possibles et de nombreuses données manquantes).

L'ensemble des informations ont été recueillies à l'aide du logiciel informatique SILLAGE qui répertorie tous les dossiers médicaux des patients.

Données cliniques :

- Âge au moment de l'admission dans le service,
- Sexe,
- Service d'accueil : lorsque le patient arrive dans un service puis est transféré dans un autre service du fait d'une mauvaise orientation initiale, le second service d'accueil était pris en compte. Au CHU de Lille, les urgences pédiatriques accueillent les enfants jusqu'à l'âge de 15 ans et 3 mois. Le service de Toxicologie associé à l'UADM accueille les patients lorsque le critère d'admission au déchoquage médical est présent, lorsque la prise de N<sub>2</sub>O est associée à une intoxication médicamenteuse, ou dans certains cas, lorsque l'intoxication au protoxyde d'azote est déclarée au moment de l'entretien avec l'infirmière d'accueil et d'orientation,
- Mode de recueil de la présence d'une consommation de N<sub>2</sub>O, qui est retrouvée soit dans le motif d'entrée au moment de l'entretien avec l'infirmière d'accueil et d'orientation lorsqu'elle est déclarée spontanément par le patient, soit dans l'histoire de la maladie lors de l'interrogatoire, ou recueilli par le neurologue lorsque son avis est sollicité,
- Motif de consultation principal : un patient peut consulter pour plusieurs motifs en lien avec l'usage détourné de N<sub>2</sub>O.

- °Déficit neurologique : paresthésies, parésies, trouble de la marche compliqué de chutes, vertiges, troubles de la mémoire, troubles de l'érection, sauf symptômes faisant découvrir une thrombose artérielle ou veineuse.
  - °Symptômes neuropsychiatriques : hallucinations, agitation, anxiété, crise d'angoisse, syndrome de sevrage, dépendance, demande de sevrage.
  - °Traumatisme sous l'effet de l'imprégnation en N<sub>2</sub>O : accident de la route impliquant un véhicule à moteur, chutes (sauf celles en lien avec troubles chroniques de la marche), agressions sexuelles ou physiques.
  - °Cardiorespiratoires : douleur thoracique, dyspnée, palpitations, lipothymie, perte de connaissance, sauf symptômes faisant découvrir une thrombose artérielle ou veineuse.
  - °Intoxication médicamenteuse volontaire.
  - °Brûlures lors de la consommation de N<sub>2</sub>O.
  - °Troubles de conscience : somnolence, coma.
  - °Symptômes faisant découvrir une thrombose artérielle ou veineuse.
  - °Surveillance seule : dans le cadre une consommation asymptomatique.
- Supplémentation par vitamine B12 avant l'admission : prescrite par un médecin ou prise en automédication,
  - Cointoxications associées à la consommation de protoxyde d'azote :
    - Tabagisme actif ou tabac à chicha : au moins quotidien ou sevré il y a moins d'un mois.
    - Toxiques : concerne l'ensemble des produits stupéfiants, consommation occasionnelle, ou dernière consommation datée de moins d'un mois.
    - Alcool : associé à la consommation de protoxyde d'azote ou exogénose chronique.

Bilan biologique prescrit aux urgences : les normes prises en compte sont celles du laboratoire du CHU de Lille, certains marqueurs dépendent de l'âge et du sexe du patient. Si des paramètres biologiques ont été réalisés plusieurs fois aux urgences, les valeurs du bilan biologique le plus récent sont prises en compte.

- Absence de bilan biologique ou bilan biologique non spécifique,
- Bilan biologique spécifique incomplet : inclue le dosage de la vitamine B12 et/ou de l'homocystéinémie,
- Bilan biologique complet : comprend une créatininémie, un bilan hépatique, le dosage des Acides Aminés plasmatiques, de la vitamine B6, B9, et B12, et l'homocystéinémie,

Prise en charge aux urgences et à la sortie :

- Devenir : hospitalisation ou retour à domicile,
- Consigne écrite dans le courrier de sortie d'arrêt de la consommation,
- Supplémentation en vitamine B12,
- Consultations spécialisées proposées et/ou réalisées : neurologique, addictologique (incluant un rappel téléphonique, ou une orientation vers un établissement spécialisé),
- Prescription d'examen paracliniques : IRM médullaire, EMG,
- Réalisation du bilan biologique de contrôle à quatre semaines lorsque le patient a été intégré dans le parcours de soins.

### C. Analyses statistiques

Toutes les variables de l'étude sont catégorielles et sont présentées sous forme de pourcentages. Les groupes sont comparés à l'aide d'un test du chi carré ou du test exact de Fisher (pour les échantillons de petite taille). Tous les tests sont bilatéraux et le seuil de



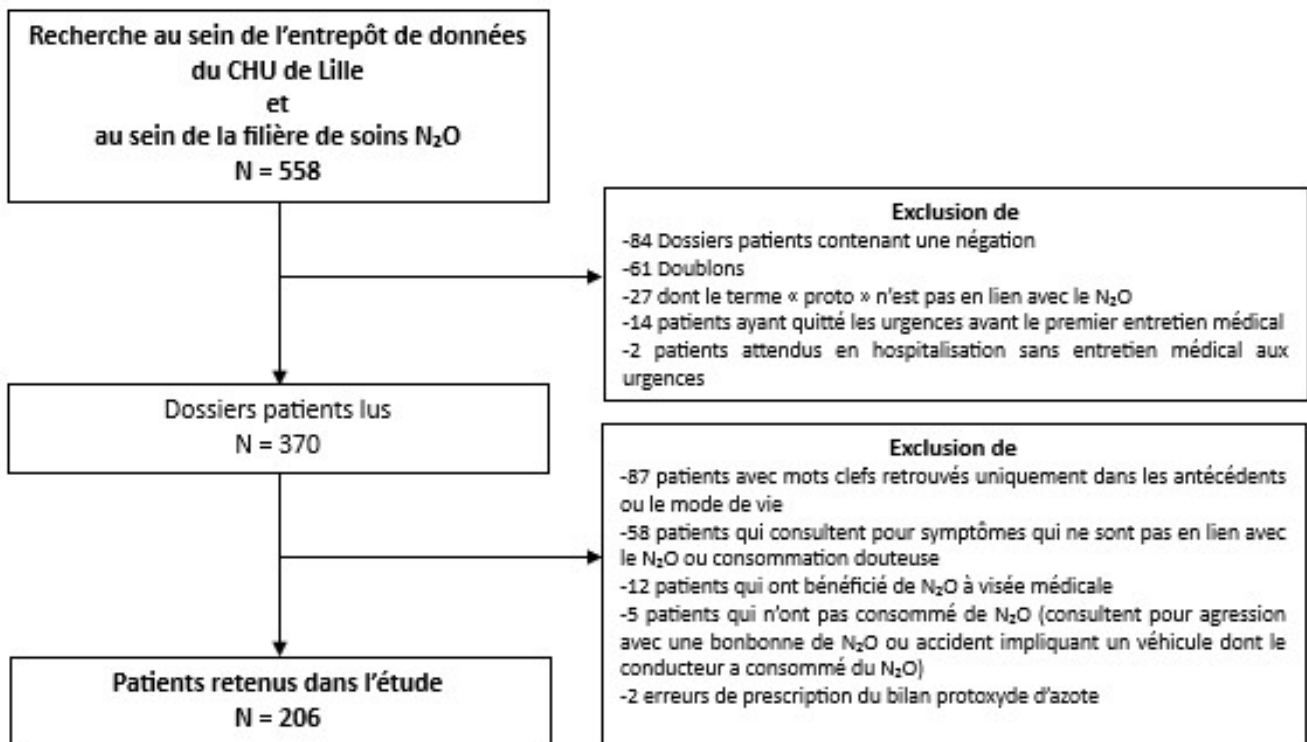
signification statistique est fixé avec  $p < 0,05$ . Les analyses statistiques sont effectuées à l'aide du logiciel RStudio (version 2023.06.1+524).

#### D. Ethique

L'autorisation de recueil de données a été obtenue auprès du centre hospitalier de Lille, et une déclaration a été faite auprès de la commission nationale de l'informatique et des libertés au numéro DEC23-120 afin de pouvoir réaliser la collecte des données des patients. Toutes les données ont été rendues anonymes, et sont hébergées dans un fichier sécurisé sur les serveurs informatiques du CHU de Lille.

## Résultats

### I. Inclusion des patients dans l'étude



*Figure 1 : Flow chart de l'étude*

L'entrepôt de données du CHU de Lille a pu retrouver 558 dossiers patients, dont 188 n'ont pas été retenus à cause de la présence d'une négation, de doublons, de l'absence de consommation de protoxyde d'azote, de patients ayant quitté les urgences avant le premier entretien médical ou attendus directement en hospitalisation.

Après analyse des dossiers, 164 patients ont été exclus, du fait des mots-clefs retrouvés uniquement dans les antécédents ou le mode de vie, de symptômes qui n'étaient pas en lien avec la consommation de N<sub>2</sub>O ou que celle-ci était douteuse, de protoxyde d'azote utilisé à usage médical, ou d'erreur de prescription du bilan spécifique (figure 1).

Au total, sur la période de janvier 2020 à décembre 2022, 206 patients ont été inclus dans l'étude (figure 1).

## II. Partie 1 : Caractéristiques de la population étudiée

### A. Age et sexe

Tableau 1 : Age et sexe des patients consultant dans le cadre d'une consommation de N<sub>2</sub>O

	N = 206 (%)
<u>Age</u>	
< 18 ans	22 (10.7%)
18 - 21 ans	95 (46.1%)
22 - 24 ans	55 (26.7%)
25 - 29 ans	23 (11.2%)
>30 ans	11 (5.3%)
Sexe masculin	135 (65.5%)

L'âge des patients consultant dans le cadre d'une consommation de protoxyde d'azote était compris entre 13 et 42 ans, avec la classe des patients âgés de 18 à 21 ans qui représentait presque la moitié des patients inclus (46.1%), suivie des patients âgés de 22 à 24 ans qui eux représentaient presque un quart des patients inclus. Le sexe masculin était plus fréquent, avec un ratio d'environ deux hommes pour une femme.

## B. Service d'accueil

Tableau 2 : Service d'accueil des patients consultant dans le cadre d'une consommation de protoxyde d'azote.

	N = 206 (%)
-Urgences adultes	153 (74.3%)
-Unité d'accueil de déchoquage médical et toxicologie	35 (17%)
-Unité d'accueil de déchoquage chirurgical	10 (4.9%)
-Centre de traitement des brûlés	6 (2.9%)
-Urgences pédiatriques	2 (1%)

Le service des urgences adultes a accueilli le plus de patients (74.3%) qui se sont présentés dans le cadre d'une consommation de protoxyde d'azote, suivi du service d'unité d'accueil de déchoquage médical et Toxicologie (17%). En ce qui concerne les autres services (UADC, centre de traitement des brûlés et urgences pédiatriques), ils n'ont pris en charge que moins de 10% du reste des patients ayant consulté pour usage détourné de N<sub>2</sub>O.

## C. Motifs de consultation

Tableau 3 : Les principaux motifs de consultation dans le cadre d'une consommation de protoxyde d'azote

	N = 206 (%)
-Déficit neurologique	128 (62.1%)
-Symptômes cardiorespiratoires	23 (11.2%)
-Traumatologie	23 (11.2%)
-Symptômes psychiatriques	17 (8.3%)
-Symptômes digestifs	8 (3.9%)
-Intoxication médicamenteuse volontaire	8 (3.9%)
-Brûlures	7 (3.4%)
-Surveillance seule	6 (2.9%)
-Troubles de conscience	5 (2.4%)
-Événement thromboembolique	2 (1%)

Le motif de consultation le plus fréquent dans le cadre d'une consommation de N<sub>2</sub>O était le déficit neurologique (principalement des paresthésies) qui concernait 62.1% des patients inclus. Il y avait un taux identique de consultation pour symptômes cardiorespiratoires et pour motif traumatologique, qui était pour chacun de 11.2%. Les symptômes psychiatriques concernaient 8.3% des patients. Les autres motifs de consultation (troubles digestifs, intoxication médicamenteuse volontaire, brûlures, troubles de conscience, surveillance seule, événements thromboemboliques) étaient beaucoup moins fréquents et ne concernaient que moins de 5% des patients de l'étude pour chaque motif.

## D. Mode de recueil de l'existence d'une consommation de protoxyde d'azote

**Tableau 4 :** Mode de recueil de la présence d'une consommation de protoxyde d'azote chez les patients admis dans le service des urgences adultes ou pédiatriques

	N = 155 (%)
-Lors de l'entretien avec l'infirmière d'accueil et d'orientation	107 (69%)
-Lors du premier entretien médical	32 (20.6%)
-Lors de l'entretien avec le neurologue	9 (5.8%)
-Autre (famille, à la suite du séjour aux urgences, médecin traitant)	7 (4.5%)

Dans le service des urgences adultes et des urgences pédiatriques, la présence d'une consommation de protoxyde d'azote a été dans 69% des cas recueillie lors de l'entretien avec l'infirmière d'accueil et d'orientation, et si ce n'était pas le cas, le premier entretien médical permettait d'avoir cette information dans 20.6% des cas. Lorsque la première anamnèse médicale n'avait pas recherché la présence de la consommation de N<sub>2</sub>O et que l'avis du neurologue était sollicité, celui-ci retrouvait la présence d'une consommation de N<sub>2</sub>O chez 5.8% des patients.

Les services d'UADM et toxicologie, d'UADC, et du centre de traitement des brûlés n'ont pas été pris en compte du fait, soit de l'admission directement dans le service sans entretien paramédical préalable, soit de l'absence d'informations écrites de l'entretien avec l'infirmière d'accueil et d'orientation.

## E. Antécédents et traitement par vitamines B12

Tableau 5 : Antécédents et traitement par vitamine B12 associé à l'usage détourné de N<sub>2</sub>O

	N = 206 (%)		
	Oui	Non	Informations manquantes
Supplémentation en vitamine B12 avant l'admission	26 (12.6%)	171 (83%)	9 (4.4%)
Antécédents de suivi neurologique pour pathologie liée à l'utilisation de N <sub>2</sub> O	12 (5.8%)	185 (89.8%)	9 (4.4%)

Dans cette étude, 12.6% des patients prenaient déjà un traitement par vitamine B12 avant l'admission dans le service des urgences, et 5.8% avaient déjà un antécédent de suivi neurologique dans le cadre d'une pathologie en lien avec la consommation de protoxyde d'azote.

Dans moins de 5% des cas, les antécédents et traitements du patient n'étaient pas notés dans l'observation médicale ou dans le courrier de sortie. Cette absence d'information concernait principalement le centre de traitement des brûlés.

## F. Cointoxications associées

Tableau 6 : Cointoxications associées à la consommation de N<sub>2</sub>O

	N = 206 (%)		
	Oui	Non	Informations manquantes
<u>Cointoxications</u>			
-Aucune	21 (10.2%)	125 (60.7)	60 (29.1%)
-Tabagisme actif	73 (35.4%)	43 (20.9%)	90 (43.7%)
-Toxiques (cannabis, cocaïne, LSD, poppers...)	66 (32%)	44 (21.4%)	96 (46.6%)
-Alcool	51 (24.8%)	92 (44.7%)	63 (30.6%)

En ce qui concerne les cointoxications, elles étaient très fréquentes étant donné qu'au moins 35.4% des patients avaient un tabagisme actif, au moins 32% des patients consommaient des produits toxiques, et au moins 24.8% associaient l'inhalation de N<sub>2</sub>O à la prise l'alcool. Cette étude montre qu'au minimum 60.7% des patients avaient au moins une des trois cointoxications.

Les données manquantes étaient en lien avec l'absence d'information concernant la présence ou l'absence de l'intoxication dans l'observation médicale ou dans le courrier de sortie du patient.



### III. Partie 2 : Inclusion dans la filière de soins spécifique protoxyde d'azote

#### A. Taux de prescription du bilan biologique spécifique et réalisation du bilan de contrôle

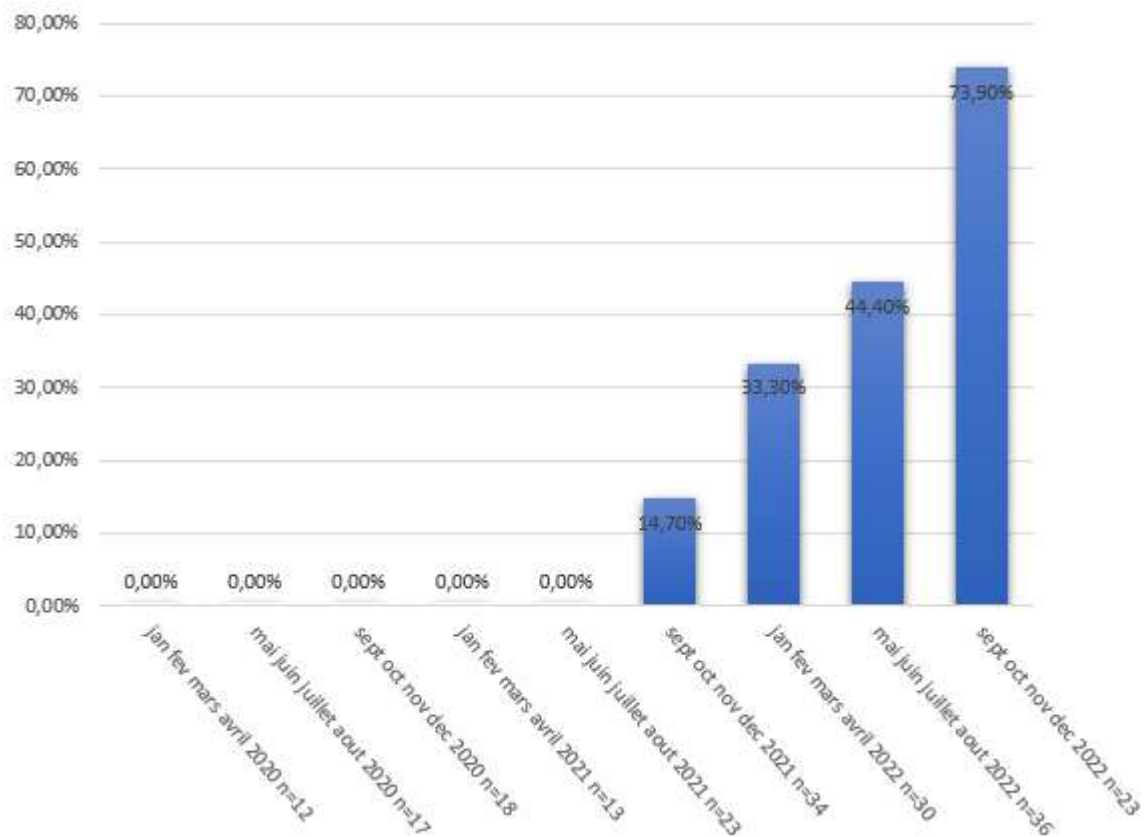
Tableau 7 : Inclusion des patients dans le parcours de soins de juillet 2021 à décembre 2022, et réalisation du bilan biologique spécifique prescrit à distance.

	N = 136 (%)			
	Inclusion dans le parcours de soins		Absence d'inclusion dans le parcours de soins	
	48 (35.3%)		88 (64.7%)	
	Oui	Non	Oui	Non
Réalisation du bilan biologique de suivi	11 (22.9%)	37 (77.1%)	0	88 (100%)

Au total, de juillet 2021 à décembre 2022, 48 patients ont été inclus dans la filière de soins spécifique N<sub>2</sub>O à la suite de la prescription par les professionnels de santé du bilan biologique préétabli dans le logiciel des urgences, soit 35.3% des patients qui ont consulté aux urgences dans le cadre d'une consommation de protoxyde d'azote. Parmi ces patients inclus dans la filière de soins, 22.9% d'entre eux ont réalisé le bilan biologique de contrôle qui avait été prescrit à quatre semaines. En ce qui concerne les patients qui n'ont pas été inclus dans la filière de soins, aucun d'entre eux n'a bénéficié d'une prescription de bilan biologique spécifique complet à réaliser à distance.

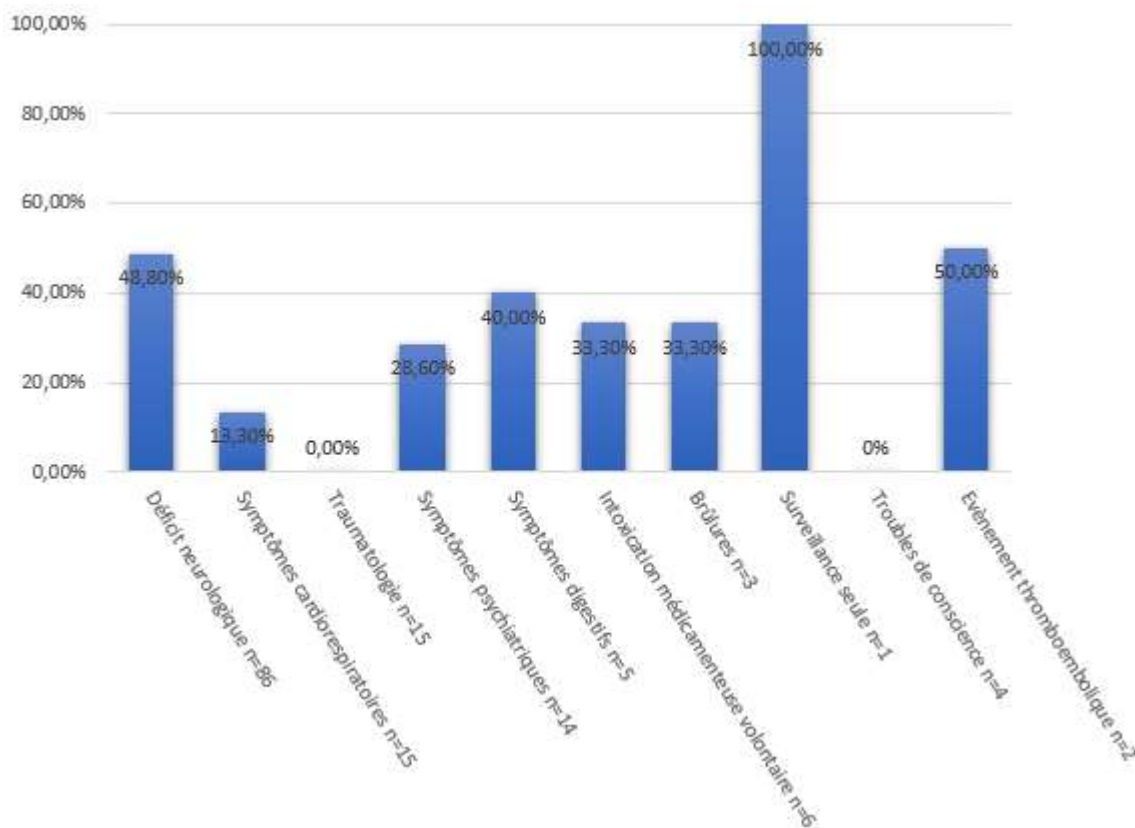
## B. Evolution temporelle de la prescription du bilan biologique spécifique

Figure 1 : Taux de prescription du bilan biologique spécifique en fonction du temps



Malgré la mise en place du bilan biologique spécifique N<sub>2</sub>O à partir de juillet 2021 aux urgences, aucun bilan n'a été prescrit en juillet et en août 2021. Les prescriptions ont débuté dans les quatre derniers mois de l'année 2021 avec un taux d'environ 15% seulement des patients, puis elles ont augmenté jusqu'à atteindre un taux de 73.9% au bout d'un an, c'est-à-dire dans les quatre derniers mois de l'année 2022.

## C. Prescription du bilan biologique spécifique en fonction du motif de consultation

Figure 2 : Taux de prescription du bilan spécifique N<sub>2</sub>O en fonction du type de motif de consultation à partir de juillet 2021

La prescription du bilan biologique spécifique par le professionnel de santé dépend du motif principal de consultation. En effet, presque la moitié des patients ayant consulté pour déficit neurologique ont été inclus dans le parcours de soins. Parmi les patients qui ont consulté pour traumatisme sous l'effet de l'imprégnation de protoxyde d'azote, aucun d'entre eux ne s'est vu prescrire de bilan biologique spécifique. De plus, il n'y avait que 13% de prescriptions du bilan biologique chez les patients qui ont consulté pour des symptômes cardiorespiratoires.

#### D. Prescription du bilan biologique spécifique en fonction des demandes d'avis spécialisés

**Tableau 8 :** Taux de prescription du bilan spécifique N<sub>2</sub>O en fonction des demandes d'avis spécialisés à partir de juillet 2021

	N = 136 (%)				
	Avis demandé		Avis non demandé		p
	Bilan prescrit	Bilan non prescrit	Bilan prescrit	Bilan non prescrit	-
Neurologique	35 (46.7%)	40 (53.3%)	13 (21.3%)	48 (78.7%)	0.002
Addictologique	15 (40.5%)	22 (59.5%)	33 (33.3%)	66 (66.7%)	0.43

Le taux de prescription du bilan biologique spécifique était significativement deux fois plus important ( $p=0.002$ ) lorsqu'un avis neurologique avait été demandé en urgence, 46,7% lorsqu'un avis neurologique avait été demandé, et 21.3% lorsqu'il ne l'avait pas été demandé. En revanche, le taux de prescription du bilan biologique spécifique ne semble pas dépendre de la demande d'un avis addictologique aux urgences.

#### IV. Partie 3 : Changements induits par la mise en place du parcours de soins

##### A. Effet du parcours de soins sur la prescription du bilan biologique

**Tableau 9 : Effet de la mise en place du parcours de soins sur la prescription du bilan biologique aux urgences**

	N = 206 (%)		
	Avant juillet 2021 n = 70 (34%)	À partir de juillet 2021 n = 136 (66%)	p
-Bilan biologique complet	0	47 (34.6%)	<0.001
-Bilan biologique spécifique incomplet :	31 (44.3%)	32 (23.5%)	
Dosage de la vitamine B12, sans homocystéinémie	19 (27.1%)	19 (14%)	
Dosage de la vitamine B12 et homocystéinémie	11 (15.7%)	12 (8.8%)	
Homocystéinémie sans dosage de la vitamine B12	1 (1.4%)	1 (0.7%)	
-Absence de bilan biologique ou autre	39 (55.7%)	57 (41.9%)	

À partir de juillet 2021, la mise en place du parcours de soins a permis d'augmenter significativement la prescription du nombre de bilans biologiques complets spécifiques à la consommation de N<sub>2</sub>O aux urgences. Ainsi, on observe une diminution à la fois du taux de prescription de bilan biologique spécifique incomplet (passant de 44.3% à 23.5%) et du taux de non-prescription de bilan biologique spécifique (qui est passé de 55.7% à 41.9%), entre les périodes respectives de janvier 2020 à juin 2021 et de juillet 2021 à décembre 2022.

## B. Effet du parcours de soins sur la prescription d'imageries et la demande d'avis spécialisé

**Tableau 10** : Effet du parcours de soins sur la prescription d'imageries et la demande d'avis neurologique en urgence chez les patients consultant pour un déficit neurologique

	N = 128 (%)		p
	Avant juillet 2021 n = 42 (32.8%)	À partir de juillet 2021 n = 86 (67.2%)	
Consultation spécialisée : -Neurologique	33 (78.6%)	69 (80.2%)	0.83
Examens complémentaires :			
-IRM médullaire	20 (47.6%)	31 (36%)	0.21
-EMG	3 (7.1%)	3 (3.5%)	0.39

Malgré un avis neurologique en urgence, qui est préconisé dans le cadre de la mise en place du parcours de soins devant des symptômes neurologiques, le taux de demande de consultation neurologique en urgence est resté le même, et ne concernait qu'environ trois quarts des patients qui ont consulté aux urgences pour déficit neurologique dans le cadre d'une consommation de N<sub>2</sub>O. Le taux de prescription d'IRM médullaire et d'EMG pour explorer un déficit neurologique, est aussi resté identique entre les deux périodes.

## C. Effet du parcours de soins sur la prise en charge des patients qui rentrent à domicile

**Tableau 11** : Effet du parcours de soins sur la prise en charge des patients bénéficiant d'un retour à domicile.

	N = 125 (%)		p
	Avant juillet 2021 n = 41 (32.8%)	À partir de juillet 2021 n= 84 (67.2%)	
Avis spécialisé aux urgences : -Addictologique	0	24 (28.6%)	< 0.001
Prescriptions thérapeutiques :			
-Arrêt de la consommation seule	5 (12.2%)	16 (19%)	0.34
-Supplémentation en vitamine B12 seule	11 (26.8%)	49 (58.3%)	< 0.001
-Arrêt de la consommation et supplémentation en vitamine B12	4 (9.8%)	15 (17.9%)	0.30
Suivi spécialisé :			
-Addictologique	3 (7.3%)	27 (32.1%)	0.002

Après la mise en place de la filière de soins à partir de juillet 2021, la demande d'un avis addictologique aux urgences a significativement augmenté (0% avant juillet 2021 à 28.6% après juillet 2021), ce qui est aussi le cas pour l'orientation vers un suivi addictologique à la sortie des urgences, qui est passé de 7.3% à 32.1%. Grâce à la mise en place de la filière de soins, la prescription de vitamine B12 a significativement doublé chez les patients qui n'ont pas été hospitalisés à la suite de leur passage aux urgences. La prescription de l'arrêt de consommation de N<sub>2</sub>O par les professionnels de santé est restée quant à elle identique avant et après la mise en place de la filière de soins, et ne concernait que moins de 20% des patients. Néanmoins, pour chaque patient inclus dans la filière de

soins, un courrier par voie postale lui a été envoyé afin de l'informer de la nécessité de l'arrêt complet de la consommation et des risques associés à cet usage (annexe 2).

#### D. Effet du parcours de soins sur le nombre de reconsultation aux urgences

**Tableau 12 :** Effet de l'intégration dans le parcours de soins sur le nombre de reconsultation aux urgences de juillet 2021 à décembre 2022

	N = 124 (%)	
	1 seule consultation n = 113 (91.1%)	Plus d'une consultation n = 11 (8.9%)
Inclusion dans le parcours de soins lors de la première consultation	39 (34.5%)	3 (27%)

Il n'existe pas de différence significative du taux d'inclusion dans le parcours de soins entre les patients qui n'ont consulté qu'une fois aux urgences, et ceux qui ont reconsulté au moins une nouvelle fois dans le cadre d'une consommation de N<sub>2</sub>O. Cependant, les effectifs étant faibles, ils ne permettent pas de montrer une différence significative.



## V. Partie 4 : Résultats du bilan biologique, paraclinique et devenir du patient

### A. Résultats du bilan biologique réalisé aux urgences

Tableau 13 : Résultats du bilan biologique réalisé aux urgences

	N = 206 (%)		
	Oui	Non	Non réalisé
<u>NFS :</u>			
-Anémie macrocytaire	1 (0.5%)	139 (67.5%)	66 (32%)
<u>Dosages spécifiques :</u>			
-Vitamine B12 <0.2 ng/ml	80 (38.8%)	28 (13.6%)	98 (47.6%)
-Homocystéinémie > 14 µmol/L	67 (32.5%)	5 (2.4%)	134 (65%)
-Perturbation significative du dosage des acides aminés	49 (23.8%)	14 (6.8%)	143 (69.4%)

Parmi les patients qui ont bénéficié d'un bilan biologique, un seul patient avait une anémie macrocytaire. Pour ce qui est du bilan spécifique dans le cadre d'une consommation de protoxyde d'azote, au moins 38.8% des patients avaient un dosage de la vitamine B12 inférieur à la normale, au moins 32.5% des patients avaient une homocystéinémie augmentée, et au moins 23.8% des patients avaient un dosage des acides aminés plasmatiques perturbé.

## B. Devenir du patient à la suite de son passage aux urgences

Tableau 14 : Devenir du patient à la sortie des urgences

N = 206 (%)	
-Retour à domicile	125 (60.7%)
-Hospitalisation en neurologie ou neuropédiatrie	50 (24.3%)
-Hospitalisation en psychiatrie	10 (4.9%)
-Hospitalisation en USINV, réanimation chirurgicale, neurochirurgie, ou stomatologie.	7 (3.4%)
-Sortie contre avis médical	7 (3.4%)
-Partie sans attendre	7 (3.4%)

À la suite du passage aux urgences, le principal devenir du patient était un retour à domicile dans 60.7% des cas. L'hospitalisation en neurologie ou neuropédiatrie représentait tout de même 24.3% des patients inclus. Une minorité de patients était hospitalisée dans d'autres services, avait quitté les urgences dans le cadre d'une sortie contre avis médical, ou était partie sans attendre la suite de la prise en charge aux urgences.

## **Discussion**

### I. Résultats principaux

#### A. Caractéristiques des patients

Les patients qui ont consulté aux urgences dans le cadre d'un usage détourné de protoxyde d'azote étaient surtout de jeunes adultes de sexe masculin. Le patient a le plus souvent été orienté vers le service des urgences adultes de l'hôpital, où l'information sur cette consommation a été principalement recueillie lors de l'entretien initial avec l'infirmière d'accueil et d'orientation. Le motif de consultation le plus fréquent était en lien avec un déficit neurologique. Dans plus de la moitié des cas, il existait chez ces patients un tabagisme actif, ou une consommation associée d'alcool ou de produits toxiques.

#### B. Taux d'inclusion dans la filière spécifique

Bien qu'un tiers des patients uniquement ait été inclus depuis le début de la mise en place du parcours de soins, le taux d'inclusion a augmenté au cours du temps pour atteindre 74% dans les quatre derniers mois de l'année 2022. Ce taux d'inclusion qui n'est pas optimal est probablement en lien avec une diffusion de l'information insuffisante auprès des médecins et internes exerçant au sein des services d'urgences, sur l'existence de la filière de soins spécifique permettant le suivi du patient qui détourne l'usage du protoxyde d'azote. La diffusion de cette information est d'autant plus difficile du fait qu'il existe un changement d'interne en Médecine tous les six mois dans les services d'urgences, et que de nombreux internes et chefs de clinique de spécialité de Médecine effectuent des gardes ponctuellement au sein de ces services d'urgences.

Le bilan biologique spécifique qui devait être réalisé à quatre semaines ne l'a été que chez un quart des patients environ qui ont été intégrés dans la filière de soins, ce qui complexifie la suite de la prise en charge du patient du fait de l'absence d'adhésion de celui-ci à son suivi. Devant le faible nombre de bilan biologique de contrôle à distance, la filière N<sub>2</sub>O a intégré, à partir de novembre 2022, un rappel téléphonique du patient deux semaines après son passage aux urgences, afin de fixer un rendez-vous avec le centre de prélèvement pour réaliser le bilan biologique de contrôle, ce qui a permis d'augmenter le nombre de patients suivis. D'autant plus qu'avant la mise en place de la filière de soins, aucun patient ne bénéficiait de prescription de bilan biologique spécifique complet à réaliser à distance.

Parmi les patients qui ont consulté pour motif traumatologique dans le cadre d'une consommation de N<sub>2</sub>O, aucun n'a bénéficié du bilan spécifique intégré dans le parcours de soins. Ceci peut s'expliquer par le fait que les conséquences traumatologiques, dont la prise en charge diffère de la prise en spécifique des consommateurs de protoxyde d'azote, aient dû être traitées en priorité, laissant la problématique de l'usage détourné de N<sub>2</sub>O au second plan, accentué par le fait que la prise en charge de l'usage du N<sub>2</sub>O est mal connue. De plus, le nombre de patients admis aux urgences pour accident de la route impliquant un véhicule à moteur a probablement été sous-estimé. En effet, une thèse de médecine étudiant la consommation de N<sub>2</sub>O chez des détenus de la métropole lilloise, a montré que 18.7% d'entre eux avaient déjà eu un accident ou traumatisme (essentiellement des accidents de la voie publique en lien avec le N<sub>2</sub>O) [71]. Cette sous-estimation peut s'expliquer par le fait que d'une part, le professionnel de santé ne recherche pas cette consommation lors de l'anamnèse, et d'autre part, le patient ne déclare pas son usage, car il pourrait craindre d'être tenu responsable de l'accident.

Le bilan biologique spécifique a été prescrit plus souvent chez les patients qui avaient consulté pour déficit neurologique, ou qui avaient bénéficié d'un avis neurologique. Ceci peut s'expliquer par le fait que certains neurologues qui donnent leur avis aux urgences, connaissent la filière de soins N<sub>2</sub>O, et indiquent donc au professionnel de santé la prescription spécifique à réaliser dans le cadre de la prise en charge du patient.

### C. Les effets de la mise en place d'une filière de soins aux urgences

La mise en place de la filière de soins à partir de juillet 2021 a permis d'augmenter significativement la prescription aux urgences des bilans biologiques spécifiques de l'usage détourné de protoxyde d'azote afin d'optimiser la prise en charge du patient. Ce qui a permis de diminuer le nombre de bilans biologiques non prescrits par le médecin ou prescrits, mais incomplets. Ce défaut de prescription de bilan biologique peut s'expliquer par le manque de connaissances des paramètres spécifiques à prescrire chez ces patients, ainsi corrigé par le bilan complet préétabli dans le logiciel des urgences, créé à partir de juillet 2021.

Devant un déficit neurologique, environ trois quarts des patients ont bénéficié d'un avis neurologique aux urgences, taux qui est resté identique malgré la mise en place de la filière de soins spécifique. Pourtant, les conséquences de l'usage détourné de protoxyde d'azote peuvent être sévères. Les symptômes neurologiques pourraient être banalisés par certains professionnels de santé, qui n'ont pas connaissance du risque de lésions nerveuses périphériques et centrales graves, pouvant justifier d'examen paracliniques, voire d'une hospitalisation en urgence.

La création du parcours de soins a permis de multiplier par deux le taux de prescription de vitamine B12 chez les patients qui ont été orientés vers un retour à domicile, mais seulement 55% d'entre eux ont bénéficié de ce traitement après juillet 2021. De plus, l'inclusion dans le parcours de soins est d'autant plus importante que le taux de consigne

d'arrêt total de la consommation, écrite dans le courrier à la sortie des urgences est resté inférieur à 20%, alors que ce traitement est indispensable à la prise en charge du patient. Cependant, en étant inclus dans la filière N<sub>2</sub>O, le patient reçoit systématiquement, lui-même et son médecin traitant, un courrier lui indiquant la nécessité de l'arrêt total de l'usage détourné du N<sub>2</sub>O (annexe 2).

Chez les patients qui ont bénéficié d'un retour à domicile, le taux de demandes d'avis addictologique aux urgences a significativement augmenté après la mise en place du parcours de soins, il en est de même pour le suivi addictologique. Cette amélioration est probablement en lien avec une meilleure communication au sein de l'équipe d'addictologie du CHU de Lille sur l'explosion des consommations avec l'intégration d'un addictologue parmi les membres de la filière spécifique N<sub>2</sub>O, et une meilleure connaissance des risques d'addiction au N<sub>2</sub>O et de syndrome de sevrage à l'arrêt de celui-ci. D'autant plus que le premier traitement de l'usage détourné de N<sub>2</sub>O est l'arrêt complet de la consommation, or certains patients ne peuvent pas interrompre leur consommation sans une prise en charge addictologique en parallèle. De plus, du fait que plus de la moitié des patients aient été concernés par une cointoxication, une prise en charge addictologique est d'autant plus justifiée.

Ces prises en charges incomplètes, mais qui sont indispensables, soulignent la nécessité d'homogénéiser les pratiques des professionnels de santé dans la prise en charge des consommateurs des N<sub>2</sub>O.

#### D. Résultats du bilan biologique

Bien qu'il existe un déficit fonctionnel en vitamine B12, qui théoriquement devrait être responsable d'une anémie mégaloblastique décrite dans la littérature [72], l'étude ne retrouvait une anémie mégaloblastique que chez un seul patient (soit 0.5% des patients de

l'étude). Cependant, 66 patients (soit 32% des patients de l'étude) n'ont pas bénéficié de numération de formule sanguine. De ce fait, le taux d'anémie mégaloblastique dans cette étude pourrait être sous-estimé. Les résultats de la littérature sont discordants, avec une étude réalisée en Chine chez 50 patients atteints de sclérose combinée de moelle en lien avec l'usage de N<sub>2</sub>O, qui a retrouvé 31.6% d'anémie macrocytaire, tandis qu'une autre étude réalisée en Chine chez 33 patients ayant des complications neurologiques, a montré qu'uniquement deux d'entre eux avaient cette anomalie [24].

Dans cette étude, le dosage bas de la vitamine B12 était présent chez au moins un tiers des patients. Les données de la littérature ne justifient pas ce taux élevé de carence en vitamine B12, qui peut être en lien soit avec la consommation de protoxyde d'azote, soit avec une population de consommateurs de protoxyde d'azote qui a de faibles apports alimentaires en vitamine B12 en raison de sa classe sociale.

L'hyperhomocystéinémie était présente chez au moins un tiers des patients, et la perturbation du dosage des acides aminés chez au moins un quart des patients de l'étude. L'augmentation de l'homocystéinémie survient rapidement après l'inhalation de N<sub>2</sub>O, mais elle diminue aussi rapidement [53], notamment lorsque la dernière consommation est datée de plus d'une semaine, ce qui peut expliquer que certains patients avaient une homocystéinémie normale. Il est donc indispensable de réaliser les dosages biologiques dès l'entrée du patient dans le service.

#### E. Orientation du patient

Dans plus de la moitié des cas, le patient qui avait consulté dans le cadre d'une consommation de N<sub>2</sub>O rentrait à domicile. Dans presque un quart des cas, les complications neurologiques justifiaient d'une hospitalisation en neurologie ou neuropédiatrie. L'avantage de l'hospitalisation du patient est d'assurer le sevrage total de la consommation de N<sub>2</sub>O,

d'avoir la possibilité de prescrire le bilan biologique spécifique, la supplémentation en vitamine B12, et de solliciter un entretien addictologique s'ils ne l'ont pas été faits aux urgences.

## II. Forces et limites de l'étude

### A. Forces

Il s'agit de la première étude qui étudie les caractéristiques des patients qui consultent aux urgences dans le cadre d'un usage détourné de protoxyde d'azote, et s'intéresse notamment à leur prise en charge. En effet, une étude a déjà été réalisée à Taïwan de 2012 à 2020, mais elle ne concernait que 40 patients consommant du protoxyde d'azote admis aux urgences, et celle-ci n'a pas étudié les prescriptions thérapeutiques mises en place aux urgences, et à la sortie [73].

### B. Limites

Cette étude présente certaines limites. En effet, il s'agit d'une étude monocentrique réalisée uniquement dans un centre hospitalier universitaire, avec des prises en charge très spécialisées et un statut de trauma center, impliquant une prise en charge dans ce centre des patients qui sont souvent plus graves.

Le caractère rétrospectif de l'étude implique que de nombreuses données soient manquantes, avec certains résultats moins précis.

Le nombre de consultations aux urgences dans le cadre d'une consommation de protoxyde d'azote est probablement sous-estimé, du fait que cette consommation est responsable de nombreux types de symptômes et de pathologies variées, dont les médecins n'ont pas toujours connaissance. D'autant plus que peu de professionnels de



santé aux urgences recherchent l'absence de cette utilisation lors de l'anamnèse médicale, notamment en ce qui concerne les accidents de la voie publique.

En effet, seulement 1% des patients de l'étude ont eu un diagnostic de thrombose veineuse ou artérielle, alors que dans cette étude, le taux d'hyperhomocystéinémie était d'au moins de 33%. Ce chiffre qui a été probablement sous-estimé, est en lien avec une méconnaissance du risque thrombotique chez les consommateurs de N<sub>2</sub>O. D'autant plus que le service des urgences cardiologiques n'a pas été inclus dans l'étude, alors qu'il accueille de nombreux patients qui se présentent pour douleur thoracique, révélant un diagnostic de syndrome coronaire aigu ou d'embolie pulmonaire.

L'étude n'a inclus que 206 patients, ce qui entraîne un manque de puissance, empêchant certains résultats d'être significatifs.

Il existe une difficulté à quantifier la quantité de N<sub>2</sub>O consommée par les patients, du fait de l'existence de nombreux packagings de tailles différentes, mais un groupe de travail a été créé au sein de la filière de soins N<sub>2</sub>O afin de pouvoir réaliser une estimation quantitative de la consommation.

En ce qui concerne le bilan biologique, le dosage de l'acide méthylmalonique n'a pas pu être pris en compte, car il n'a été ajouté dans le bilan biologique spécifique préétabli qu'à partir d'octobre 2022.

### III. Perspectives

#### A. Améliorer l'estimation du nombre d'accidents de la route impliquant l'usage de N<sub>2</sub>O

Une formation des personnels de la régulation du SAMU et du SMUR à la recherche d'indices orientant vers une consommation de protoxyde d'azote (présence de bonbonnes

de N<sub>2</sub>O par exemple), devant tout accident de la voie publique impliquant un véhicule à moteur, peut permettre d'avoir une meilleure estimation de l'ampleur du nombre d'accidents de la route impliquant un conducteur imprégné en protoxyde d'azote ou simplement inhalant ce produit pendant la conduite du véhicule motorisé.

Le dépistage pourrait aussi être amélioré par le dosage sanguin systématique de l'homocystéine chez tout patient admis aux urgences dans le cadre d'un accident de la voie publique. Cependant, une homocystéinémie élevée prouverait une consommation récente de moins d'une semaine, alors que les effets euphorisants et de distorsions sensorielles du N<sub>2</sub>O ne sont quant à eux, que très transitoires et disparaissent dans la demi-heure après la fin de l'inhalation du gaz. De ce fait, le risque serait de juger à tort que l'accident ait été causé par la consommation de N<sub>2</sub>O.

## B. Optimiser l'inclusion des patients dans le parcours de soins

Afin d'augmenter l'inclusion des patients dans la filière de soins N<sub>2</sub>O, une fiche en format poche destinée aux professionnels de santé, notamment internes et urgentistes, est en cours de distribution (annexe 3). Celle-ci servira surtout à rappeler devant quels symptômes il est nécessaire d'interroger le patient sur la présence d'un usage détourné de N<sub>2</sub>O, d'indiquer le terme spécifique à taper sur le logiciel de prescription des urgences afin d'obtenir rapidement l'ensemble du bilan spécifique, et d'apporter des informations sur la prise en charge du patient.

L'optimisation du taux d'intégration dans le parcours de soins spécifique peut aussi se faire grâce à la diffusion de l'information auprès des infirmiers des urgences qui sont en charge des prélèvements biologiques, et qui, contrairement aux personnels médicaux, ne changent pas de service.

### C. Étudier l'efficacité de la mise en place de la filière de soins

Une nouvelle étude pourrait être réalisée afin de démontrer l'efficacité de la mise en place du parcours de soins chez les patients consultant aux urgences dans le cadre d'une consommation de N<sub>2</sub>O, notamment en comparant le taux d'arrêt total de la consommation de N<sub>2</sub>O, et la disparition ou l'amélioration des symptômes entre les patients inclus dans le parcours de soins et ceux non inclus.

## **Conclusion**

La création d'une filière de soins spécifique aux urgences a permis d'améliorer significativement la prescription des examens biologiques, la demande d'avis addictologique, le traitement par supplémentation en vitamine B12, et le suivi de ces patients. Cependant, le taux d'inclusion dans ce parcours de soins doit être optimisé, car il ne concernait qu'un tiers des patients ayant consulté aux urgences dans le cadre d'une consommation de protoxyde d'azote. Une meilleure communication et formation des professionnels de santé à la recherche de cette consommation lors de l'interrogatoire permettraient de mieux évaluer les conséquences du protoxyde d'azote, et d'améliorer la prise en charge du patient aux urgences.

## **Références bibliographiques**

- [1] Boutron C, Mathieu-Nolf M, Pety N, Deveaux M. Utilisations détournées du protoxyde d'azote. *Ann Toxicol Anal* 2000;12:208–13. <https://doi.org/10.1051/ata/2000013>.
- [2] Boulland P, Favier J-C, Villevieille T, Allanic L, Plancade D, Nadaud J, et al. Mélange équimolaire oxygène–protoxyde d'azote (MEOPA). Rappels théoriques et modalités pratiques d'utilisation. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2005;24:1305–12. <https://doi.org/10.1016/j.annfar.2005.05.018>.
- [3] European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Recreational use of nitrous oxide: a growing concern for Europe. LU: Publications Office; 2022.
- [4] Caré W, Dufayet L, Piot MA, Crassard I, Manceau P, Niclot P, et al. Toxicités aiguës et chroniques associées à l'usage et au mésusage du protoxyde d'azote : mise au point. *La Revue de Médecine Interne* 2022;43:170–7. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2021.10.008>.
- [5] Gernez E, Deheul S, Joncquel M, Tard C, Douillard C, Grzych G. Intoxication au protoxyde d'azote : des consommations en augmentation aux conséquences lourdes. *Annales Pharmaceutiques Françaises* 2023;81:579–82. <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2022.11.002>.
- [6] Deheul S, Tard C, Douillard C, Joncquel Chevalier Curt M, Azzouz R, Gautier S, et al. Usage récréatif du protoxyde d'azote : méfaits et mise en garde. *La Presse Médicale Formation* 2021;2:567–73. <https://doi.org/10.1016/j.lpmfor.2021.09.003>.
- [7] Cohen L, Duroy D, Perozziello A, Sasportes A, Lejoyeux M, Geoffroy PA. A cross-sectional study: Nitrous oxide abuse in Parisian medical students. *American J Addict* 2023;32:60–5. <https://doi.org/10.1111/ajad.13363>.
- [8] Allan J, Cameron J, Bruno J. A Systematic Review of Recreational Nitrous Oxide Use: Implications for Policy, Service Delivery and Individuals. *IJERPH* 2022;19:11567. <https://doi.org/10.3390/ijerph191811567>.
- [9] Miloudi-Mehtal A, Corabianu O, Nahum ML, Benoit T. Hilarant mais pas drôle. *Revue Neurologique* 2022;178:S94. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2022.02.339>.
- [10] Kaar SJ, Ferris J, Waldron J, Devaney M, Ramsey J, Winstock AR. Up: The rise of nitrous oxide abuse. An international survey of contemporary nitrous oxide use. *J Psychopharmacol* 2016;30:395–401. <https://doi.org/10.1177/0269881116632375>.
- [11] Winstock, A. R., Barratt, M. J., Maier, L. J., Aldridge, A., Zhuparris, A., Davies, E., Hughes et al. (2019), Global Drug Survey (GDS) 2019 key findings report ([https://issuu.com/globaldrugsurvey/docs/gds2019\\_key\\_findings\\_report\\_may\\_16\\_](https://issuu.com/globaldrugsurvey/docs/gds2019_key_findings_report_may_16_)). n.d.
- [12] Guerlais M, Aquizerate A, Lionnet A, Daveluy A, Duval M, Gérardin M, et al. Nitrous oxide: a unique official French addictovigilance national survey. *Front Public Health* 2023;11:1167746. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1167746>.
- [13] 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. ANSM n.d. <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>.

- [14] Batisse A, Leger S, Vicaut E, Gerbaud L, Djezzar S. COgnitive enhancement and consumption of psychoactive Substances among Youth Students (COSYS): a cross-sectional study in France. *Public Health* 2021;194:75–8. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2021.02.036>.
- [15] <https://addictovigilance.fr/2022/06/communiqu%C3%A9-augmentation-des-complications-sanitaires-graves-associ%C3%A9es-a-l'usage-non-m%C3%A9dical-du-protoxyde-d'azote-en-france/> n.d.
- [16] 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* 2019;8:551. <https://doi.org/10.3390/jcm8040551>.
- [17] Sanders RD, Weimann J, Maze M, Warner DS, Warner MA. Biologic Effects of Nitrous Oxide. *Anesthesiology* 2008;109:707–22. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181870a17>.
- [18] Jevtovic-Todorovic V, Wozniak DF, Benshoff ND, Olney JW. A comparative evaluation of the neurotoxic properties of ketamine and nitrous oxide. *Brain Research* 2001;895:264–7. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(01\)02079-0](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(01)02079-0).
- [19] Ramsay DS, Leroux BG, Rothen M, Prall CW, Fiset LO, Woods SC. Nitrous oxide analgesia in humans: acute and chronic tolerance. *Pain* 2005;114:19–28. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.12.011>.
- [20] Chapman WP, Arrowood JG, Beecher HK. THE ANALGETIC EFFECTS OF LOW CONCENTRATIONS OF NITROUS OXIDE COMPARED IN MAN WITH MORPHINE SULPHATE 1. *J Clin Invest* 1943;22:871–5. <https://doi.org/10.1172/JCI101461>.
- [21] Kondo H, Osborne ML, Kolhouse JF, Binder MJ, Podell ER, Utley CS, 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. <https://doi.org/10.1172/JCI110155>.
- [22] Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med* 2013;368:149–60. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1113996>.
- [23] Ménétrier T, Denimal D. Vitamin B12 Status in Recreational Users of Nitrous Oxide: A Systematic Review Focusing on the Prevalence of Laboratory Abnormalities. *Antioxidants* 2023;12:1191. <https://doi.org/10.3390/antiox12061191>.
- [24] Bao L, Li Q, Li Q, Chen H, Zhang R, Shi H, et al. Clinical, Electrophysiological and Radiological Features of Nitrous Oxide-Induced Neurological Disorders. *NDT* 2020;Volume 16:977–84. <https://doi.org/10.2147/NDT.S236939>.
- [25] Caris MG, Kuipers RS, Kiestra BE, Ruijter BJ, Riezebos RK, Coppens M, et al. Nitrous oxide abuse leading to extreme homocysteine levels and thrombosis in young adults: a case series. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2023;21:276–83. <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2022.10.002>.
- [26] Redonnet-Vernhet I, Duval F, Carla L, Nadal L, Ouallet J-C, Solé G, et al. À propos de 12 cas d'intoxication au protoxyde d'azote diagnostiqués au CHU de Bordeaux en 2021 : nécessité du dosage de l'homocystéine totale plasmatique, biomarqueur de la carence cellulaire en vitamine B12. *Therapies* 2022;77:785–6. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2022.10.060>.

- [27]Grzych G, Gernez E, Deheul S, Kim I. L'acide méthylmalonique : un marqueur spécifique de l'intoxication chronique au protoxyde d'azote ? *La Revue de Médecine Interne* 2022;43:197–8. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2022.01.001>.
- [28]Grzych G, Deheul S, Gernez E, Davion J-B, Dobbelaere D, Carton L, et al. Comparison of biomarker for diagnosis of nitrous oxide abuse: challenge of cobalamin metabolic parameters, a retrospective study. *J Neurol* 2023;270:2237–45. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11570-z>.
- [29]Garakani A, Jaffe RJ, Savla D, Welch AK, Protin CA, Bryson EO, et al. Neurologic, psychiatric, and other medical manifestations of nitrous oxide abuse: A systematic review of the case literature: Toxic Effects of Nitrous Oxide Abuse. *Am J Addict* 2016;25:358–69. <https://doi.org/10.1111/ajad.12372>.
- [30]Xiang Y, Li L, Ma X, Li S, Xue Y, Yan P, et al. Recreational Nitrous Oxide Abuse: Prevalence, Neurotoxicity, and Treatment. *Neurotox Res* 2021;39:975–85. <https://doi.org/10.1007/s12640-021-00352-y>.
- [31]Armstrong PJ, Morton C, Sinclair W, Tiplady B. Effects of nitrous oxide on psychological performance. A dose-response study using inhalation of concentrations up to 15%. *Psychopharmacology* 1995;117:486–90. <https://doi.org/10.1007/BF02246223>.
- [32]Wang Q, Duan X, Dong M, Sun S, Zhang P, Liu F, et al. Clinical feature and sural biopsy study in nitrous oxide-induced peripheral neuropathy. *PLoS ONE* 2022;17:e0274765. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0274765>.
- [33]Alt RS, Morrissey RP, Gang MA, Hoffman RS, Schaumburg HH. Severe Myeloneuropathy from Acute High-Dose Nitrous Oxide (N<sub>2</sub>O) Abuse. *The Journal of Emergency Medicine* 2011;41:378–80. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2010.04.020>.
- [34]Cheng HM, Park JH, Hernstadt D. Subacute combined degeneration of the spinal cord following recreational nitrous oxide use. *Case Reports* 2013;2013:bcr2012008509–bcr2012008509. <https://doi.org/10.1136/bcr-2012-008509>.
- [35]Chen JHC, Eriksson S, Mohamed H, Bhatti S, Frew Q, Barnes D. Experiences of frostbite injury from recreational use of nitrous oxide canisters in a UK burns center: Not a laughing matter. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* 2023;83:282–8. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2023.05.012>.
- [36]Baran KC, van Munster IG, Vries AM, Gardien KLM, van Trier T, Pijpe A. Severe nitrous-oxide frostbite injuries on the rise in The Netherlands; let's raise awareness. *Burns* 2020;46:1477–9. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2020.04.016>.
- [37]Hwang JCF, Himel HN, Edlich RF. Frostbite of the face after recreational misuse of nitrous oxide. *Burns* 1996;22:152–3. [https://doi.org/10.1016/0305-4179\(95\)00090-9](https://doi.org/10.1016/0305-4179(95)00090-9).
- [38]Quax MLJ, Van Der Steenhoven TJ, Antonius Bronkhorst MWG, Emmink BL. Frostbite injury: an unknown risk when using nitrous oxide as a party drug. *Acta Chirurgica Belgica* 2022;122:140–3. <https://doi.org/10.1080/00015458.2020.1782160>.
- [39]Desmedt B, Verleysen E, Demaegdt H, Van Campenhout P, Van Miert E, Deconinck E. The use of nitrous oxide whippets as a recreational drug: Hidden health risks. *Drug Testing and Analysis* 2023:dta.3518. <https://doi.org/10.1002/dta.3518>.
- [40]Long, H. (2019), 'Inhalants', in Nelson, L. S. et al. (eds.), *Goldfrank's toxicologic emergencies*, 11th edition, McGraw-Hill Education, New York (<http://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?aid=1163018693>), n.d.

- [41]Schwark T, Schaul M, Schneider S, Yegles M. Two Cases of Fatal Inhalation of Easily Available “Recreational” Substances. *Am J Forensic Med Pathol* 2022;43:186–90. <https://doi.org/10.1097/PAF.0000000000000740>.
- [42]Winstock AR, Ferris JA. Nitrous oxide causes peripheral neuropathy in a dose dependent manner among recreational users. *J Psychopharmacol* 2020;34:229–36. <https://doi.org/10.1177/0269881119882532>.
- [43]Einarsson S, Stenqvist O, Bengtsson A, Houltz E, Bengtson JP. NITROUS OXIDE ELIMINATION AND DIFFUSION HYPOXIA DURING NORMO- AND HYPOVENTILATION. *British Journal of Anaesthesia* 1993;71:189–93. <https://doi.org/10.1093/bja/71.2.189>.
- [44]Wang L, Yin L, Wang Q, Wang R, Liu Z, Dong M, et al. SPECT findings on neuropsychiatric symptoms caused by nitrous oxide abuse. *Front Psychiatry* 2022;13:980516. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.980516>.
- [45]Lin S-S, Fan I-W, Chen C-Y, Su Y-J. A nitrous oxide abuser presenting with cerebral venous thrombosis: A case report. *Med Int* 2022;2:20. <https://doi.org/10.3892/mi.2022.45>.
- [46]Vanneste L, Joncquel M, Mention K, Yelnik C, Grzych G, Vantighem MC, et al. Hyperhomocystéinémies égales ou supérieures à 50 µmol/L : analyse descriptive et rétrospective d’une cohorte de 286 patients. *Annales d’Endocrinologie* 2021;82:252. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2021.08.005>.
- [47]Bajaj D, Agrawal A, Gupta S, Bajaj S. Recreational Nitrous Oxide Abuse Causing Ischemic Stroke in a Young Patient: A Rare Case Report. *Cureus* 2018. <https://doi.org/10.7759/cureus.3761>.
- [48]Fang X, Yu M, Zheng D, Gao H, Li W, Ma Y. Electrophysiologic Characteristics of Nitrous-Oxide-Associated Peripheral Neuropathy: A Retrospective Study of 76 Patients. *J Clin Neurol* 2023;19:44. <https://doi.org/10.3988/jcn.2023.19.1.44>.
- [49]Mair D, Paris A, Zaloum SA, White LM, Dodd KC, Englezou C, et al. Nitrous oxide-induced myeloneuropathy: a case series. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2023;jnnp-2023-331131. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2023-331131>.
- [50]Marsden P, Sharma AA, Rotella J. Review article: Clinical manifestations and outcomes of chronic nitrous oxide misuse: A systematic review. *Emerg Medicine Australasia* 2022;34:492–503. <https://doi.org/10.1111/1742-6723.13997>.
- [51]Genicon C, Le Moigne F. Myélopathie secondaire à l’inhalation récréative de protoxyde d’azote. *Ann Fr Med Urgence* 2022;12:175–6. <https://doi.org/10.3166/afmu-2022-0393>.
- [52]Brugnone F, Perbellini L, Cerpelloni M, Soave C, Cecco A, Giuliani C. Nitrous oxide in blood and urine of operating theatre personnel and the general population. *Int Arch Occup Environ Health* 1996;68:22–6. <https://doi.org/10.1007/BF01831629>.
- [53]Frontiera MS, Stabler SP, Kolhouse JF, Allen RH. Regulation of methionine metabolism: Effects of nitrous oxide and excess dietary methionine. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 1994;5:28–38. [https://doi.org/10.1016/0955-2863\(94\)90006-X](https://doi.org/10.1016/0955-2863(94)90006-X).
- [54]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.

- [55]Gernez E, Bennis A, Diesnis R, Niguet JP, Grzych G. Awareness of health care related to nitrous oxide abuse for diagnosis, treatment and follow-up. *Ir J Med Sci* 2023. <https://doi.org/10.1007/s11845-023-03327-4>.
- [56]Wang H, Li L, Qin LL, Song Y, Vidal-Alaball J, Liu TH. Oral vitamin B<sub>12</sub> versus intramuscular vitamin B<sub>12</sub> for vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018;2018. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004655.pub3>.
- [57]Bahadir A, Reis PG, Erduran E. Oral vitamin B12 treatment is effective for children with nutritional vitamin B12 deficiency: Oral vitamin B12 treatment in children. *J Paediatr Child Health* 2014;50:721–5. <https://doi.org/10.1111/jpc.12652>.
- [58]Blair C, Tremonti C, Edwards L, Haber PS, Halmagyi GM. Vitamin B<sub>12</sub> supplementation futile for preventing demyelination in ongoing nitrous oxide misuse. *Medical Journal of Australia* 2019;211:428. <https://doi.org/10.5694/mja2.50371>.
- [59]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 Sciences* 1982;31:2001–10. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(82\)90039-X](https://doi.org/10.1016/0024-3205(82)90039-X).
- [60]Gomez J, Caro P, Sanchez I, Naudi A, Jove M, Portero-Otin M, et al. Effect of methionine dietary supplementation on mitochondrial oxygen radical generation and oxidative DNA damage in rat liver and heart. *J Bioenerg Biomembr* 2009;41:309–21. <https://doi.org/10.1007/s10863-009-9229-3>.
- [61]Gernez E, Deheul S, Tard C, Joncquel M, Douillard C, Grzych G. Plasma Methionine and Clinical Severity in Nitrous Oxide Consumption. *Toxics* 2022;11:12. <https://doi.org/10.3390/toxics11010012>.
- [62]<https://ansm.sante.fr/uploads/2021/11/16/20211116-rapport-anonymise-protoxyde-dazote-sans-annexe-donnees-2020.pdf> n.d.
- [63]Chen T, Zhong N, Jiang H, Zhao M, Chen Z, Sun H. Neuropsychiatric Symptoms Induced by Large Doses of Nitrous Oxide Inhalation: A Case Report. *Shanghai Arch Psychiatry* 2018;30:56–9. <https://doi.org/10.11919/j.issn.1002-0829.217084>.
- [64]Zheng D, Ba F, Bi G, Guo Y, Gao Y, Li W. The sharp rise of neurological disorders associated with recreational nitrous oxide use in China: a single-center experience and a brief review of Chinese literature. *J Neurol* 2020;267:422–9. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09600-w>.
- [65]Morris N, Lynch K, Greenberg SA. Severe motor neuropathy or neuronopathy due to nitrous oxide toxicity after correction of vitamin B12 deficiency: N<sub>2</sub>O Toxicity Independent of Vitamin B12 Deficiency. *Muscle Nerve* 2015;51:614–6. <https://doi.org/10.1002/mus.24482>.
- [66]Vasconcelos OM, Poehm EH, McCarter RJ, Campbell WW, Quezado ZMN. Potential outcome factors in subacute combined degeneration: Review of observational studies. *J Gen Intern Med* 2006;21:1063–8. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1497.2006.00525.x>.
- [67]LOI n°695 du 1er juin 2021 tendant à prévenir les usages dangereux du protoxyde d'azote (1). n.d.
- [68]Arrêté n°168 du 19 juillet 2023 fixant la quantité maximale autorisée pour la vente aux particuliers de produits mentionnés à l'article L. 3611-1 du code de la santé publique contenant du protoxyde d'azote. n.d.



- [69] L'usage détourné du protoxyde d'azote, une pratique à risques de plus en plus répandue | MILDECA n.d. <https://www.drogues.gouv.fr/lusage-detourne-du-protoxyde-dazote-une-pratique-risques-de-plus-en-plus-repandue> (accessed August 31, 2023).
- [70] Les Consultations jeunes consommateurs (CJC), une aide aux jeunes et à leur entourage. Drogues Info Service n.d. <https://www.drogues-info-service.fr/Tout-savoir-sur-les-drogues/Se-faire-aider/Les-Consultations-jeunes-consommateurs-CJC-une-aide-aux-jeunes-et-a-leur-entourage> (accessed August 31, 2023).
- [71] Miléna THUMEREL. Le Protoxyde d'azote à usage récréatif : un problème de santé publique encore méconnu des médecins généralistes. Université Lille 2 droit et santé, 2022.
- [72] Van Amsterdam J, Nabben T, Van Den Brink W. Recreational nitrous oxide use: Prevalence and risks. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2015;73:790–6. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2015.10.017>.
- [73] Lin J-P, Gao S-Y, Lin C-C. The Clinical Presentations of Nitrous Oxide Users in an Emergency Department. *Toxics* 2022;10:112. <https://doi.org/10.3390/toxics10030112>.



**Annexe 2 :** Exemple de courrier envoyé au patient et au médecin traitant par voie postale quelques jours après son passage aux urgences.



Filière de soins « Protoxyde d'azote »  
POLE DE BIOLOGIE PATHOLOGIE  
GENETIQUE  
Boulevard du Professeur Jules Leclercq  
CS70001- 59037 Lille cedex France

Lille,

Madame, Monsieur,

Nous avons réalisé, dans le cadre de votre hospitalisation liée à une consommation de protoxyde d'azote, un dosage de l'homocystéine plasmatique le dont le résultat revient à ....  $\mu\text{mol/L}$  (normes <14).

Nous voulons rappeler qu'un taux élevé de ce paramètre dans le sang, augmente **très fortement le risque de thrombose**, il est donc indispensable de réaliser un contrôle biologique à distance de votre hospitalisation pour s'assurer de la normalisation du paramètre. Vous avez pour cela, reçu lors de votre sortie, une ordonnance biologique pour réaliser le contrôle au centre de prélèvement du CHU de Lille.

Nous insistons également sur le fait, qu'il est indispensable à la fois d'arrêter de façon définitive la consommation de protoxyde d'azote et de suivre le traitement prescrit à votre sortie.

En cas de persistance ou d'aggravation des signes cliniques malgré l'arrêt définitif de la consommation, une nouvelle évaluation médicale est possible via la liste des praticiens qui vous a été adressé à la sortie de votre hospitalisation.

En restant à votre disposition pour tout renseignement,

COPIE à :

- Médecin traitant
- Service de Pharmacovigilance – CHU Lille

**Annexe 3 :** Fiche en format poche, recto et verso, destinée aux professionnels de santé, résumant les conséquences de l'usage détourné du N<sub>2</sub>O, et la prise en charge spécifique des consommateurs.



## Parcours de soin Patient Protoxyde d'Azote

Les conséquences cliniques liées à la consommation de protoxyde d'azote deviennent de plus en plus fréquentes et constituent un enjeu de santé publique.

Un parcours de soin complet a été établi de façon pluridisciplinaire avec le soutien de l'ARS des Hauts de France et permet un suivi de ces patients (suivi biologique, médicale, addiction ...).

**! NOUS AVONS BESOIN DE VOUS POUR REPÉRER ET INTÉGRER CES PATIENTS DANS CE PARCOURS DE SOIN !**

### Quand y penser ?

Souvent (mais pas exclusivement) chez sujets jeunes

- Troubles neurosensoriels (Paresthésies persistantes)
- Troubles neuromoteurs
- Confusion
- Signes psychiatriques
- Thromboses du sujet jeune

-> Poser la question de la consommation de protoxyde d'azote (Proto, Gaz Hilarant, Ballons)

### Que faire ?


- 1/ Prescrire Bilan "15B Protoxyde d'Azote" dans Résurgences (OU PROTAZOTE dans Cirrus)
- 2/ Remplir la fiche de renseignements cliniques et la transmettre au laboratoire avec les tubes et l'ordonnance de suivi.
- 3/ Prescrire une vitaminothérapie B12 par voie orale et rappeler l'importance du sevrage
- 4/ Remettre au patient les coordonnées du CSAPA\*

\*En journée, possibilité de joindre l'équipe mobile d'addictologie pour qu'ils viennent évaluer le patient

**! Avis neurologiques en cas de signes neurologiques**

**! Contact :**

Filière N2O : protoxyde@chu-lille.fr 0320446154




## BILAN BIOLOGIQUE

**Bilan métabolique:**  
B6, B9, B12  
MMA plasmatique  
Homocystéine plasmatique  
Acides aminés plasmatiques

**Bilan biochimique:**  
Fonction rénale : clairance de la créatinine  
Fonction hépatique : TGO, TGP, GGT, PAL, Bilirubine Totale  
LDH

**Bilan hématologique:**  
Numération Globulaire




➔ Bilan complet à refaire 3 semaines après arrêt de la consommation et supplémentation vitaminique.

### TRAITEMENT

- Arrêt de la consommation primordial
- **Supplémentation vitaminique :**
  - Vitamine B12 en systématique : la voie orale est à privilégier en 1ère intention en l'absence de troubles de l'absorption
  - Vitamines B6 et B9 si carences associées
- Rééducation fonctionnelle si nécessaire

### MODES DE CONSOMMATION

Equivalent Capsule



**AUTEURE : Nom :** MACHTA

**Prénom :** Suzanne

**Date de soutenance :** Lundi 9 octobre 2023

**Titre de la thèse :** Mise en place d'un parcours de soins chez les patients consultant dans le cadre d'une consommation de protoxyde d'azote : évaluation rétrospective des pratiques aux urgences du CHU de Lille

**Thèse - Médecine –** Lille 2023

**Cadre de classement :** Médecine

**DES + FST/option :** DES de Médecine d'Urgences

**Mots-clés :** protoxyde d'azote, urgences, prise en charge, parcours de soins,

**Résumé :**

**Contexte :** Le protoxyde d'azote aussi appelé gaz hilarant, est de plus en plus détourné par les adolescents et les jeunes adultes. Ses nombreux effets néfastes peuvent être graves, et vont amener les patients à consulter aux urgences, où des examens paracliniques et un traitement spécifique seront nécessaires. Une filière de soins spécifique pour la prise en charge de ces patients a été mise en place à partir de juillet 2021 au CHU de Lille. L'objectif principal est d'évaluer la prise en charge des patients se présentant aux urgences dans le cadre d'un usage détourné de protoxyde d'azote.

**Méthode :** Il s'agit d'une étude épidémiologique descriptive rétrospective monocentrique qui inclut les patients ayant consulté aux urgences du CHU de Lille dans le cadre d'une consommation de protoxyde d'azote, de janvier 2020 à décembre 2022. La prise en charge des patients a été évaluée avant et après la mise en place du parcours de soins aux urgences à partir de juillet 2021.

**Résultats :** Parmi les 206 patients qui ont consulté aux urgences de janvier 2020 à décembre 2022, plus de 75% d'entre eux avaient moins de 25 ans. À partir de juillet 2021, seulement 35% des patients ont été intégrés dans le parcours de soins spécifique. Cette filière a cependant entraîné une augmentation significative du nombre de bilans biologiques spécifiques réalisés, de la demande d'un avis addictologique, et de la prescription de vitamine B12 à la sortie des urgences. La prescription écrite de l'arrêt de la consommation de N<sub>2</sub>O est quant à elle restée identique, et n'a concerné que moins de 20% des patients. A la sortie des urgences, 61% des patients ont été orientés vers un retour à domicile.

**Conclusion :** À la suite de complications en lien avec l'usage détourné de N<sub>2</sub>O, les consommateurs vont souvent consulter aux urgences, où il est indispensable de former les urgentistes à la recherche de cet usage, et à sa prise en charge. L'inclusion des patients dans une filière de soins spécifique permet d'optimiser la prise en charge dans le cas où elle aurait été incomplète, et d'assurer le suivi du patient à la sortie des urgences.

**Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Eric WIEL

**Assesseur :** Monsieur le Docteur Ramy AZZOUZ

**Directeurs de thèse :** Monsieur le Docteur Adrien WAUQUIER  
Monsieur le Docteur Guillaume GRZYCH