

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Évaluation des symptômes précurseurs des complications de
l'usage récréatif du protoxyde d'azote.**

Présentée et soutenue publiquement le jeudi 16 novembre 2023

À 18 heures au Pôle Formation

Par Nejma ZOUINE

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Olivier COTTENCIN

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Yannick CAREMELLE

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Wassil MESSAADI

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

Abréviations

ANSES : Agence Nationale de Sécurité sanitaire, alimentation, environnement, travail

CAP : Centre Anti Poisons

CEIP : Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance

CJC : Consultations Jeunes Consommateurs

CSAPA : Centres de Soin, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie

GDS : Global Drug Survey

N₂O : Protoxyde d'azote

Sommaire :

1	Introduction.....	7
1.1	Découverte du protoxyde d'azote.....	7
1.2	Usage récréatif du protoxyde d'azote.....	7
1.3	Modalités de consommation.....	10
1.4	Statut légal.....	10
1.5	Physiopathologie	11
1.6	Effets cliniques.....	12
1.6.1	A court terme	12
1.6.2	A long terme	13
1.7	Objectif	15
2	Matériels et méthodes	16
3	Résultats	18
3.1	Population étudiée	18
3.2	Mode de consommation	19
3.2.1	Age de la Première consommation	19
3.2.2	Fréquence de consommation.....	20
3.2.3	Lieu de consommation	20
3.2.4	Mode de consommation	21
3.2.5	Quantité inhalée par épisode	21
3.2.6	Consultation du médecin généraliste.....	22
3.3	Evaluation des symptômes.....	22
3.3.1	Analyse globale.....	22
3.3.2	Fréquence des symptômes.....	24
3.3.3	Analyse par catégorie de symptôme.....	26
3.3.4	Autres symptômes.....	29
4	Discussion	30
4.1	Résultats principaux	30
4.1.1	Symptômes liés à la consommation de protoxyde d'azote	30
4.1.2	Description des consommateurs.....	31
4.2	Forces et limites	32
4.3	Perspectives.....	33
5	Liste des tableaux	35
6	Liste des figures	35
7	Bibliographie.....	36
8	Annexes	38

1 Introduction

1.1 Découverte du protoxyde d'azote

Le protoxyde d'azote a été synthétisé pour la première fois en 1772 par un chimiste anglais du nom de Joseph PRESTLEY (1). Les effets euphorisant et d'hilarité sont décrit pour la première fois en 1800 par Humphrey DAVY qui à partir de son expérience personnelle va être le premier à utiliser le terme de « gaz hilarant ». Il va promouvoir le protoxyde d'azote au cours de démonstrations publiques et l'inhalation de protoxyde d'azote va devenir à la fin du XVIIIe siècle un divertissement public populaire.

C'est en 1844 qu'Horace Wells découvre les propriétés analgésiques et réalise la première anesthésie clinique par protoxyde d'azote.

Le protoxyde d'azote (N₂O) est un gaz incolore, d'odeur et de saveur légèrement sucrées, non irritant dans les conditions normales de température et de pression (2).

L'utilisation à but récréatif du protoxyde d'azote fait partie intégrante de son histoire depuis sa découverte jusqu'à nos jours. Elle est très peu documentée au cours du XIXe et du XXe siècle. Quelques études et articles de presse ont exposé le problème dans les années 1980 aux États-Unis et en Grande Bretagne suite aux complications liées à l'inhalation du protoxyde d'azote pur lors de raves party ou de fêtes alternatives. En 1979, Rosenberg et al. décrivaient que 20 % des étudiants américains en médecine et en dentaire détournaient le N₂O (3).

Cette utilisation s'est démocratisée dans différents pays et touche depuis les années 2000 un nouveau public.

1.2 Usage récréatif du protoxyde d'azote

Le protoxyde d'azote pur (N₂O) également appelé « gaz hilarant » ou « proto » est disponible en France pour une utilisation dans deux contextes différents (3):

- D'une part, une utilisation médicale en anesthésie : il s'agit d'un médicament inscrit sur la liste 1 des substances vénéneuses réservé à l'usage hospitalier.
- D'autre part, une utilisation non médicale : il s'agit d'un gaz en vente libre, utilisé dans l'industrie agroalimentaire comme gaz de

conditionnement notamment dans les bombes de crèmes chantilly et dans l'industrie automobile comme comburant pour moteur.

Il existe un usage détourné du protoxyde d'azote à visée récréative via son inhalation à partir de capsules ou de bonbonnes ; le gaz est libéré à l'aide d'un cracker et est recueilli dans un ballon pour être inhalé.

Le mésusage à visée psychoactive de protoxyde d'azote a pris de l'ampleur ces dernières années. Depuis 2018, de nombreux signaux sont rapportés concernant des cas de mésusage à l'origine d'intoxications aiguës ou de complications neurologiques graves, ce qui a motivé le déclenchement d'une surveillance de ce phénomène par les centres d'addictovigilance et les autorités sanitaires françaises (4).

En France, les appels aux centres antipoison pour des complications liées au mésusage de N₂O ont été multipliés par 5 entre 2018 et 2019. Les régions les plus touchées sont les Hauts-de-France ainsi que l'Île-de-France. (5)

En 2020, la Global Drug Survey (GDS), qui constitue la plus large étude concernant la consommation de drogue menée à l'international, a constitué un rapport à l'aide de données déclaratives recueillies via un formulaire en ligne et décrit l'utilisation de plus en plus courante du protoxyde d'azote dans la population mondiale.

Il y a une constante augmentation entre 2015 et 2020 pour atteindre un total de 13,1% sur un panel de plus de 110 000 personnes interrogées et plus de 25 pays représentés. Soit une prévalence qui a doublé entre 2015 et 2020. (6)

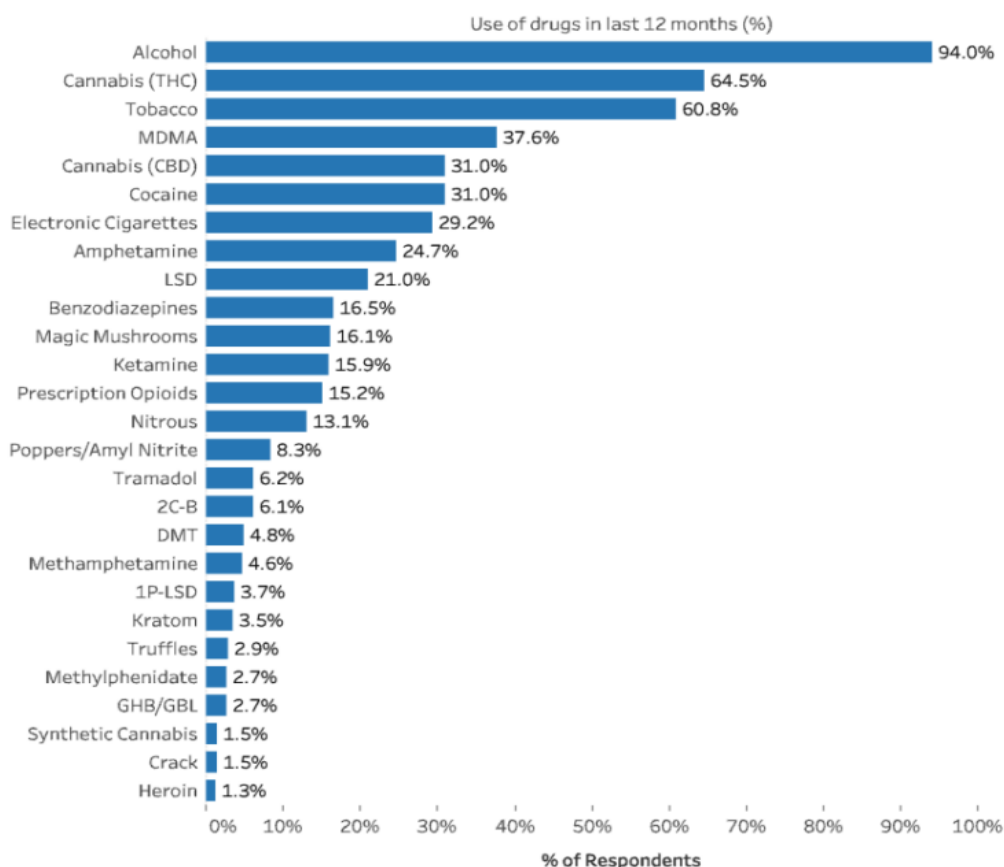


Figure 1 : Prévalence de consommation dans l'année par substance selon la GDS 2020.

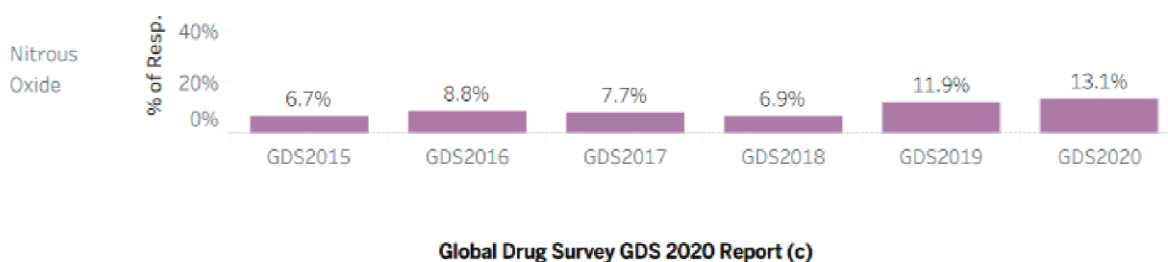


Figure 2 : Consommation récréative de protoxyde d'azote au cours des 12 derniers mois comparés aux cinq années précédentes (source : Global Drug Survey).

En ce qui concerne la répartition des consommateurs dans la population, le rapport d'étude de toxicovigilance de l'ANSES (7) sur une période allant de janvier 2017 à décembre 2019, indique une prédominance masculine, indique que les consommateurs sont majoritairement jeunes, car l'âge médian était de 21 ans et que 54,5 % des cas avaient entre 20 et 25 ans.

1.3 Modalités de consommation

Les modalités de consommation du protoxyde d'azote à visée récréative se rapprochent de celles des autres produits addictifs.

Les consommateurs rapportent une utilisation soit en milieu festif, en mode « binge » sous forme de forte quantité consommée par épisode, soit en solitaire de manière régulière à visée anxiolytique conduisant à une dynamique addictive avec altération du contrôle, épisodes de craving et la poursuite de la consommation malgré ses effets négatifs.

Le protoxyde d'azote est largement disponible dans différents types de commerce (supermarchés, magasins spécialisés, épiceries nocturnes) et sur internet (sites grand public ou spécialisés, Snapchat), à des tarifs très accessibles, moins de 0,5 euro la cartouche. (4)

Le protoxyde d'azote est un gaz liquéfié sous pression.

Le gaz pur existe sous différentes formes (8) (Annexe 1). :

- Capsules métalliques, contiennent 10 ml de protoxyde d'azote pressurisé. Avec une capsule les usagers remplissent un ballon, ce qui équivaut à environ 4 litres de protoxyde d'azote.
- Bonbonnes, qui peuvent contenir l'équivalent de 80 à 100 capsules en moyenne.
- Les Tanks, ou réservoir dit rechargeable qui contiennent l'équivalent de 400 à 600 capsules.

Le protoxyde d'azote est extrait des cartouches à usage culinaire grâce à un cracker permettant de percer la cartouche et de transférer le gaz très froid et sous pression dans un ballon de baudruche, il est ensuite inhalé. Certains expirent l'air dans le ballon ajoutant ainsi du CO₂ au protoxyde d'azote qui seront ré-inspirés lors des inhalations ultérieures.

Le rythme des inhalations, l'importance de la ventilation, et donc de la ré-oxygénation, entre les inhalations varient d'un usager à un autre (4).

Il est désormais plus courant d'utiliser des bonbonnes par rapport aux capsules, ce qui augmente la quantité consommée par épisode.

1.4 Statut légal

L'augmentation du mésusage a été suivie de l'augmentation des cas de complications principalement neurologiques et de complications psychiatriques (1).

Devant l'augmentation de l'incidence des troubles liés à la consommation de N₂O, un changement de législation a été opéré en 2021.

La loi n° 2021-695 du 1er juin 2021 informe que (9) :

- Il est interdit de vendre ou d'offrir à un mineur du protoxyde d'azote, quel qu'en soit le conditionnement.
- Il est interdit de vendre ou d'offrir du protoxyde d'azote, y compris à une personne majeure, dans les débits de boissons ainsi que dans les débits de tabac.
- Il est également interdit de vendre et de distribuer tout produit spécifiquement destiné à faciliter l'extraction de protoxyde d'azote afin d'en obtenir des effets psychoactifs.

La violation des interdictions prévues au présent article est punie de 3 750 € d'amende.

1.5 Physiopathologie

Du point de vue physiopathologique, le protoxyde d'azote est dépresseur du système nerveux central avec un effet dose-dépendant (3). De par un faible coefficient de solubilité, il a un effet anesthésique faible, un début d'action rapide et une élimination rapide à l'arrêt de l'administration. Il a un effet amnésique faible et procure un très faible relâchement musculaire.

Au niveau respiratoire, on observe une augmentation du rythme avec diminution du volume courant sans hypocapnie.

Au niveau cardiaque, on observe une dépression myocardique. Il existe également une baisse modérée de la contractilité.

L'absorption se fait par voie pulmonaire et est très rapide. Du fait de la très grande capacité de diffusion et de la faible solubilité du protoxyde d'azote, la concentration alvéolaire est en moins de cinq minutes proche de la concentration inhalée.

Sa distribution se fait uniquement sous forme dissoute dans le sang. La concentration dans les tissus richement vascularisés, dont le cerveau, est proche de la concentration inhalée, en moins de cinq minutes.

Le N₂O n'est pas métabolisé. À l'arrêt de l'exposition, il est rapidement et majoritairement éliminé par voie pulmonaire et de manière infime par voie cutanée.

Le mécanisme d'action du protoxyde d'azote n'est pas totalement élucidé. Il aurait une action sur plusieurs cibles (3):

- Le système opioïde μ : agoniste partiel responsable de l'effet antalgique, il provoquerait une libération d'opioïdes endogènes et est antagonisé partiellement par la naloxone.
- Le système noradrénergique au niveau des voies inhibitrices descendantes

- Le système glutamatergique par une action inhibitrice sur le récepteur NMDA, responsable de l'effet analgésique et sédatif.
- Les neurones dopaminergiques par une stimulation de la libération de dopamine,
- Et le système GABAergique : agonisme responsable de l'anxiolyse.

Les mécanismes à l'origine de la neurotoxicité du protoxyde d'azote impliqueraient l'inactivation de la vitamine B12 via l'oxydation de son ion cobalt. La vitamine B12 ne peut donc plus agir comme co-facteur de la méthionine synthase qui transforme l'homocystéine en méthionine qui est l'un des composants essentiels des gaines de myéline (8).

Les différentes conséquences métaboliques sont une accumulation intracellulaire d'homocystéine et d'acide méthylmalonique.

Ces différents effets impacteraient d'une part, la synthèse d'ADN et d'autre part la synthèse et la régénération des gaines de myéline.

L'accumulation plasmatique d'homocystéine est responsable d'un dysfonctionnement endothélial qui favorise la survenue de thrombose (10).

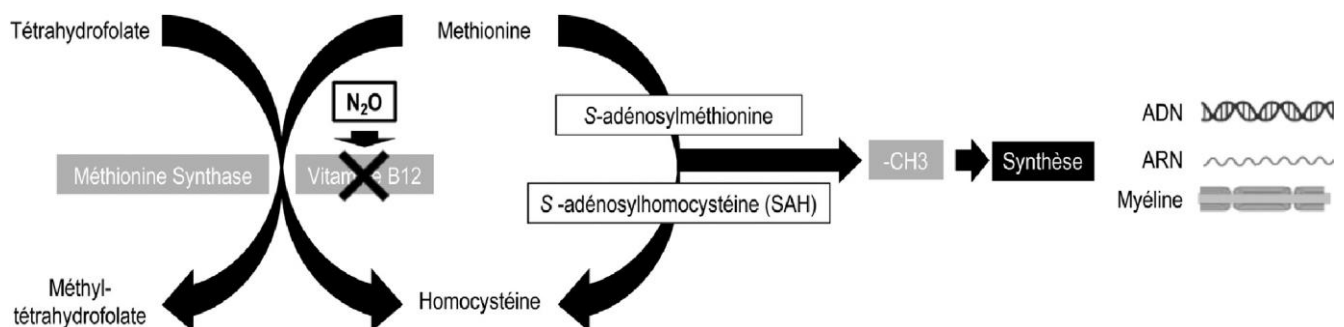


Figure 3 : Le N₂O inhibe la méthionine synthase en oxydant de manière irréversible la vitamine B12 (N₂O : protoxyde d'azote ; -CH₃ : radical méthyl) (1).

1.6 Effets cliniques

Le N₂O est apprécié, car ses effets recherchés sont principalement l'euphorie, la sensation d'ébriété et parfois les hallucinations qui apparaissent rapidement et ne persistent que quelques minutes après l'arrêt.

Plusieurs études recensent les effets secondaires les plus fréquents (4)(11) (12) (13).

1.6.1 A court terme

Les effets indésirables pouvant survenir à court terme sont : (1)

- L'hypoxie : l'inhalation d'une grande quantité de protoxyde d'azote en l'absence d'oxygène est à l'origine de ce risque.
- Les barotraumatismes : il existe un risque de pneumothorax, pneumo médiastin et de perforation tympanique secondaire à l'inhalation de grandes quantités de protoxyde d'azote sous pression issues directement de cartouche ou de bonbonnes.
- Des troubles digestifs à type de nausée, douleurs digestives diffuses, douleurs oro-pharyngées et des diarrhées.
- Vertiges, un ralentissement psychomoteur, une ataxie.
- Risque de brûlures : lors d'inhalation directe, la température du gaz vaporisé est d'environ -55°C ce qui provoque des brûlures thermiques des voies aérodigestives supérieures. L'énergie consommée par la vaporisation entraîne le refroidissement du contenant ce qui refroidit les parois de la bonbonne et est responsable de brûlures thermiques des zones de contact avec la cartouche ou la bonbonne.
- Manifestations neuro psychiatriques : en plus des effets euphorisants, anxiolytiques et sédatifs, l'anxiété et les hallucinations sont particulièrement rapportées lors de l'usage récréatif.

1.6.2 A long terme

À long terme, le N₂O présente principalement une toxicité neurologique (2), qui concerne à la fois le système nerveux central et le système nerveux périphérique (14).

On retrouve également des manifestations cognitives et psycho-comportementales ainsi que des manifestations cardio-vasculaires et respiratoires.

Une récente revue de la littérature australienne (11) a classé les présentations cliniques les plus fréquemment rapportées: on retrouve des symptômes neurologiques dans 89% des cas incluant des troubles de la marche, des paresthésies, une faiblesse des membres, une ataxie et l'engourdissement des membres inférieurs.

Des manifestations psychiatriques dans 21% des cas comprenant des hallucinations, des troubles de l'humeur, des troubles mnésiques et des épisodes confusionnels.

Des séquelles hématologiques avec risque de thrombose dans 11% des cas.

TABLE 2. *Summary of clinical presentations of case reports (n = 91)*

Clinical presentation	N (%)
Neurological	80 (89%)
Gait disturbance	51 (57%)
Paraesthesia	46 (51%)
Weakness	28 (31%)
Numbness	28 (31%)
Ataxia	9 (10%)
Bladder dysfunction	6 (7%)
Constipation	2 (2%)
Sexual dysfunction	2 (2%)
Hypersomnolence	1 (1%)
Psychiatric	19 (21%)
Altered mental state	15 (16%)
Hallucinations	7 (8%)
Delusions	6 (7%)
Mood disturbances	2 (2%)
Haematological sequelae	10 (11%)
Pulmonary embolism	5 (5%)
Deep vein thrombosis	3 (3%)
Central venous sinus	2 (2%)
Thrombosis aortic arch thrombus	1 (1%)
Other presentations	
Hyperpigmentation	1 (1%)
Pneumonia	1 (1%)
Gastroenteritis	1 (1%)

Figure 4 : Résumé des présentation clinique (source:Australasian College for emergency Medicine) (9)

Ces résultats concordent avec le rapport d'étude demandé par l'Anses (7) et publié en 2020. (Annexe 2)

La prise en charge thérapeutique des complications n'a jamais été évaluée au cours d'essais thérapeutiques dédiés et repose principalement sur la supplémentation en vitamine B12.

La régression des déficits neurologiques n'est pas systématique et nécessite un suivi rapproché à court et moyen terme.

1.7 Objectif

Au total, le mésusage du protoxyde d'azote et ses complications s'est développé et a connu des variations significatives devenant de nos jours un problème de santé publique à part entière.

À ce jour, il n'existe pas de test spécifique pour documenter l'exposition au protoxyde d'azote. Il n'existe pas d'outil standardisé pour explorer l'usage récréatif et le protoxyde d'azote ne fait pas actuellement l'objet de dépistage.

Face à l'augmentation du nombre d'hospitalisations pour ces troubles liés à la consommation chronique de N₂O, un groupe de travail a été constitué dans la région Hauts-de-France afin de sensibiliser les soignants et d'optimiser le parcours de soin ainsi que d'étudier la pertinence des marqueurs biologiques diagnostiques et de gravité de cette intoxication.

Le médecin généraliste se trouve au cœur de cette problématique, il a un rôle prépondérant à jouer dans l'identification, la sensibilisation et la prévention de ce mésusage.

Pouvant être confrontés aux patients ayant des effets indésirables ou des complications dus à l'usage récréatif du protoxyde d'azote, une prise de conscience ainsi qu'une connaissance accrue de ce phénomène est nécessaire afin d'améliorer le diagnostic des intoxications aiguës, la prise en charge et l'orientation rapide des complications.

L'accompagnement des usagers chroniques est essentiel, car la prévention et l'arrêt précoce de la consommation sont les moyens les plus efficaces pour prévenir la survenue de complications et peuvent conditionner la réversibilité des symptômes.

Dans la continuité de ces travaux de recherche pour l'optimisation du parcours de soin des patients, l'objectif de cette étude est d'évaluer les symptômes précurseurs des complications de l'usage récréatif du protoxyde d'azote. L'objectif secondaire est de cibler les items pertinents pour la réalisation d'un outil de dépistage et de diagnostic précoce des complications en médecine générale.

2 Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude épidémiologique quantitative observationnelle descriptive via un questionnaire posé aux patients rencontrés au sein de différents cabinets de médecin généraliste de la métropole Lilloise.

Le questionnaire a été soumis à tous les patients âgés de 18 à 40 ans déclarant avoir consommé au moins une fois du protoxyde d'azote au cours de leur vie.

Le recrutement s'est déroulé de juillet à septembre 2023.

Le questionnaire est composé de deux parties (annexe 3).

La première partie s'intéresse aux symptômes liés à la consommation du protoxyde d'azote et à leur fréquence d'apparition. Cette partie contient dix questions qui regroupent les dix symptômes majoritairement associés aux complications retrouvés dans la littérature.

Les cinq premières questions s'intéressent aux symptômes d'ordre neurologique, quatre questions s'intéressent aux symptômes psychiques et psychiatriques, une question interroge sur la symptomatologie d'origine cardio vasculaire et enfin une question laisse la possibilité au patient d'exprimer un symptôme non cité dans le questionnaire.

La fréquence d'apparition des symptômes est évaluée à l'aide d'une échelle de Likert composée de 5 items permettant une évaluation plus nuancée de la perception de ces symptômes.

Pour chaque symptôme, le patient cote la fréquence :

- Jamais
- Rarement
- Occasionnellement
- Fréquemment
- Très souvent

La deuxième partie s'intéresse aux caractéristiques du patient.

Les questions concernent la description de la consommation de N₂O : l'âge de la première consommation, la fréquence de la consommation, la quantité inhalée en nombre de capsule ou bonbonne par épisode, s'il consomme seul ou en groupe et le lieu de consommation.

Enfin, nous demandons au patient s'il a déjà consulté son médecin traitant dans le cadre de la consommation de N₂O.

Le sexe et l'âge du patient étaient renseignés en fin de questionnaire.

Toutes les données ont été recueillies anonymement lors de consultations soumises au secret professionnel. L'objectif de l'étude était expliqué aux patients et leur consentement oral était systématiquement recherché.

Une analyse symptômes par symptômes a été opérée afin de discriminer les plus représentés.

À propos des quantités consommées, l'équivalence d'une bonbonne correspond à la consommation de 80 à 100 capsules en moyenne (annexe 2). Nous avons donc considéré que lorsque la consommation était déclarée en bonbonne, qu'elle correspondait à 90 cartouches.

L'analyse des résultats a été opérée à l'aide du logiciel EXCEL.

3 Résultats

Un tableau reprenant les réponses pour chaque patient se trouve en annexe 4.

3.1 Population étudiée

Au total, 54 questionnaires ont été remplis et récupérés de juillet à septembre 2023.

57,4% de la population interrogée était des femmes.

L'âge moyen des personnes interrogées est de 23 ans, allant de 18 à 33 ans.

61% des personnes interrogées avaient moins de 25ans.

Tableau 1 : Sexe et âge.

Sexe	Nombre	Pourcentage
Homme	23	42,6%
Femme	31	57,4%

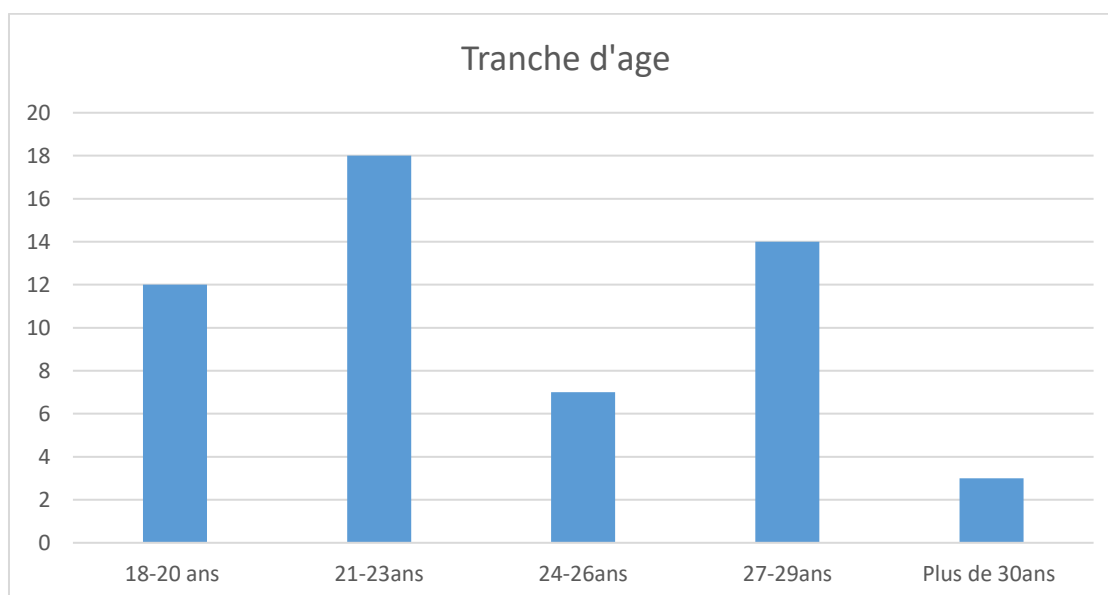


Figure 5 : Nombre de personne par tranche d'âge

3.2 Mode de consommation

3.2.1 Age de la Première consommation

14 personnes interrogées ont déclaré avoir consommé pour la première fois à l'âge de 19 ans, soit 26% des patients interrogées.

Dans notre échantillon, 26% des patients étaient âgés de moins de 18 ans lors de leur première consommation, 50% avaient entre 18 et 20 ans et 24% ont consommé pour la première fois après l'âge de 20 ans.

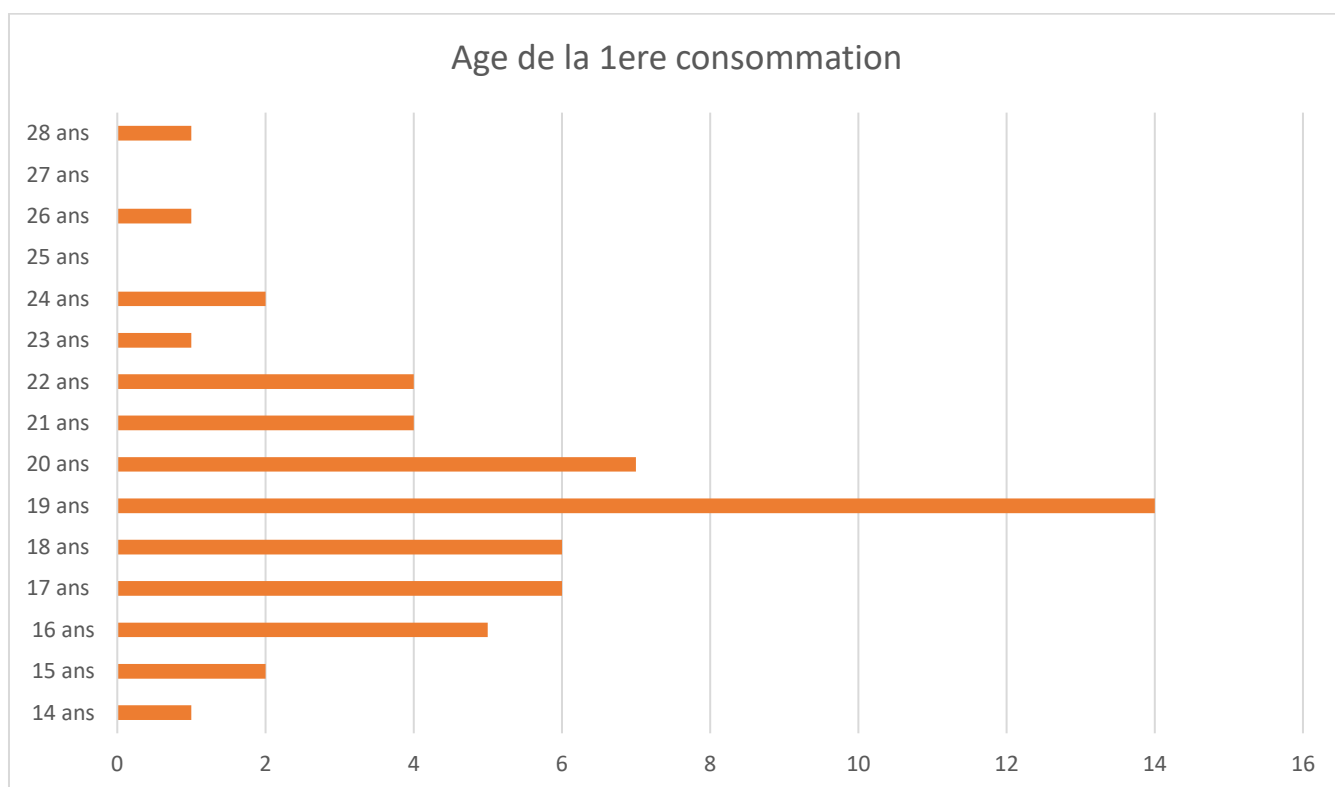


Figure 6 : Répartition en fonction de l'âge de la première consommation

3.2.2 Fréquence de consommation

Tableau 2 : fréquence de consommation

Fréquence de consommation	nombre	%
Quotidien	4	8%
Plus de 1 fois par semaine	2	4%
1 à 4 fois par mois	8	16%
Plus de 1 fois par an	9	18%
2 ou 3 fois	8	16%
4 ou 5 fois	1	2%
Occasionnel	9	18%
Unique	10	20%

À propos de la fréquence de consommation, deux personnes n'ont pas répondu et une personne était trop imprécise dans sa réponse.

20% des patients n'ont consommé qu'une fois seule au cours de leur vie.

Neuf patients ont déclaré avoir consommé de manière ponctuelle, entre 2 et 5 fois au total au cours de leur vie, soit 18% de notre échantillon.

Vingt-trois patients rapportent des consommations régulières. Le rythme de consommation est hétérogène, allant de plusieurs fois par an à une consommation quotidienne. Les consommateurs réguliers représentent 45% de notre échantillon.

Le terme occasionnel a été utilisé par neuf patients sans précision supplémentaire et ne pouvant donc pas être intégré à l'une des catégories de fréquence.

3.2.3 Lieu de consommation

À propos du lieu de consommation 21 personnes ont indiqué consommer préférentiellement dans une maison ou appartement, quatorze personnes ont consommé à l'extérieur essentiellement dans les parcs, treize patients ont rapporté consommer pendant des soirées, onze consomment dans une voiture et enfin un patient a rapporté avoir consommé à l'intérieur d'un spa.

3.2.4 Mode de consommation

Tableau 3 : Mode de consommation

Consommation seul	4	7,4%
Consommation en groupe	45	83,3%
Consommation seule ET en groupe	5	9,3%

Une large majorité des personnes interrogées consomment en groupe.

3.2.5 Quantité inhalée par épisode

Tableau 4 : quantité déclarée en nombre de capsules et en nombre de bonbonnes

Nb de capsule	Nb de patient	%
1	5	10%
2	5	10%
3	5	10%
4	6	12%
5	6	12%
6	3	6%
7	2	4%
8	1	2%
10	1	2%
50	1	2%

Nb de bonbonne	équivalent capsule	Nb de patient	%
1	90	4	8%
2	180	7	14%
3	270	2	4%
4	360	1	2%
6	540	1	2%

Une bonbonne correspond à l'inhalation de 80 à 100 capsules, nous avons donc estimé l'inhalation de 90 capsules en moyenne lorsque la consommation était déclarée en bonbonne.

Trois personnes ne savaient pas quantifier leur consommation et une personne n'a pas répondu.

On observe donc que la plupart des personnes interrogées consomment des capsules (35 au total vs 15 consommateurs de bonbonnes).

Cependant, la quantité la plus représentée avec 14% des personnes interrogées dans notre échantillon est la consommation de 2 bonbonnes par épisode, soit l'équivalent de 180 capsules.

3.2.6 Consultation du médecin généraliste

Six personnes rapportent avoir abordé la consommation de protoxyde d'azote avec un médecin généraliste, ce qui correspond à 11% des participants.

3.3 Evaluation des symptômes

Un tableau reprenant l'intégralité des réponses aux 10 questions posées en partie 1 du questionnaire se trouve en annexe 5.

3.3.1 Analyse globale

Sur les 54 patients interrogés, 4 ont répondu « jamais » aux 10 questions posées et sont donc considérés comme asymptomatiques. Cela représente 7% de notre effectif.

Ces quatre patients n'avaient consommé qu'une seule fois au cours de leur vie, la quantité consommée pour chacun de ces patients était de : 1 et 2 capsules, une bonbonne pour l'un d'entre eux et l'un des patients n'a pas renseigné la quantité consommée. Les quatre patients ont consommé en groupe.

Tableau 5 : caractéristiques des patients asymptomatiques

Patient	Age 1ere conso	Fréquence	quantité	mode de conso	Lieu	Nb de personne dans le groupe	sexe	âge	discussion avec MT
4	19	unique	1 capsule	groupe	soirée	6	H	22	non
13	16	unique	/	groupe	extérieur	4	F	20	non
34	18	unique	1 bonbonne	groupe	Logement	sup à 10	F	28	non
43	15	unique	2 capsules	groupe	voiture	4	H	23	non

93% des patients ont identifié au moins 1 symptôme en lien avec leur consommation de protoxyde d'azote.

Trois des patients interrogés ont présenté la totalité des symptômes évoqués avec une fréquence variable, ce qui représente plus de 5% de l'effectif total.

Deux d'entre eux ont abordé leur consommation avec leur médecin généraliste.

Tableau 6 : caractéristiques des patients présentant la totalité des symptômes évoqués :

Patient	Age 1ere conso	Fréquence	quantité	mode de conso	Lieu	Nb de personne dans le groupe	sexe	âge	discussion avec MT
14	20	x15 en 1 an	2 capsules	groupe	voiture	4	F	21	OUI
19	19	Occasionnel	2bonbonnes	groupe	extérieur	2;3	H	22	OUI
33	14	Occasionnel	/	groupe	Logement	5;6	H	27	non

Nous avons réalisé une analyse des patients ayant présenté la fréquence d'apparition des symptômes la plus élevée en incluant les patients ayant répondu « très souvent » et/ou « fréquemment » à au moins cinq questions sur les dix. Nous avons donc exclu les patients comptabilisant plus de cinq réponses « jamais » aux questions.

Tableau 7 : caractéristique des patients avec la fréquence d'apparition des symptômes la plus élevée.

Patient:	Age 1ere conso	Fréquence	quantité	mode de conso	Lieu	Nb de personne dans le groupe	sexe	age	discussion avec MT
22	21	x1/semaine	7capsules	groupe	Logement	2	H	25	non
23	19	Quotidien	6capsules	seule et groupe	extérieur	3	F	20	OUI
24	16	x4/mois	5capsules	groupe	extérieur	6	F	18	non
26	21	x4/semaine	4capsules	seule	Logement	0	H	28	non
27	19	quotidien	6capsules	groupe	extérieur	2	H	22	non
39	20	X2 /semaine	6 bonbonnes	seul et groupe	voiture	2;3	H	21	non
40	17	x2 à 3/mois	1 bonbonne	groupe	Parc	3	F	21	OUI
45	26	quotidien	2 bonbonnes	groupe	voiture/soirée	2;3	H	28	non

Nous avons identifié huit patients, soit 15% de notre effectif. L'élément qui semble commun est la fréquence de consommation du protoxyde d'azote puisqu'il s'agit de consommateurs réguliers.

La quantité consommée est variable, au minimum la consommation rapportée est de 4 capsules par épisode et le maximum est de 6 bonbonnes soit l'équivalent de 540 capsules.

3.3.2 Fréquence des symptômes

Tableau 8: récurrence des symptômes

Numéro des questions	jamais	rarement	occasionnellement	fréquemment	très souvent	Total:
Q1	18	11	9	9	7	54
Q2	13	7	12	14	8	54
Q3	27	7	11	6	3	54
Q4	24	10	9	7	4	54
Q5	29	8	8	7	2	54
Q6	30	7	6	5	6	54

Q7	43	3	5	1	2	54
Q8	32	7	7	6	2	54
Q9	30	9	4	9	2	54
Q10	29	12	8	4	1	54

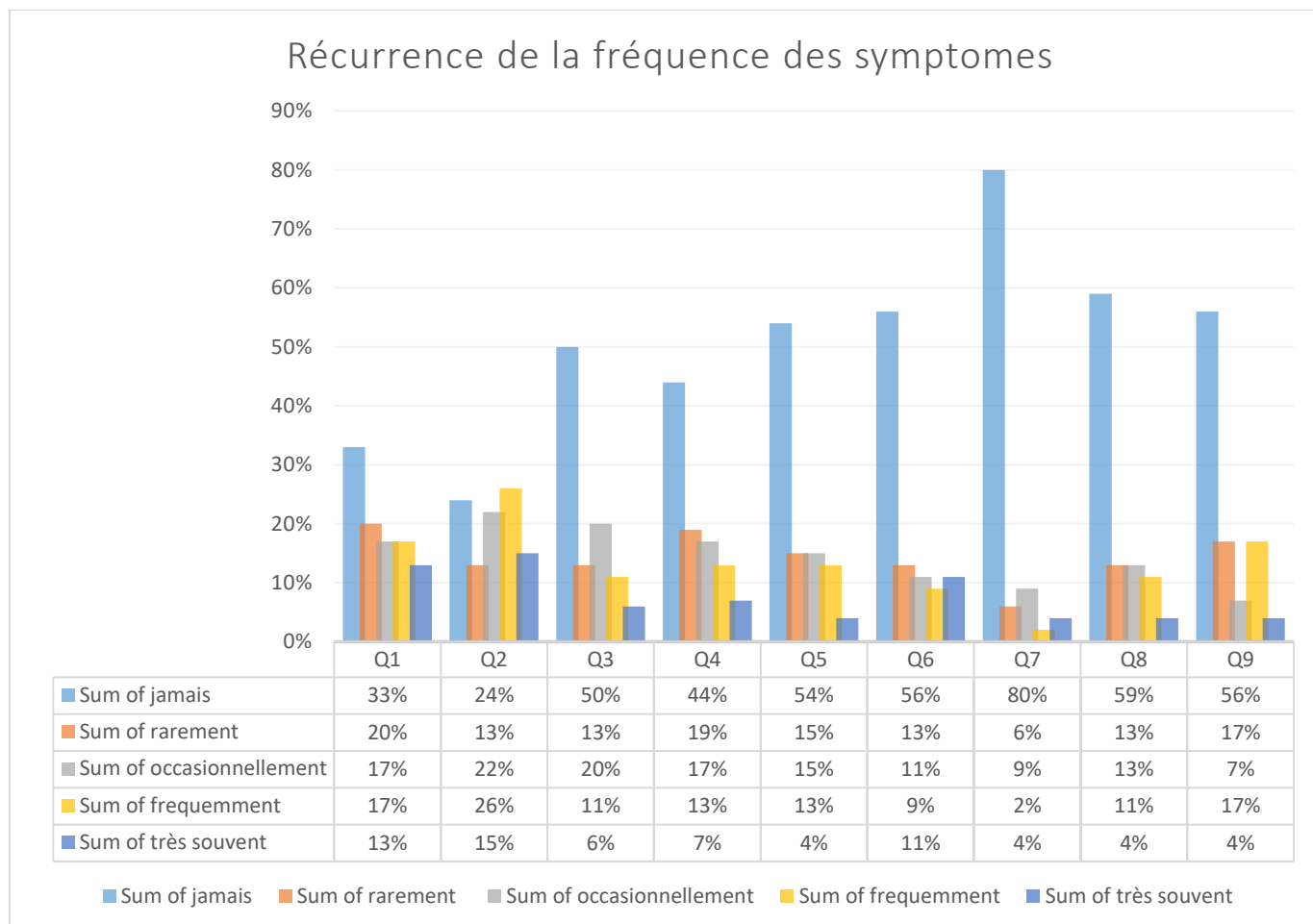


Figure 7 : Récurrence des symptômes

Les quatre premières questions sont les questions où le total de « rarement, occasionnellement, fréquemment et très souvent » est supérieur au total de « jamais ». Les symptômes correspondant à ces questions sont donc les plus fréquemment ressentis dans notre échantillon.

La question numéro 7 qui interroge sur la fréquence d'apparition d'hallucinations auditives et /ou visuelles est celle qui a comptabilisé le plus de réponses « jamais » avec 80% des réponses.

La question numéro 2 qui interroge sur la sensation de fourmillement, d'engourdissement et faiblesse des membres inférieurs est la question qui totalise le plus de « fréquemment » et « très souvent » avec respectivement 26% et 15% des réponses.

3.3.3 Analyse par catégorie de symptôme

Nous avons réalisé une analyse par catégorie de symptôme :

- Symptômes d'ordre neurologique qui correspondent aux questions 1 à 5.
- Symptômes d'ordre psycho-comportementale regroupant les questions 6 à 9.
- Symptôme d'origine cardio vasculaire représenté par la question 10.

Tableau 9 : Nombre de réponses par catégorie de symptômes

	Jamais	Rarement	Occasionnellement	Fréquemment	Très souvent
Neurologique	111	43	49	43	24
Psycho-comportementale	135	26	22	21	12
Cardio-vasculaire	29	12	8	4	1

Le nombre de réponses classant les symptômes neurologiques en symptomatiques représente 59% du total de réponse.

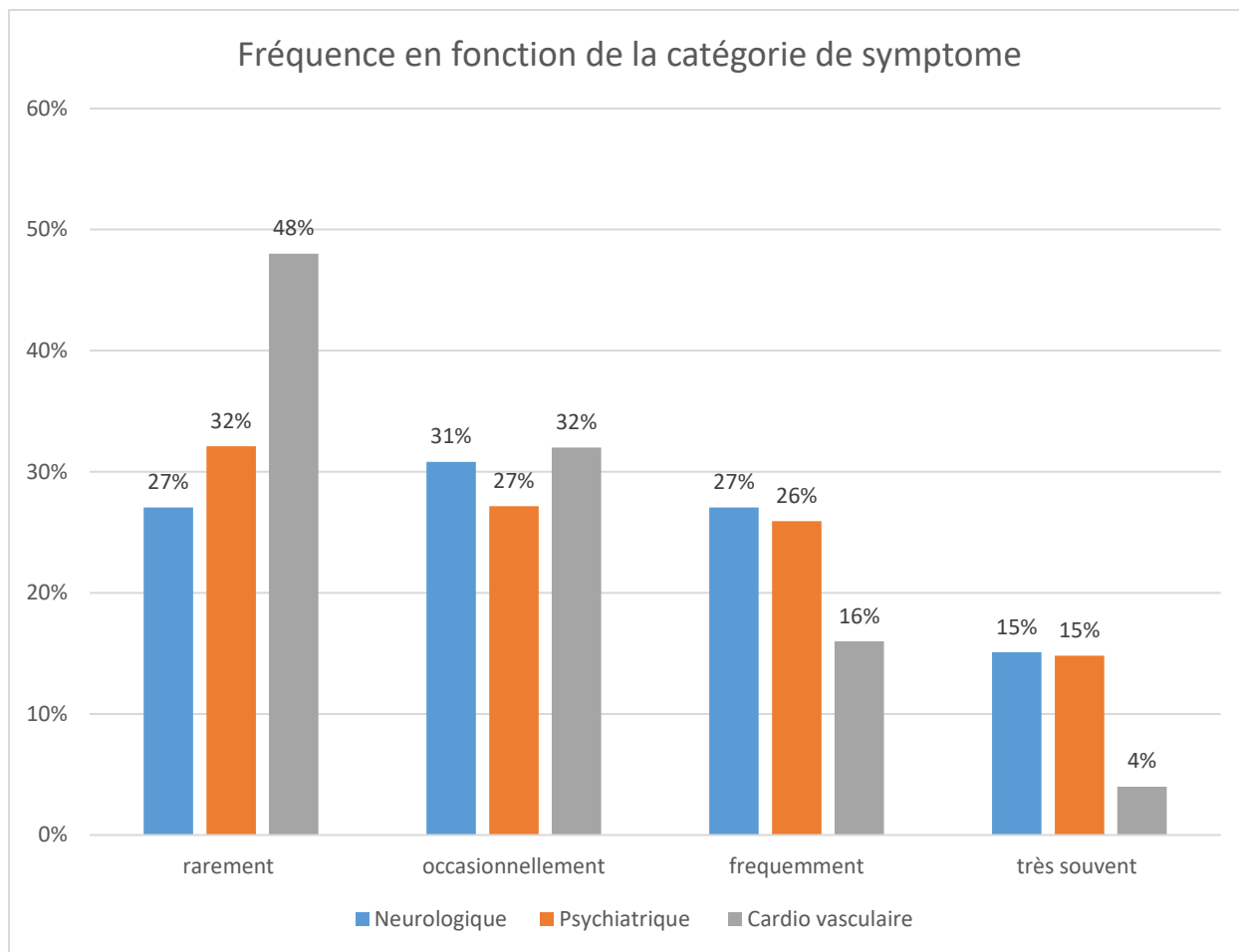
37,5% pour les symptômes d'ordre psycho-comportemental.

46% pour les symptômes cardio-vasculaires

3.3.3.1 Focus : les patients symptomatiques

Tableau 10 et Figure 8 : fréquence par catégorie de symptôme chez les patients symptomatiques :

Symptômes	rarement	occasionnellement	fréquemment	très souvent
Neurologique	27%	31%	27%	15%
Psychiatrique	32%	27%	26%	15%
Cardio vasculaire	48%	32%	16%	4%



Plus la fréquence d'apparition est élevée, moins la symptomatologie d'ordre cardio vasculaire est représentée avec 48% des patients qui ont rarement ressenti un symptôme d'origine cardio vasculaire versus 4% des patients lorsqu'il s'agit de la fréquence « très souvent ».

Les symptômes d'ordre neurologique et psychiatrique sont les plus représentés aux fréquences les plus élevées.

Les symptômes d'ordre neurologique sont les plus représentés à la fréquence « fréquemment » avec 27% de réponses, alors qu'il n'y a pas de différence de représentativité entre les symptômes neurologiques et psychiatriques à la fréquence « très souvent » avec 15% de réponses

3.3.3.2 Focus : symptômes neurologiques

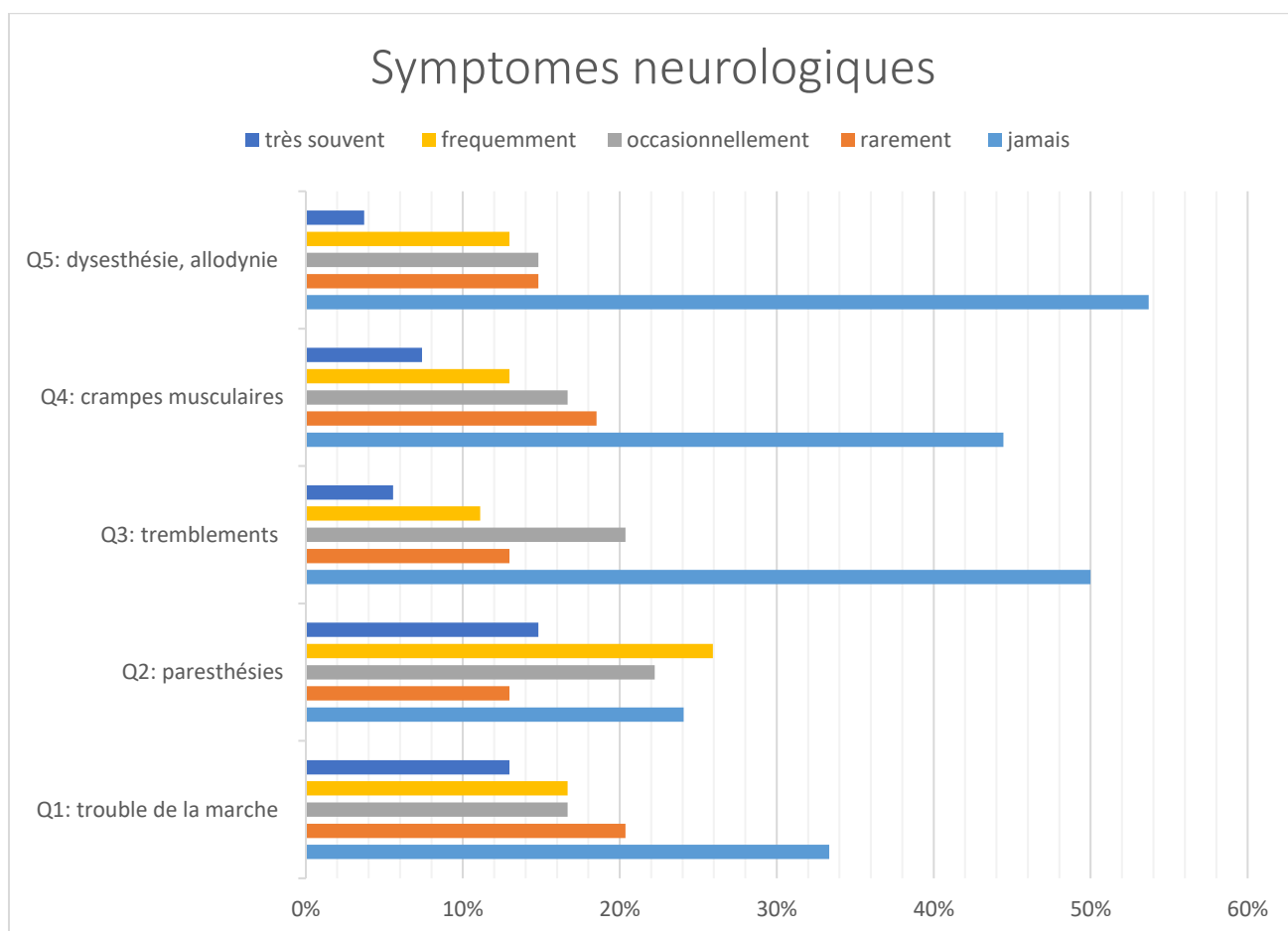


Figure 9 : Récurrence de chaque symptôme d'ordre neurologique

Les symptômes neurologiques les plus décrits par les patients car ils comptabilisent le moins de réponses « jamais » sont les paresthésies et les troubles de la marche.

Parmi les patients symptomatiques, les symptômes les plus récurrents (total des réponses « très souvent » et « fréquemment ») sont les paresthésies avec un total de 41%, puis les troubles de la marche avec 30% suivi par les crampes musculaires, les dysesthésies et les tremblements.

3.3.3.3 Focus : symptômes psycho-comportemental

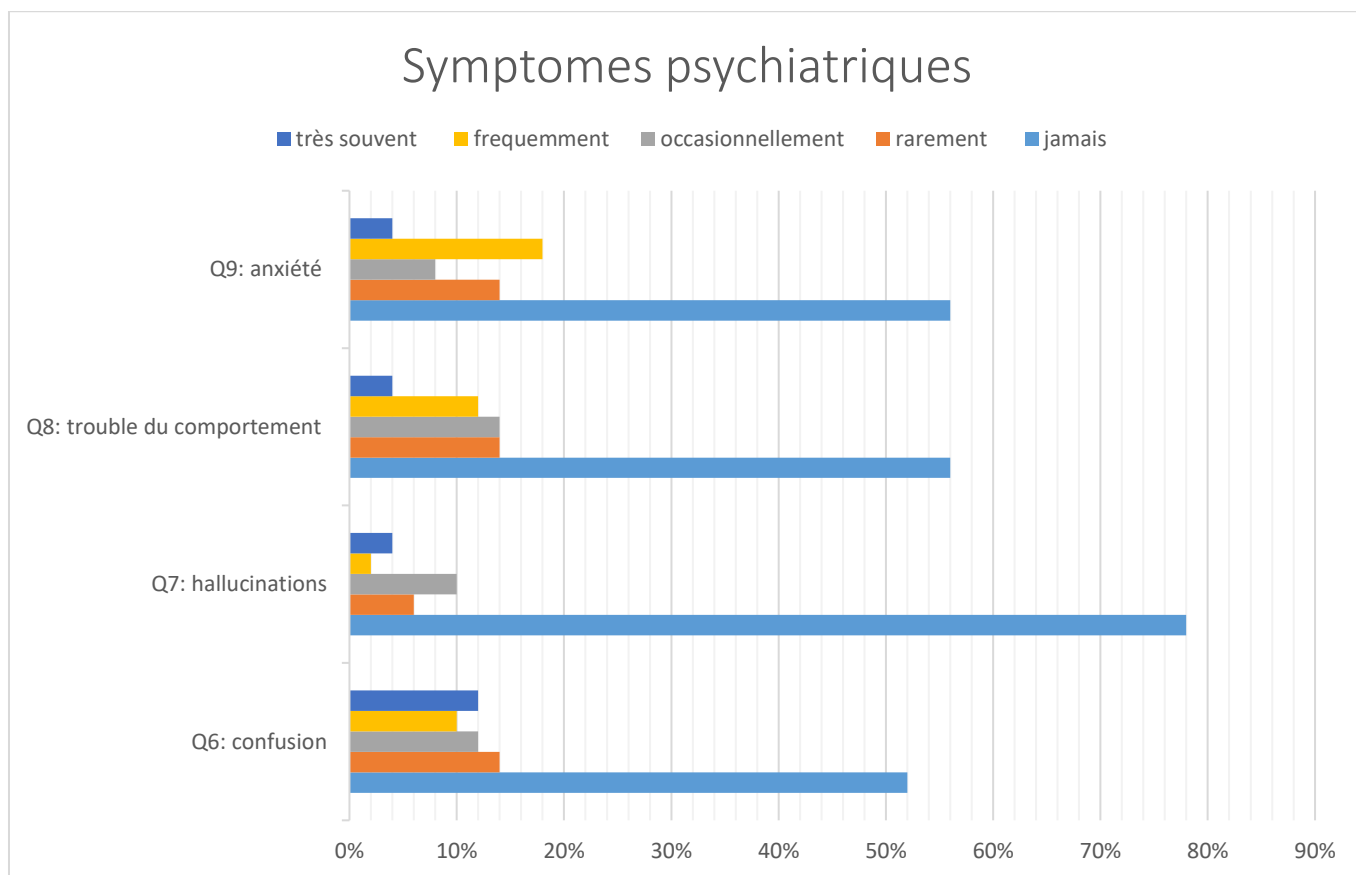


Figure 10 : Récurrence par symptôme d'ordre psycho comportemental

Les troubles psychiatriques les plus représentés (total des réponses aux récurrences « fréquemment » et « très souvent ») parmi les patients symptomatiques sont d'une part l'anxiété et l'angoisse avec 21% des réponses et d'autre part la confusion qui regroupe : difficulté pour se faire comprendre, les idées troubles et trouble de la concentration avec 20% des réponses.

Les troubles du comportement à type d'agitation, agressivité, impulsivité et irritabilité comptabilisent 15% des réponses.

Pour finir, les hallucinations auditives et visuelles sont les symptômes les moins récurrents avec un total de 6% aux récurrences les plus élevées.

3.3.4 Autres symptômes

Les patients ont mentionné :

- Des symptômes digestifs : nausée, diarrhées, épigastralgies
- Symptômes cutanés : Brûlures, cyanose des lèvres
- Symptômes neurologiques : Céphalée, somnolence, trouble mnésique

- Symptômes psychiques : sensation de bien-être, euphorie, lenteur d'exécution des mouvements
- Symptômes Orl : acouphènes
- Symptômes Ophtalmologique : troubles visuels sans précision

4 Discussion

4.1 Résultats principaux

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer parmi les symptômes les plus fréquemment associés à la consommation de protoxyde d'azote dans la littérature ceux qui sont les plus récurrents chez des patients naïfs de complications.

4.1.1 Symptômes liés à la consommation de protoxyde d'azote

Dans notre échantillon, 7% des patients ont déclaré être asymptomatiques, ces patients n'avaient consommé qu'une seule fois au cours de leur vie. Ce premier résultat suggère donc qu'une large majorité (93%) des patients de notre échantillon associe leur consommation à des manifestations cliniques.

Si l'on compare les résultats de ce travail avec les données de la littérature, dont par exemple le rapport de l'ANSES (7) qui est une étude des cas rapportés au centre antipoison sur la période allant de 2017 à 2019 et s'appuie donc sur des patients symptomatiques, les symptômes les plus décrits dans notre échantillon concordent avec leurs résultats. En effet, dans leur rapport les paresthésies sont retrouvées chez 25% des patients présentant des manifestations neurologiques, 6.8% pour les troubles de la marche et de l'équilibre et 3.4% pour les tremblements et les douleurs musculaires.

Dans l'étude Vietnamiennne « Nitrous Oxide-induced Neuropathy among recreational users in Vietnam » (15) une étude transversale a été menée sur des patients intoxiqués au protoxyde d'azote à la suite d'une consommation. 47 patients ont été inclus, l'étude retrouve comme principaux symptômes une perte de sensibilité, du sens vibratoire et de force motrice en distal et une diminution des réflexes ostéo tendineux.

Dans notre étude, les paresthésies et les troubles de la marche sont non seulement les symptômes les plus décrits, mais également les symptômes qui ont la récurrence la plus élevée, avec respectivement 41% et 30% de réponses aux fréquences « fréquemment » et « très souvent ».

Nous avons pu identifier que la consommation répétée à intervalle régulier est dans notre étude associée à une récurrence plus importante des symptômes (tableau 7) sans pouvoir définir un rythme précis de consommation.

À propos de la quantité inhalée par épisode, nous n'avons pas mis en évidence de lien de proportionnalité entre la quantité consommée par épisode et la fréquence des symptômes. Ce qui suggère qu'il n'existe pas de seuil protecteur en dessous duquel la consommation de N₂O ne présente pas un risque.

L'étude Vietnamiennne (15) suggère que les troubles neurologiques liés au N₂O sont secondaire à une utilisation intensive et prolongée, plus la dose inhalée par épisode est élevée, plus la probabilité de rapporter des symptômes neurologique serait élevée. Dans leur étude Ils ont calculé une durée moyenne de consommation de 8 mois.

La revue de la littérature Australienne qui s'intéresse aux manifestations cliniques et aux conséquences de l'usage chronique du protoxyde d'azote a inclus uniquement des patients hospitalisés symptomatiques et a identifié les facteurs de risque associés aux séquelles et retrouve : le jeune âge, la consommation de plus de 100 capsules par jour pendant plusieurs mois. Cette étude soutient l'idée que les séquelles principalement neurologiques sont dose dépendantes et que la présence de séquelle neurologique augmente la probabilité diagnostique de toxicité induite par le N₂O.

4.1.2 Description des consommateurs

En comparaison au rapport de l'ANSES, le profil des consommateurs est similaire avec des consommateurs majoritairement jeunes, l'âge médian étant de 21ans dans l'étude contre un âge moyen de 23 ans dans notre échantillon.

Dans l'étude Hollandaise « Associations of socio-demographic characteristics, well-being, school absenteeism, and substance use with recreational nitrous oxide use among adolescents : a cross-sectional study » qui s'intéresse à l'association entre les caractéristiques sociodémographiques et l'utilisation de protoxyde d'azote chez les adolescents âgés de plus de 13ans, retrouve que 15,6% des adolescents interrogés ont déjà consommé du protoxyde d'azote avec une moyenne d'âge de 15,6 ans (16), ce qui concorde avec nos résultats.

En effet notre travail ne portait que sur des consommateurs majeurs cependant, on retrouve que 26% de nos patients inclus ont consommé pour la première fois en étant mineur et 50% avaient entre 18 et 20 ans.

Dans le rapport de l'ANSES le sex ratio est de 1,4 avec une prépondérance masculine, à la différence de notre étude qui retrouve une majorité de femme avec plus de 57% des patients interrogés.

Cette surreprésentation peut s'expliquer par l'image du protoxyde d'azote qui ne souffre pas d'une représentation de produit stupéfiant dans l'imaginaire collectif et qui peut susciter un intérêt particulier dans cette population.

En comparaison à la revue de la littérature australienne (11), les profils de consommateur retrouvés dans notre étude concordent avec les profils des

consommateurs symptomatiques de leur étude et soutiennent donc l'intérêt d'identifier de manière précoce ces profils afin de mener une action de prévention et dépistage pour éviter l'évolution vers des séquelles, qu'elles soient réversibles ou non.

Le communiqué de l'association française des centres d'addictovigilance (17) retrouve une utilisation prépondérante de bonbonnes par rapport aux cartouches, différence non retrouvée dans notre étude. Ce communiqué décrit également une diversification des manifestations cliniques dont des conduites addictives présentes dans 90% des cas.

Alors que 93% des patients rapportent des symptômes liés à leur consommation, seuls 11% ont discuté de ce problème avec un médecin généraliste. Cela peut soulever plusieurs hypothèses :

- Malgré plusieurs campagnes de prévention, le protoxyde d'azote conserve-t-il une image de produit dénué de risque ?
- Existe-t-il des freins au repérage de cette consommation par les médecins ?

4.2 Forces et limites

Il s'agit d'un travail mené sur des patients asymptomatiques et peu symptomatiques à la différence des études citées précédemment. Notre échantillon était composé d'une majorité de femmes, sex ratio non retrouvé dans les études précédemment citées.

Nous avons pu d'une part tracer un profil de consommateur et d'autre part parmi les symptômes secondaires à la consommation de N2O identifier les plus récurrents en terme de fréquence et donc ceux qui semblent les plus pertinents à intégrer dans un test de dépistage.

Le questionnaire n'a pas été validé scientifiquement mais il s'appuie sur des données issues de la littérature.

Il s'agit d'une enquête basée sur des données déclaratives avec un risque de :

- Biais de déclaration : car le sujet des consommations récréatives peut être perçu comme négatif par le patient et bien que l'analyse des données soit anonyme, le patient face à un professionnel de santé qu'il connaît et qu'il va être amené à revoir lors de consultations ultérieures peut donc déformer la réalité.
- Biais de mémorisation, car le questionnaire fait appel à des données datant parfois de plusieurs années.

Les réponses étaient parfois imprécises avec un risque de mésestimation de la fréquence et de la quantité consommée.

L'évaluation de la récurrence des symptômes se base sur une échelle qui utilise des termes subjectifs limitant l'uniformisation des résultats.

La région Haut-de-France est la région la plus touchée par la consommation de protoxyde d'azote en France et bien que l'étude ait été menée dans plusieurs cabinets de médecins généralistes de la métropole Lilloise, l'étude ne portait que sur des patients majeurs alors qu'un nombre important de consommateurs sont mineurs.

Notre échantillon rapporte une consommation préférentielle des capsules alors que les derniers rapports font état d'une consommation accrue de bonbonne ce qui suggère qu'un effectif important de consommateurs ont échappé au questionnaire, probablement car il s'agit d'une population jeune qui consulte peu et souvent moins sensibilisée aux questions de santé.

4.3 Perspectives

Malgré les différentes campagnes de prévention menées sur le plan national et régional, la problématique du protoxyde d'azote reste d'actualité et ne cesse de prendre de l'ampleur.

L'enquête SOCIOTOPIE réalisée dans les Hauts-de-France est une étude sur les représentations et pratiques des consommateurs de protoxyde d'azote, montre qu'il persiste une carence informationnelle à propos des dangers du protoxyde d'azote chez les consommateurs et, qu'il existe un manque de repérage des consommateurs au sein des structures ambulatoires de type CJC et CSAPA car celles-ci déclaraient que la consommation de protoxyde d'azote était très peu rapportée.

Afin d'inclure les patients au sein d'un parcours de soin adapté et pour limiter les séquelles liées à la toxicité chronique du protoxyde d'azote, le rôle du médecin généraliste est de renforcer l'aller vers ces patients pour initier des consultations de prévention individuelle, de repérer les patients les plus à risque de toxicité chronique.

Pour inclure au sein d'un parcours de soin adapté, il serait intéressant de disposer de grille standardisée validée scientifiquement pour évaluer le risque potentiel de nos patients.

Nous proposons ici dans ce sens une ébauche de questionnaire avec les items issus de notre étude :

- A quelle fréquence consommez-vous :
 - Consommateur occasionnel : 0
 - Consommateur régulier : 1
- Quelle quantité consommez-vous :
 - Moins de 100 capsules : 0
 - Plus de 100 capsules : 1

- Avez-vous déjà présenté des fourmillements des pieds et/ou des mains. Des difficultés pour marcher ou pour garder l'équilibre ?
 - Non : 0
 - Oui : 1

- ❖ Si symptomatique ou score supérieur à 1 :
 - Intégrer le patient au sein d'une filière dédiée, dosage biologique et discuter d'une supplémentation vitaminique.

- ❖ Si score inférieur à 1 :
 - Initier des consultations de prévention individuelles, entretien motivationnel
 - Prise en charge addictologie (CSAPA ; CJC...)
 - Suivi rapproché

5 Liste des tableaux

Tableau 1 : Sexe et âge.

Tableau 2 : fréquence de consommation

Tableau 3 : Mode de consommation

Tableau 4 : quantité déclarée en nombre de capsules et en nombre de bonbonnes

Tableau 5 : caractéristiques des patients asymptomatiques

Tableau 6 : caractéristiques des patients présentant la totalité des symptômes évoqués

Tableau 7 : caractéristique des patients avec la fréquence d'apparition des symptômes la plus élevée

Tableau 8 : récurrence des symptômes

Tableau 9 : Nombre de réponses par catégorie de symptômes

Tableau 10 : fréquence par catégorie de symptôme chez les patients symptomatiques

6 Liste des figures

Figure 1 : Prévalence de consommation dans l'année par substance selon la GDS 2020.

Figure 2 : Consommation récréative de protoxyde d'azote au cours des 12 derniers mois comparé aux cinq années précédentes (source : Global Drug Survey).

Figure 3 : Le N₂O inhibe la méthionine synthase en oxydant de manière irréversible la vitamine B12 (N₂O : protoxyde d'azote ; -CH₃ : radical méthyl) (1).

Figure 4 : Résumé des présentation clinique (source:Australasian College for emergency Medicine) (9)

Figure 5 : Nombre de personne par tranche d'âge

Figure 6 : Répartition en fonction de l'âge de la première consommation

Figure 7 : Récurrence des symptômes

Figure 9 : Récurrence de chaque symptôme d'ordre neurologique

Figure 10 : Récurrence par symptôme d'ordre psycho comportemental

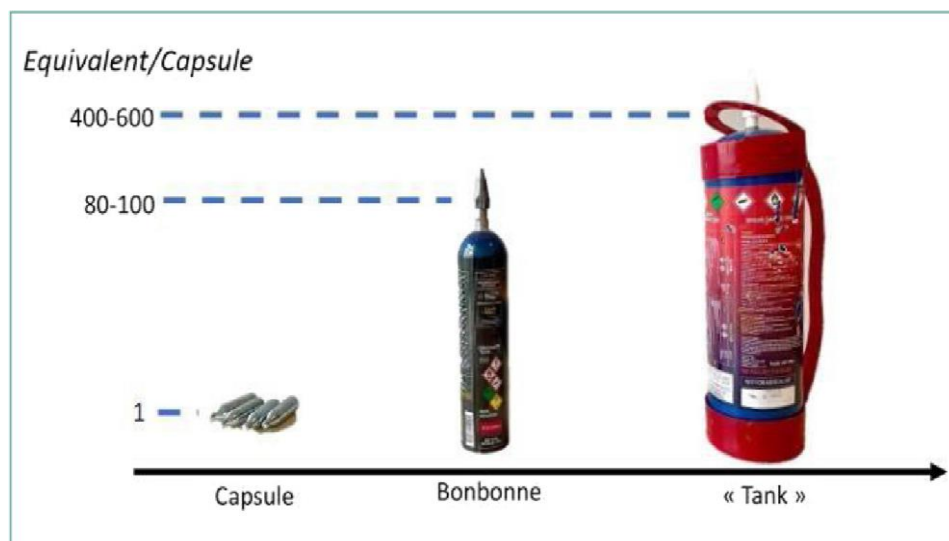
7 Bibliographie

1. 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. Rev Médecine Interne. mars 2022;43(3):170-7.
2. Thayabaran D, Burrage D. Nitrous oxide-induced neurotoxicity: A case report and literature review. Br J Clin Pharmacol. 2021;87(9):3622-6.
3. Marillier M, Karila L, Miguet-Alfonsi C. Quand le protoxyde d'azote ne fait plus rire : épidémiologie, aspects analytiques, incidences clinique et médicojudiciaire. Toxicol Anal Clin. déc 2020;32(4):278-90.
4. 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. Presse Médicale Form. déc 2021;2(6):567-73.
5. RAPPORT D'EXPERTISE.pdf Disponible sur:
<https://ansm.sante.fr/uploads/2021/11/16/20211116-rapport-anonymise-protoxyde-dazote-sans-annexe-donnees-2020.pdf>
6. Winstock PAR. GDS2020 KEY FINDINGS REPORT | EXECUTIVE SUMMARY EMBARGOED UNTIL: JAN 25 2021 | 09:00 GMT.
7. Toxicovigilance2019SA0216Ra.pdf Disponible sur:
<https://www.anses.fr/fr/system/files/Toxicovigilance2019SA0216Ra.pdf>
8. Gernez E, Deheul S, Joncquel M, Tard C, Douillard C, Grzych G. Intoxication au protoxyde d'azote : des consommations en augmentation aux conséquences lourdes. Ann Pharm Fr. nov 2022;S0003450922001456.
9. LOI n° 2021-695 du 1er juin 2021 tendant à prévenir les usages dangereux du protoxyde d'azote (1).
10. Abus de protoxyde d'azote associé à de graves complications thromboemboliques | Lecteur amélioré Elsevier Disponible sur:
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1078588421004597?token=A5A795B89FA9E4DCD130585F8C93C706CF7F0E28A25B3FFDC7CAD3BAA755873E7D3CFABE8B1464203BDEDA90EB0B52EC&originRegion=eu-west-1&originCreation=20221217155636>
11. Marsden P, Sharma AA, Rotella JA. Review article: Clinical manifestations and outcomes of chronic nitrous oxide misuse: A systematic review. Emerg Med Australas. 2022;34(4):492-503.
12. 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. 1 févr 2020;267(2):422-9.

13. Dematteis M. Quand le protoxyde d'azote ne fait plus rire : en informer les usagers et y penser devant des troubles neurologiques inexpliqués. *Prat Neurol - FMC*. juin 2022;13(2):82-5.
14. Oussalah A, Julien M, Levy J, Hajjar O, Franczak C, Stephan C, et al. Global Burden Related to Nitrous Oxide Exposure in Medical and Recreational Settings: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-Analysis. *J Clin Med*. avr 2019;8(4):551.
15. Dang XT, Nguyen TX, Nguyen TTH, Ha HT. Nitrous Oxide-Induced Neuropathy among Recreational Users in Vietnam. *Int J Environ Res Public Health*. 9 juin 2021;18(12):6230.
16. van den Toren SJ, van Grieken A, Raat H. Associations of socio-demographic characteristics, well-being, school absenteeism, and substance use with recreational nitrous oxide use among adolescents: A cross-sectional study. *PLoS ONE*. 18 févr 2021;16(2):e0247230.
17. Communiqué-protoxyde-dazote-23-juin-2022.pdf. Disponible sur:
<https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/2022/06/Communique%CC%81-protoxyde-dazote-23-juin-2022.pdf>

8 Annexes

Annexe 1 : Formes de consommation de N₂O avec leur équivalence capsules/unités.



Annexe 2 : Description des classes de symptômes et signe cliniques associés à la consommation de protoxyde d'azote et rapportés aux CAP (Source : ANSES)

Classes de symptôme et signes cliniques associés	n*	%
Neurologiques Et Neuromusculaires	42	71,2
Paresthésies	15	25,4
Céphalées	12	20,7
Vertiges	9	15,3
Trouble de l'équilibre / ataxie	4	6,8
Neuropathie périphérique	4	6,8
Tremblements des extrémités	2	3,4
Douleurs musculaires	2	3,4
Trouble de conscience non précisé	2	3,4
Convulsions généralisées répétées	2	3,4
Aphasie et troubles du langage	1	1,7
Fasciculations / myoclonies	1	1,7
Hyperesthésie	1	1,7
Hypoesthésie / anesthésie	1	1,7
Hypotonie	1	1,7
Mouvements anormaux	1	1,7
Tremblements généralisés	1	1,7
Coma	1	1,7
Myélopathie	1	1,7
Algies neurologiques et neuromusculaires	1	1,7
Myopathie	1	1,7
Neurologiques ou neuromusculaires autres	1	1,7
Généraux	13	22,0
Asthénie	6	10,2
Malaise	2	3,4
Hyperthermie entre 38°C et 41°C	2	3,4
Perte de connaissance	1	1,7
Tremblement général / frissons	1	1,7
Digestifs	12	20,3
Nausée	5	8,5
Douleur digestive (mal localisée)	4	6,8
Vomissements	4	6,8
Douleur oropharyngée	3	5,1
Diarrhée	1	1,7
Psychiques	7	11,9

Hallucinations	4	6,7
Angoisse / anxiété	2	3,4
Confusion mentale	1	1,7
Troubles caractériels et du comportements	1	1,7
Troubles de la mémoire	1	1,7
Euphorie	1	1,7
Cardio-Vasculaires	9	15,3
Tachycardie	8	13,6
Hypotension artérielle	2	3,4
Arrêt cardiaque	1	1,7
Fibrillation auriculaire	1	1,7
Respiratoires	7	11,9
Douleur respiratoire / oppression thoracique	3	5,1
Dyspnée	3	5,1
Toux	1	1,7
Oculaires	4	6,8
Mydriase	2	3,4
Diminution de l'acuité visuelle	1	1,7
Affection de la vision	1	1,7
Cutanés	2	3,4
Douleur cutanée localisée	1	1,7
Hypersudation	1	1,7
Pâleur des téguments	1	1,7
ORL	1	1,7
Acouphène	1	1,7

* nombre et pourcentage de cas, parmi les 59 cas ayant présenté au moins un symptôme de la classe

Annexe 3 : Questionnaire

Partie 1:

A quelle fréquence avez-vous présenté ces symptômes :

1. Difficultés pour marcher, perte d'équilibre, sensation de vertige
2. Sensation de fourmillement, engourdissement, faiblesse des membres inférieurs
3. Tremblement des extrémités (doigts, mains, pieds)
4. Douleurs musculaires, crampes des membres inférieurs
5. Sensibilité tactile et/ou thermique exagérée et/ou douloureuse
6. Des idées troubles, difficulté à se faire comprendre par les autres, difficulté de concentration
7. Hallucinations auditives et/ou visuelles
8. Changement de comportement : Agitation, agressivité, impulsivité, irritabilité
9. Vous sentez-vous plus angoissé(e) et/ou plus anxieux (se)
10. Palpitations, douleurs et/ou oppressions dans la poitrine
11. Autre : _____

[illegible]

Partie 2:

1. Quelle âge avez-vous lors de votre première consommation : _____
2. Je n'ai consommé qu'une seule fois : ☐ Oui / ☐ Non
➤ Si la réponse est non : A quelle fréquence consommez-vous ? _____
3. Quelle quantité inhalez-vous par épisode (précisez en nombre de capsule ou en nombre de bonbonne) : _____
4. Avec qui consommez-vous : ☐ Seul et /ou ☐ En groupe
➤ Si vous consommez en groupe, avec combien de personne consommez-vous la plupart du temps : _____
5. Dans quel endroit consommez-vous la plupart du temps : _____
6. Avez-vous déjà parlé de votre consommation avec votre médecin traitant ? ☐ Oui / ☐ Non

Sexe: _____ Age: _____

Annexe 4 : Réponses des patients à la deuxième partie du questionnaire.

Patient:	Age 1ere conso	Fréquence	quantité	mode de conso	Lieu	Nb de personne dans le groupe	sexe	age	discussion avec MT
1	19	x 2-3 / an	5 capsules	groupe	/	3;4	F	27	non
2	21	x 1/ trimestre	1capsule	groupe	Logement	5; 6	H	28	non
3	18	x1-2/mois	1 bonbonne	groupe	voiture	2	F	21	non
4	19	unique	1capsule	groupe	soirée	6	H	22	non
5	16	Souvent	2 bonbonnes Seul et groupe		voiture	4	F	23	non
6	18	Occasionnel	10 capsules	groupe	logement	4;5	F	22	non
7	24	unique	4capsules	groupe	soirée	5	H	29	non
8	18	unique	2bonbonnes	groupe	spa	4	F	19	non
9	19	Occasionnel	50 capsules	groupe	logement	2	H	24	non
10	22	Occasionnel	4capsules	groupe	exterieur	2;3	H	33	non
11	19	Occasionnel	3capsules	groupe	exterieur	4;5	H	21	non
12	17	2 ou 3 fois	3 bonbonnes	groupe	exterieur	4	F	20	non
13	16	unique	/	groupe	exterieur	4	F	20	non
14	20	x15 en 1 an	2capsules	groupe	voiture	4	F	21	OUI
15	19	x1/mois pdt 4ans; x1/6mois pdt 1an; x1/4mois pdt 1an, stop depuis 2ans	8capsules	groupe	soirée	4	F	28	non
16	10	Quotidien, stop depuis 2ans	4 bonbonnes seul et groupe		exterieur	/	F	26	non
17	19	unique	2bonbonnes	groupe	Logement	5	H	20	non
18	24	2 ou 3 fois	3 bonbonnes	groupe	Logement	4;5	F	27	non
19	19	Occasionnel	2bonbonnes	groupe	exterieur	2;3	H	22	OUI
20	17	Occasionnel	/	groupe	Logement	3	H	24	non
21	17	2 ou 3 fois	4capsules	groupe	Logement	3;4	F	24	non
22	21	x1/semaine	7capsules	groupe	Logement	2	H	25	non
23	19	Quotidien	6capsules	seule et groupe	exterieur	3	F	20	OUI
24	16	x4/mois	5capsules	groupe	exterieur	6	F	18	non
25	28	unique	3capsules	groupe	voiture	3	H	28	OUI

26	21	x4/semaine	4capsules	seule	Logement	0	H	28	non
27	19	quotidien	6capsules	groupe	exterieur	2	H	22	non
28	17	Occasionnel	4capsules	groupe	exterieur	2	H	19	non
29	15	x1/semaine	3capsules	groupe	Logement	2	H	18	non
30	16	x1/2mois	2bonbonnes, stop recemment	seul	voiture	0	H	19	non
31	22	unique	1capsule	groupe	soirée	sup 10	F	29	non
32	18	ne consomme plus	/	groupe	soirée	4;5	H	25	non
33	14	Occasionnel	/	groupe	Logement	5;6	H	27	non
34	18	unique	1bonbonne	groupe	Logement	sup 10	F	28	non
35	20	Stop depuis 10ans	1 capsule	groupe	exterieur	/	F	33	non
36	20	2 fois	2 bonbonnes Seul et groupe	groupe	exterieur	6	H	21	non
37	17	x3 /an	5capsules	groupe	voiture	5	H	18	non
38	19	x1 /8mois	5 capsules	groupe	soirée	5	F	21	OUI
39	20	X2 /semaine	6 bonbonnes	seul et groupe	voiture	2;3	H	21	non
40	17	x2 à 3/mois	1 bonbonne	groupe	Parc	3	F	21	OUI
41	19	3fois/an	2 capsules	groupe	soirée/ext	2	H	22	non
42	23	unique	2 capsules	seul	soirée	0	H	27	non
43	15	unique	2 capsules	groupe	voiture	4	H	23	non
44	18	x1/semaine	6-7capsules	seul et groupe	Logement	2;3	F	22	non
45	26	quotidien	2 bonbonnes	groupe	voiture/soirée	2;3	H	28	non
46	21	Occasionnel	2-3 ballons	groupe	festif	4	F	23	non
47	20	2 ou 3 fois	3 capsules	groupe	maison	4	F	28	non
48	22	2 ou 3 fois	6capsules	groupe	maison	4	F	30	non
49	20	weekend	1bonbonne	groupe	maison; soirée	4	F	28	non
50	20	4ou5fois	1ballon	groupe	voiture;maison	3	F	23	non
51	19	2fois	2capsules	seul	chambre	0	H	23	non
52	16	2fois par an	5capsules	groupe	parc	1	H	18	non
53	22	x1/3mois	4capsules	groupe	voiture;soirée	2	H	25	oui
54	19	x1/3mois	5capsules	groupe	maison;soiée	4	F	20	non

Annexe 5 : Réponses des patients à la première partie du questionnaire

(Légende : J : jamais ; R : rarement ; O : occasionnellement ; F : fréquemment ; TS : très souvent)

Patient	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Autre symptôme
1	F	O	J	J	R	O	J	J	J	J	
2	J	J	R	J	J	J	J	J	J	J	
3	F	J	R	R	O	F	R	J	R	O	
4	J	J	J	J	J	J	J	J	J	J	
5	O	F	O	O	F	R	J	J	J	J	epigastralgies
6	O	F	J	J	J	F	F	J	J	O	Lenteur
7	R	O	O	J	R	J	J	J	J	R	
8	F	F	F	R	J	R	J	J	J	J	
9	J	J	J	J	J	J	J	J	J	R	
10	O	O	O	J	O	J	J	J	J	J	bien etre
11	J	O	J	J	O	J	J	J	R	J	
12	R	F	O	J	O	J	J	J	J	J	Bien etre
13	J	J	J	J	J	J	J	J	J	J	
14	F	TS	F	F	F	TS	TS	TS	O	F	
15	R	J	J	R	F	J	J	J	O	J	
16	R	F	F	R	J	J	J	R	J	R	
17		J	F	J	J	J	J	J	J	J	
18	O	O	R	O	F	O	R	J	J	J	euphorie
19	O	R	O	O	R	F	O	O	R	O	
20	R	R	R	J	O	R	J	R	J	J	
21	R	R	O	J	J	J	R	J	R	R	
22	F	F	O	F	F	F	J	O	F	R	acouphene, trouble visuel
23	TS	TS	TS	TS	TS	F	J	F	F	R	hypoesthésie, déficit releveur du pied
24	F	TS	TS	TS	TS	J	J	J	F	J	
25	J	F	F	J	J	J	J	J	J	J	
26	F	TS	TS	F	R	J	J	O	F	J	somnolence

27	TS	TS	F	F	O	R	J	F	F	O	
28	J	F	J	TS	R	J	J	F	F	R	
29	O	F	R	O	R	J	J	O	F	TS	
30	TS	TS	J	R	J	J	J	J	O	O	
31	J	J	J	J	J	J	J	J	J	R	céphalée
32	R	J	J	J	J	R	O	J	J	J	
33	F	O	O	O	F	F	O	R	R	R	Cyanose des lèvres
34	J	J	J	J	J	J	J	J	J	J	
35	J	J	J	J	J	O	J	J	J	J	
36	R	R	J	R	J	J	J	R	J	J	Nausée
37	O	O	O	O	O	O	J	O	O	O	Diarrhées
38	R	R	J	R	J	J	J	R	R	J	
39	F	F	O	TS	F	O	J	F	F	F	
40	R	F	F	F	O	R	J	F	TS	F	Brulures
41	J	O	J	R	J	J	J	O	F	J	
42	J	R	J	J	J	J	J	R	J	J	
43	J	J	J	J	J	J	J	J	J	J	
44	O	F	O	F	R	O	J	F	TS	O	
45	TS	O	R	F	J	TS	TS	TS	J	F	
46	F	TS	J	O	J	R	J	R	R	R	
47	TS	J	J	J	J	TS	O	J	J	J	
48	TS	F	J	J	J	TS	J	J	J	F	
49	O	O	R	J	J	TS	J	O	J	O	Brulures, trouble de la mémoire
50	TS	TS	J	J	J	TS	O	J	J	J	
51	J	R	J	R	J	J	J	J	J	J	
52	J	J	J	O	J	J	J	J	R	R	Nausée
53	J	O	J	O	R	J	J	J	R	R	
54	R	O	J	R	J	J	J	J	J	J	Acouphene,diarrhée

AUTEURE : Nom : ZOUINE Prénom : Nejma

Date de soutenance : Jeudi 16 novembre 2023

Titre de la thèse : Evaluations des symptômes précurseurs des complications de l'usage récréatif du protoxyde d'azote.

Thèse - Médecine - Lille 2023

Cadre de classement : Doctorat

DES : Médecine Générale

Mots-clés : Protoxyde d'azote ; Mésusage ; Toxicité ; Neuropathie ; addictologie.

Résumé :

Contexte : Le mésusage à visée psychoactive du protoxyde d'azote et ses complications s'est développé et a connu des variations significatives. Les derniers rapports alertent sur l'amplification du phénomène, la diversification des complications cliniques ainsi que sur le retard de prise en charge.

Le médecin généraliste se trouve au cœur de cette problématique et a un rôle prépondérant à jouer dans l'identification, la sensibilisation et la prévention de ce mésusage. Plusieurs études ont recensé les complications liées au mésusage.

L'objectif de cette étude est d'évaluer chez des patients asymptomatiques les symptômes précurseurs de ces complications.

Matériel et méthode : Il s'agit d'une étude épidémiologique quantitative observationnelle descriptive via un questionnaire posé aux patients rencontrés au sein de différents cabinets de médecin généraliste de la métropole lilloise de juillet à septembre 2023.

Le questionnaire cherche à évaluer d'une part la fréquence d'apparition des dix symptômes les plus décrits dans la littérature et évalue d'autre part les modalités de consommation du protoxyde d'azote.

Résultat : Notre étude suggère que les symptômes neurologiques dont les paresthésies et les troubles de la marche sont les plus récurrents chez les consommateurs, suivis par les troubles psychiatriques à type de manifestations anxieuses. Il apparaît que les consommations à intervalles réguliers tendent à favoriser l'apparition de ces symptômes.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Olivier COTTENCIN

Assesseurs : Monsieur le Docteur Yannick CAREMELLE

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Wassil MESSAADI