



UNIVERSITÉ DE LILLE 2 DROIT ET SANTÉ
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2024

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Approche psychiatrique du mésusage du Protoxyde d'azote:
aspects cliniques, pronostiques et thérapeutiques.**

Présentée et soutenue publiquement le 24 avril 2024 à 14h
au Pôle Recherche
par **Samia KHALDI**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Olivier COTTENCIN

Asseseurs :

Monsieur le Docteur Damien SCLIFFET

Monsieur le Docteur Guillaume GRZYCH

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Jean-Paul DURAND

Avertissement

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

Sommaire

Liste des abréviations.....	8
1.Introduction.....	10
2. Le protoxyde d'azote.....	12
2.1 Histoire.....	12
2.2 Différents usages.....	14
2.2.1 Usage médicale.....	14
2.2.2 Usage non médicale.....	15
2.3 Propriétés.....	16
2.3.1 Pharmacocinétiques.....	16
2.3.2 Pharmacodynamiques.....	17
3. Usage récréatif du protoxyde d'azote.....	18
3.1 Histoire de l'usage récréatif.....	18
3.2 Données épidémiologiques.....	21
3.2.1 Prévalence dans le monde.....	21
3.2.2 Prévalence en France.....	22
3.2.3 Population exposée en France.....	23
3.3 Formes de stockage et mode de consommation.....	26
3.3.1 Différentes formes de stockage.....	26
3.3.2 Mode de consommation.....	28
3.4 Effets subjectifs et contexte de consommation.....	30
4. Complications somatiques aiguës et chroniques du mésusage.....	31
4.1 Complications aiguës.....	31
4.1.1.Hypoxie.....	32
4.1.2 Brûlures.....	32
4.1.3 Barotraumatismes.....	32
4.1.4 Décès.....	33
4.1.5 Neuro Psychiatriques.....	33
4.2 Complications chroniques.....	34
4.2.1 Neurologiques.....	34
4.2.2 Hématologiques.....	35
4.2.3 Cardiovasculaires.....	36
4.3 Physiopathologie des effets toxiques du protoxyde d'azote.....	36
5. Les conséquences psychiatriques aiguës et chroniques liées au mésusage du protoxyde d'azote	37
5.1 introduction.....	37
5.2 Matériel et méthode.....	38
5.3 Rapport des cas.....	38
5.3.1 Cas clinique 1.....	38
5.3.2 Cas clinique 2.....	42
5.4 Discussion.....	47

5.4.1 les symptômes psychiatriques liés à la consommation aiguë et chronique du protoxyde d'azote.....	47
5.4.2 Prévalence des symptômes psychiatriques.....	48
5.4.3 Association avec les symptômes neurologiques.....	50
5.4.4 Durée des symptômes.....	52
5.4.5 Les facteurs influençant la chronicisation des symptômes: implication de la supplémentation en vitamine B12 et du traitement neuroleptique.....	57
5.4.5 Physiopathologie des symptômes psychiatriques.....	58
6. Troubles neurocognitifs associés à la consommation chronique du protoxyde d'azote.....	61
7. Potentiel de dépendance et troubles de l'usage du protoxyde d'azote.....	62
7.1 Potentiel de dépendance.....	62
7.2 Trouble de l'usage du protoxyde d'azote.....	63
7.2.1 Critères DSM 5 pour le trouble lié à l'usage du protoxyde d'azote.....	63
7.2.2 Troubles de l'usage.....	65
8. Prise en charge.....	66
8.1 Prise en charge diagnostique.....	68
8.1.1 Bilan biologique.....	69
8.2 Prise en charge thérapeutique.....	71
8.3 Place de la psychiatrie dans la prise en charge.....	72
9. Débat et controverses.....	76
9.1 Corrélation ou causalité.....	76
9.2 Durée des symptômes.....	78
9.3 Les biomarqueurs d'exposition.....	78
9.4 Délai et non-remboursement du dosage de l'Homocystéine en ville.....	79
9.5 Accessibilité de la prise en charge spécialisée.....	79
10. Perspectives.....	80
10.1 Approfondissement des recherches sur les mécanismes physiopathologiques.....	80
10.2 Élaboration de protocoles de dépistage et de prise en charge standardisés.....	80
10.3 Sensibilisation et formation des professionnels de santé.....	81
10.4 Législation.....	81
11. Conclusion.....	82
Liste des tables.....	85
Liste des figures.....	86
Références bibliographiques.....	87

Liste des abréviations

PEA	Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent
ANSM	Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
N2O	Protoxyde d'azote
MEOPA	Mélange Équimolaire d'Oxygène et de Protoxyde d'Azote
GABA	Gamma-Aminobutyric-Acid
NMDA	N-Méthyl-D-Aspartate
TREND	Tendances Récentes Et Nouvelles Drogues
GDS	Global Drug Survey
Euro-DEN	European Drug Emergencies Network
ARS	Agence Régionale de Santé
CAP	Centres anti poisons
LSD	Diéthyllysergamide
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
5-MTHF	5 méthyltétrahydrofolate
THF	Tétrahydrofolate
Méthyl-B12	Méthylcobalamine
ADN	Acide désoxyribonucléique
MCM	Méthylmalonyl-CoA mutase
MMA	Acide méthylmalonique
ELSA	Équipes de Liaisons et de Soins en Addictologie
EPSM	Etablissement Public de Santé Mentale
SAU	Service d'Accueil des Urgences

SDTU	Soins sur Demande d'un Tiers en Urgence
EEG	Électroencéphalogramme
MTHFR	Méthylène Tétrahydrofolate Réductase
NOS	Oxyde Nitrique Synthase
NO	Oxyde Nitrique
INSERM	Institut national de la santé et de la recherche médicale
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ASAT	Aspartate Aminotransférase
ALAT	Alanine Aminotransférase
GGT	Gamma-Glutamyl Transférase
TSH	Thyréostimuline
PEP 48	Premier Épisode Psychotique, 48 heures
FST	Formation Spécialisée Transversale
CSAPA	Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie
CJC	Consultations jeunes Consommateurs
BALON	Biological Alterations of Laughing gas and Outcomes in Neurology
IMPECS	Impact de l'environnement chimique sur la santé

1.Introduction

Le protoxyde d'azote, connu sous le nom de gaz hilarant, est initialement utilisé à des fins médicales, mais a récemment suscité un regain de popularité en raison de son usage récréatif répandu, notamment chez les jeunes.

Ce phénomène a suscité des préoccupations croissantes quant à ses répercussions médicales et sociales.

Alors que ses effets dissociatifs, relaxants et euphorisants ont contribué à sa popularité, des questions cruciales émergent concernant ses conséquences en particulier sur le plan psychiatrique.

Bien que plusieurs études se soient penchées sur les conséquences somatiques de ce gaz, les implications psychiatriques demeurent en grande partie peu explorées.

Dans ce contexte, cette thèse s'inscrit dans une démarche combinant une revue de littérature avec une expérience clinique directe.

Cette approche intègre les connaissances existantes dans la littérature sur les implications psychiatriques du mésusage du protoxyde d'azote tout en s'appuyant sur des observations cliniques concrètes recueillies lors de mes stages en psychiatrie et en addictologie où j'ai été confrontée à des patients consommateurs chroniques présentant une variété de symptômes psychiatriques.

Cette expérience a motivé cette recherche sur les conséquences psychiatriques associées à l'abus du protoxyde d'azote.

L'objectif de ce travail est de contribuer à combler des lacunes de connaissances en examinant de manière approfondie les implications psychiatriques du mésusage du protoxyde

d'azote, allant des troubles de l'humeur aux troubles psychotiques en passant par les troubles anxieux.

Nous étudierons également la nature transitoire ou chronique des symptômes, la physiopathologie de ces manifestations, les facteurs de vulnérabilité, les éventuelles comorbidités et les répercussions sociales de ce phénomène.

Cette thèse mettra en lumière la place primordiale de la psychiatrie dans la prise en charge urgente et au long cours des patients, l'intérêt des traitements neuroleptiques et l'importance de l'éducation thérapeutique.

Nous visons à fournir une compréhension des conséquences psychiatriques du mésusage du protoxyde d'azote tant pour la population générale que pour les professionnels de santé, afin de mettre en place un protocole diagnostique et thérapeutique optimisé pour la prise en charge de ces patients.

En outre, nous soulignerons l'importance d'une collaboration étroite entre les différentes spécialités médicales pour une prise en charge intégrée.

Nous mettrons en avant le besoin de renforcer la sensibilisation et la formation des professionnels de santé, ainsi que l'élaboration de protocoles standardisés pour le dépistage et la prise en charge, notamment dans le contexte médico-légal.

Parallèlement, nous plaiderons en faveur du renforcement de la législation et de la multiplication des campagnes de sensibilisation, en mettant un accent particulier sur la prévention auprès des jeunes et en intégrant la psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent (PEA) dans ces initiatives.

2. Le protoxyde d'azote

2.1 Histoire

Découvert en 1772 par le chimiste anglais Joseph Priestley à travers la réaction entre la limaille de fer et l'acide nitrique, soumis à la chaleur, le protoxyde d'azote est présenté pour la première fois dans l'ouvrage de Priestley intitulé "*Experiments and Observations on Different Kinds of Air*" publié en 1775 (1).

Environ un quart de siècle plus tard vers 1800, Humphry Davy, un chimiste britannique, a dévoilé les propriétés analgésiques et euphorisantes du protoxyde d'azote en le testant sur des patients tuberculeux à la "*Pneumatic Institution*" de Bristol (1).

Cet essai pionnier a ouvert la voie à l'utilisation médicale de ce gaz. Humphry Davy lui-même a inhalé du protoxyde d'azote pour soulager des douleurs dentaires, ce qui lui a permis d'observer ses effets analgésiques. Pour approfondir la compréhension de ses effets, il a partagé cette expérience avec ses pairs lors des réunions mondaines.

Dans sa publication intitulée "*Chemical and Philosophical, chiefly concerning Nitrous Oxide and its Respiration*", Davy a évoqué la possibilité d'utiliser ce gaz comme analgésique pour la douleur opératoire, en consignait les impressions de ses amis à ce sujet (2,3).

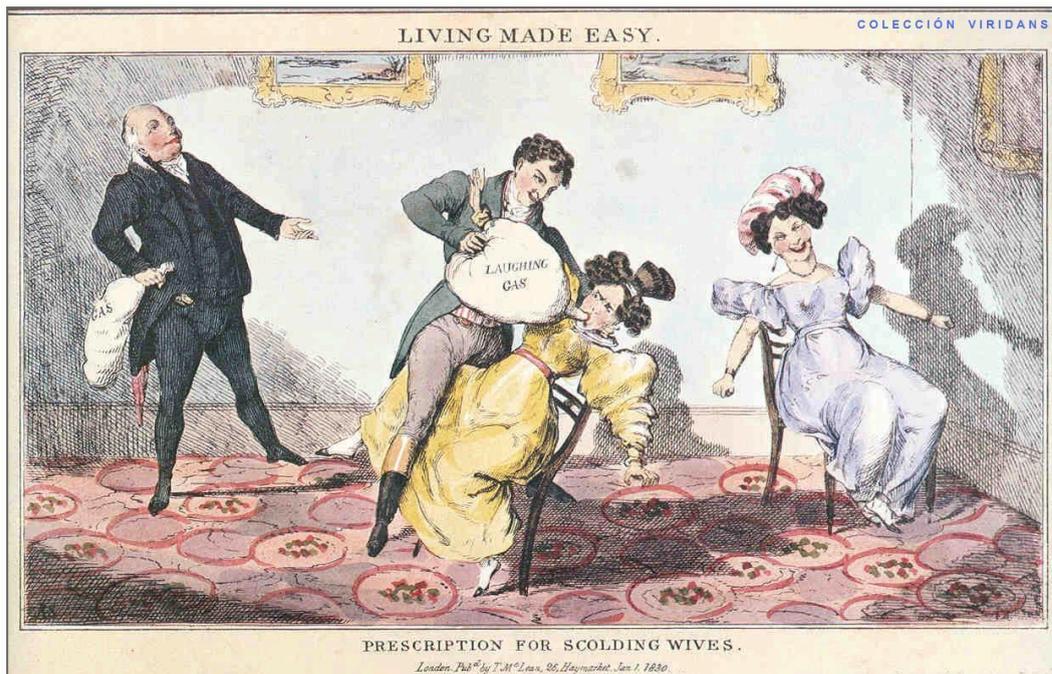


Figure 1: Humphry Davy entrain d'administrer du protoxyde d'azote à une femme au "Royal Institution" de Londres en 1830 (4).

La prochaine étape cruciale dans l'histoire du N_2O a été la découverte de ses propriétés anesthésiques en 1844 par le dentiste Horace Wells.

Celui-ci a réalisé lui-même l'extraction d'une de ses propres dents en utilisant le protoxyde d'azote après avoir assisté à une séance d'inhalation lors d'une conférence sur le gaz, au cours de laquelle il a été démontré que sous l'effet du produit l'utilisateur peut s'agiter et se blesser involontairement sans ressentir aucune douleur (2).

Il a renouvelé l'expérience avec succès sur ses patients ce qui constitue la première utilisation clinique de ce gaz comme agent anesthésique.

Mais cette utilisation n'a pas duré longtemps à cause d'un arrachage de dent en public ayant mal tourné.

Dépité, Wells abandonne définitivement la dentisterie, sombre dans l'addiction au chloroforme et se suicide en 1848 (5).

Cet échec n'a pas ralenti l'exploitation de la découverte de ce gaz.

En 1868, Edmund Andrews a apporté une avancée en introduisant de l'oxygène dans le protoxyde d'azote.

En 1960 ce mélange a trouvé une utilisation élargie en dehors des blocs opératoires, notamment en obstétrique.

En 1961 Tunstall, a créé le mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote, qui a été utilisé sans réglementation jusqu'en 1994. A ce moment-là, l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM), anciennement AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) a imposé une autorisation de mise sur le marché pour les gaz médicaux.

Enfin ce dernier a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le milieu hospitalier en 2001 (6).

En 2009, des modifications ont été apportées à son autorisation permettant désormais son utilisation professionnelle en extra hospitalier en dehors de l'analgésie obstétricale qui demeure exclusivement hospitalière (5).

2.2 Différents usages

Le protoxyde d'azote présente deux usages distincts en France, se déployant dans deux domaines radicalement différents.

2.2.1 Usage médicale

Le protoxyde d'azote est répertorié sur la liste 1 des substances vénéneuses.

En pratique clinique, ce gaz est administré par inhalation sous forme d'un mélange équimolaire avec de l'oxygène connu sous le nom de MEOPA (7).

Principalement reconnu pour ses propriétés anesthésiques et analgésiques, le protoxyde d'azote est largement utilisé en dentisterie.

De plus, il est employé en chirurgie lors de certaines interventions chirurgicales chez les adultes et les enfants, souvent associé à des produits anesthésiques, sédatifs, relaxants musculaires et analgésiques (8,9).

2.2.2 Usage non médicale

Il s'agit d'un gaz en vente libre notamment dans des cartouches pour siphon à chantilly ou comme gaz propulseur.

Il est couramment utilisé comme additif alimentaire, notamment comme propulseur d'aérosol pour produire de la crème chantilly. De plus, il est employé comme agent de refroidissement, traceur de fuite, agent oxydant, réactif chimique dans l'industrie des semi-conducteurs et comme additif aux carburants dans le domaine des courses automobiles. Il trouve également des applications dans la conception d'équipements électriques, électroniques et optiques (10). En apiculture, il est utilisé pour endormir les abeilles et effacer leur mémoire géographique (11).

Usage médical	Usage non médical
<p><u>Anesthésie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Adjuvant de l'anesthésie générale. 	<p><u>Culinaire:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Additif alimentaire.
<p><u>Obstétrique:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Adjuvant de l'analgésie en salle de travail ou au bloc opératoire 	<p><u>Industrie mécanique et électronique:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Traceur de fuite. ● Agent oxydant. ● Réactif chimique

	<ul style="list-style-type: none"> • Additif aux carburants dans la course automobile. • Fabrication de matériel électronique.
<u>Dentisterie:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Antalgique et anesthésique 	<u>Apiculture:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Effacer la mémoire géographique des abeilles.

Tableau 1: Tableau récapitulatif de l'usage médical et non médical du N₂O.

Dans son utilisation comme additif alimentaire ou solvant d'extraction, le protoxyde d'azote est soumis à la législation de l'union européenne (12).

2.3 Propriétés

Le protoxyde d'azote (N₂O) est un gaz incolore, qui possède une légère saveur et une odeur légèrement sucrées, naturellement présent dans l'atmosphère, son émission provient à la fois des sources naturelles et humaines (7,13,14).

2.3.1 Pharmacocinétiques

Le N₂O présente une faible solubilité dans l'eau mais une forte capacité de diffusion. Il est absorbé par inhalation, ce qui permet d'atteindre rapidement sa concentration maximale dans les alvéoles pulmonaires en quelques minutes. Une fois dans la circulation sanguine, il demeure principalement sous forme dissoute. Sa concentration dans les tissus fortement

vascularisés tels que le cerveau, le cœur, les reins et les glandes endocrines augmente rapidement pour atteindre une valeur proche de celle inhalée. Il peut traverser la barrière foeto-placentaire, son usage est donc restreint chez la femme enceinte (7).

Il ne subit aucune métabolisation et dans les conditions de ventilation normales, le protoxyde d'azote est éliminé en quelques minutes par voie pulmonaire, sous forme inchangée.

De faibles quantités peuvent être éliminées par voie urinaire ou cutanée (15).

2.3.2 Pharmacodynamiques

Le protoxyde d'azote fonctionne comme un agent dépresseur du système nerveux central, cette action varie en fonction de la dose administrée. Du fait de sa faible solubilité dans le sang, il présente une action anesthésique limitée, caractérisée par un début d'action rapide et une élimination rapide dès l'arrêt de son administration. En raison de cette faible puissance anesthésique, il est souvent utilisé en combinaison avec d'autres anesthésiques ou administré par voie intraveineuse. Lorsqu'il est associé à d'autres agents anesthésiques, il induit un phénomène connu sous le nom d'effet de deuxième gaz, favorisant une diffusion plus rapide du N₂O des alvéoles vers la circulation sanguine. Cela augmente la concentration de l'agent anesthésique et accélère le processus d'induction de l'anesthésie (16,17).

Cependant, à la cessation de l'administration du N₂O, les concentrations dans les alvéoles augmentent rapidement en raison d'une diffusion rapide du gaz depuis le sang vers les alvéoles. Ceci peut entraîner une hypoxémie si la ventilation alvéolaire est insuffisante ou si aucun apport en oxygène n'est ajouté au mélange de gaz respiratoire. Ce phénomène est communément désigné sous le terme "hypoxie de diffusion" (16).

L'effet anesthésique du protoxyde d'azote est lié à son interaction avec les récepteurs GABAergiques, favorisant la transmission du signal GABAergique par son action directe sur la sous-unité alpha des récepteurs aux benzodiazépines. Par ailleurs, ses propriétés

anesthésiques pourraient être attribuées à son antagonisme des récepteurs du glutamate N-Méthyl-D-Aspartate (NMDA), ce qui entraîne une inhibition des courants transmembranaires (16,18).

L'effet analgésique implique le système opioïde, y compris les endorphines, ce qui active la voie pour la noradrénaline et réduit la réception du message nociceptif (19,20).

Cet effet analgésique est dose-dépendant et commence à se faire sentir à partir d'une concentration inspirée de 10 %. Toutefois, au-delà de 40 %, c'est l'effet hypnotique du gaz qui devient prédominant. On estime que l'équivalence analgésique du protoxyde d'azote inhalé à une concentration de 20 % est équivalente à 15 mg de morphine en administration sous-cutanée. L'effet maximal est obtenu après 20-30 minutes et disparaît au-delà de 150 minutes d'exposition (16).

3. Usage récréatif du protoxyde d'azote

3.1 Histoire de l'usage récréatif

L'usage récréatif du protoxyde d'azote est connu depuis sa découverte et précède son utilisation dans le domaine médical.

Humphry Davy, décrivait après l'expérimentation du gaz sur lui-même et sur ses amis des effets procurant "*un extraordinaire degré de plaisir*", améliorant les perceptions, et ayant l'avantage de disparaître en quelques minutes (21).

Au XVIIIe siècle, l'utilisation récréative du protoxyde d'azote était principalement observée parmi la classe bourgeoise anglaise et au sein de la société européenne. Cette pratique était courante lors des foires et des représentations théâtrales. Ainsi, le gaz a d'abord acquis une popularité considérable en tant que moyen récréatif, bénéficiant d'une image positive en tant que stimulant de la créativité artistique. Les rassemblements mondains organisés ont

notamment inspiré les artistes et caricaturistes de l'époque, tels que George Cruikshank, connu pour sa représentation de “*Laughing gas party*” (Figure 2).

Le gaz a été réputé “*catalyseur de l'inspiration artistique et de l'épanouissement créatif*”, il était considéré comme le “*Gaz de paradis des poètes anglais*”(21).



Figure 2: “*Laughing gas*”G. Cruikshank,1839 (22).

Cependant, à partir de la seconde moitié du XVIIIe siècle, l'usage récréatif du protoxyde d'azote a progressivement décliné en raison de nombreux cas de mort subite et de complications médicales. Les journaux de l'époque faisaient référence à “*un phénomène potentiellement dangereux*”. En 1897, le docteur L. Caze décrit une “*véritable manie qui se transforme en épidémie*”, évoquant ce qu'il appelait “*la gazomanie*”.

Malgré ces incidents, l'utilisation récréative du protoxyde d'azote n'a pas totalement disparu, mais elle est devenue plus discrète pendant quelques années (5).

A partir des années 1980, on remarque un regain de sa popularité notamment au sein du milieu techno et dans les scènes de la “*free party*” en Angleterre et aux États-Unis.

La chanson “*Flash*” de Green Velvet dont les paroles incitent à l’utilisation du protoxyde d’azote a marqué cette époque (5).

En France le dispositif TREND (Tendances Récentes Et Nouvelles Drogues) de l’observatoire Français des drogues et des tendances addictives a commencé à identifier des consommations du gaz dans les milieux festifs à partir des années 2000, depuis lors on note une augmentation progressive du mésusage d’abord chez les étudiants en médecine en raison de l’accessibilité du produit et par la suite dans la population générale (5).

En résumé, le mésusage du protoxyde d’azote a suscité divers niveaux d’intérêts au fil du temps. Ce qui caractérise la période actuelle par rapport aux précédentes, c’est la facilité d’accès au produit, son prix abordable, et la banalisation de ses effets secondaires.

3.2 Données épidémiologiques

3.2.1 Prévalence dans le monde

Les résultats de l'enquête de la Global Drug Survey (GDS) menée dans 35 pays à travers le monde ont révélé une prévalence estimée de l'utilisation au cours de la vie de 22,5 % en 2021, comparativement à 23,5 % en 2019 (18).

Cette prévalence varie selon les pays.

Au Danemark, le nombre de cas d'intoxication signalés au centre antipoison est passé de 16 en 2015 à 62 en 2019, puis à 90 en 2020 et 73 en 2021.

Aux Pays-Bas, ces chiffres sont passés de 13 en 2015 à 128 en 2019, puis à 144 en 2020 et 98 en 2021 (18).

On observe une légère diminution des chiffres dans certains pays, probablement due à l'augmentation de la popularité du produit ces dernières années, au début de la sensibilisation aux conséquences cliniques ainsi qu'au début des restrictions (23) (figure 3).

Néanmoins, une hausse des admissions aux services d'urgence pour des problèmes liés au protoxyde d'azote a été signalée par les hôpitaux faisant partie du réseau Euro-DEN Plus à Amsterdam (15 en 2020, contre 1 en 2019) et à Anvers (44 en 2019 et 2020, contre 6 en 2017-2018) (24).

En Angleterre, une enquête a révélé qu'en 2013, 7,6 % des individus âgés de 16 à 24 ans avaient consommé du protoxyde d'azote. Cette prévalence est passée à 8,7 % en 2019-2020 (25).

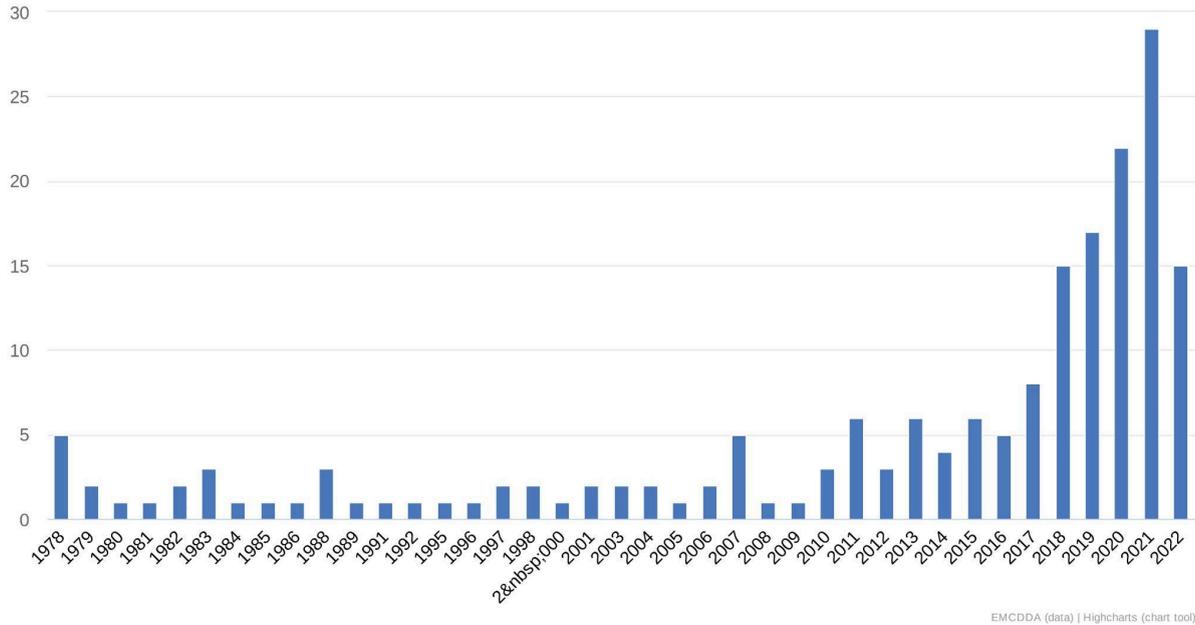


Figure 3: Nombre de cas documentés dans la littérature concernant l'utilisation de protoxyde d'azote répertoriés dans la base de données PubMed entre 1978 et 2022 (18).

3.2.2 Prévalence en France

Une enquête nationale française menée par le système de veille sanitaire coordonné par l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a analysé 525 notifications de cas de consommation de protoxyde d'azote entre les années 2012 et 2021.

L'augmentation exponentielle des cas a commencé à être constatée entre 2017 et 2020 avec 10 cas signalés en 2017 contre 46 en 2019 et 134 en 2020 (18).

Le nombre de notifications a été multiplié par dix entre 2019 et 2021 (37 vs 338 notifications) (Figure 4) (26).

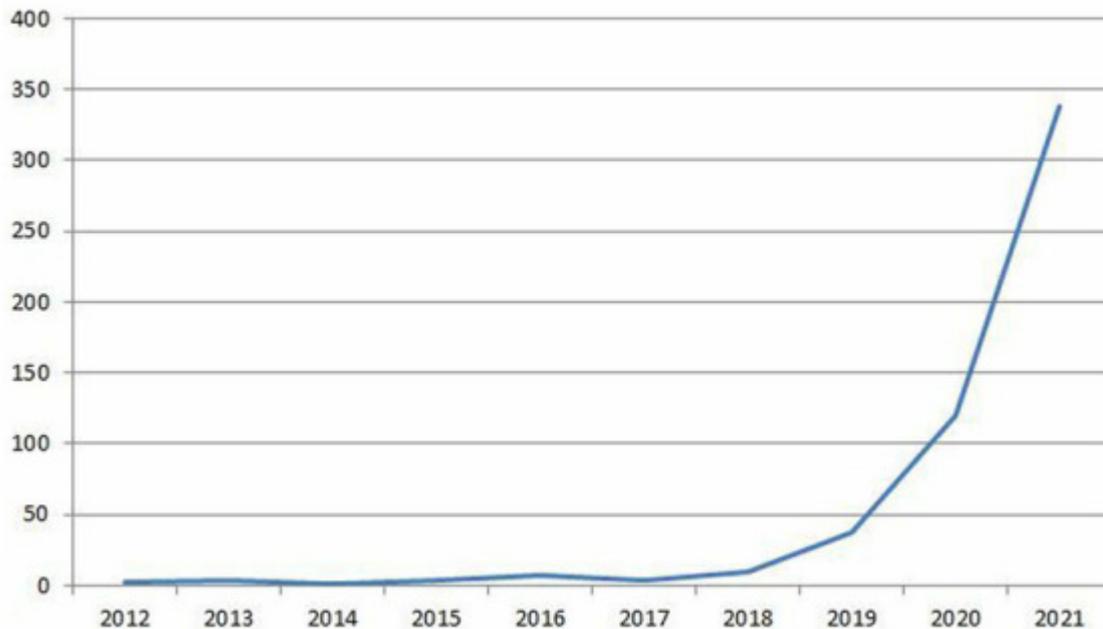


Figure 4: Nombre de notifications liées au mésusage de protoxyde d'azote signalées au réseau français d'addictovigilance entre 2012 et 2021 (26).

3.2.3 Population exposée en France

Selon le bilan des cas rapportés aux centres antipoisons (CAP) en France en 2022, sur 256 dossiers analysés, la proportion des hommes est de 55% contre 45% des femmes (versus 62% et 38% en 2021) avec un sex-ratio de 1.2 (versus 1.6 en 2021).

L'âge médian est de 21 ans (13 à 48 ans) (27).

16.4% des patients sont mineurs avec une prédominance des femmes dans cette tranche d'âge, et une tendance à la hausse du nombre de filles dans la tranche 10-15 ans.

On retrouve également un rajeunissement des patients, la tranche d'âge 10-18 ans représente 26.5% de l'ensemble des tranches en 2022 contre 16% en 2021 (27).

D'autres substances psychoactives étaient associées dans 15% des cas (27).

Une enquête menée à l'Université de Montpellier en 2021, portant sur 593 étudiants en médecine, pharmacie, médecine dentaire et sage-femme, avec un âge moyen de 23 ans, a

révélé que parmi les utilisateurs de N2O, 96,9 % ont déclaré consommer de l'alcool, tandis que cette proportion n'était que de 76,3 % chez les non-utilisateurs de N2O (28).

De plus, la proportion de fumeurs était respectivement de 40,1 % chez les consommateurs de N2O et de 15,1 % chez les non-consommateurs, tandis que la consommation de cannabis était rapportée par 31,5 % des utilisateurs de N2O contre seulement 11,5 % des non-utilisateurs. Cette enquête a également révélé une association significative entre la consommation de tabac, d'alcool ou de cannabis et l'utilisation de N2O (28).

Par ailleurs, l'enquête a montré que les "poppers" étaient les substances les plus couramment associées au protoxyde d'azote, tandis que la kétamine et le LSD étaient beaucoup plus fréquemment consommés dans la population utilisatrice de N2O que chez les non-utilisateurs (28).

Le tableau 2 présente les caractéristiques et l'évolution temporelle de la population consommatrice du protoxyde d'azote, ainsi que les tendances de consommation, en se basant sur les données compilées lors de l'enquête nationale française sur le protoxyde d'azote qui a examiné l'intégralité des cas de mésusage de ce produit entre 2012 et 2021 (26) (Tableau 2).

Les constatations énoncées dans ce tableau rejoignent celles précédemment évoquées en ce qui concerne l'âge, le sexe de la population exposée et les consommations associées.

Quant aux caractéristiques des habitudes de consommation, l'emploi de "bonbonnes" a été signalé dans 73 % des notifications en 2021, par rapport à 31,8 % en 2020. La proportion de consommateurs déclarant une utilisation quotidienne ou plus est passée de 36 % en 2020 à 52,4 % en 2021 (26).

En ce qui concerne les effets recherchés, nous observons une transition d'une utilisation récréative à des fins euphorisantes vers une quête d'effets auto-thérapeutiques tels que

l'amnésie ou l'amélioration de l'humeur. De plus, une tendance à une utilisation dans des contextes violents est également remarquée (26).

	Total 2012–2021	2020	2021	Comparisons 2020/2021
Nitrous oxide (NO) notifications	525	120	338	
Percentage of NO notifications		1.6% (120/7275 ¹)	6.6% (338/5159 ²)	<i>p</i> < 0.001
Patients characteristics for NO notifications				
- Sex (men)	60.7% (<i>n</i> = 318/524)*	69.2% (<i>n</i> = 83/120)*	57.3% (<i>n</i> = 193/337)*	<i>p</i> = 0.02
- Age				
Mean	21.9 years (SD 4.7)*	22.2 years (SD = 5.2)*	21.6 years (SD = 4.4)*	<i>p</i> = 0.23
Median	21 years (13–53)*	21 years (21–53)*	21 years (13–41)*	
< 18 years	11.3% (58/515)*	12.6% (<i>n</i> = 15/119)*	11.2% (<i>n</i> = 37/330)*	<i>p</i> = 0.68
NO consumption characteristics				
- Forms and dose used				
Cylinders	54,6% (<i>n</i> = 191/350)*	31.8% (<i>n</i> = 28/88)*	73.0% (<i>n</i> = 162/222)*	<i>p</i> < 0.001
- Frequency of use daily or more	48,5% (<i>n</i> = 157/324)*	36.0% (<i>n</i> = 27/75)*	52.4% (<i>n</i> = 110/210)*	<i>p</i> = 0.01
- Anteriority of use (mean in months)	16.5 months (SD 16.7)*	19.3 months (SD = 18.3)*	15.5 months (SD = 16.2)*	<i>p</i> = 0.17
- Associated consumption				
At least one, other than tobacco	36.4% (<i>n</i> = 191/525)	40.8% (<i>n</i> = 49/120)	36.7% (<i>n</i> = 124/338)	<i>p</i> = 0.42
Alcohol	23.4% (<i>n</i> = 123/525)	20.8% (<i>n</i> = 25/120)	22.8% (<i>n</i> = 77/338)	
Cannabis	23.8% (<i>n</i> = 125/525)	27.5% (<i>n</i> = 33/120)	23.1% (<i>n</i> = 78/338)	
Other	12.8% (<i>n</i> = 67/525)	14.2% (<i>n</i> = 17/120)	10.9% (<i>n</i> = 37/338)	
- Presence of severity criteria	74.5% (<i>n</i> = 391/525)	70.0% (<i>n</i> = 84/120)	78.1% (<i>n</i> = 264/338)	<i>p</i> = 0.07
- Effects sought	Euphoria, anxiolytic, relaxation/ well-being, "high"/"stoned" or amnesia	Emergence of uses for self-treatment effects with daily consumption and uses in violent context of aggression or prostitution		

The "*" means "missing data".

Tableau 2: Caractéristiques et évolution des consommateurs, du mode de consommation et des effets recherchés entre 2020 et 2021 tiré de l'article "Nitrous oxide: a unique official French addictovigilance national survey" (26).

Selon l'enquête menée par l'Agence Régionale de Santé des Hauts-de-France (ARS), les cas graves* signalés par le service d'addictovigilance concernent principalement des jeunes qui ont abandonné leurs études ou qui évoluent dans des milieux sociaux et professionnels précaires. Cela inclut des jeunes impliqués dans le trafic de drogue, issus de quartiers défavorisés et sans emploi ainsi que des travailleurs et travailleuses du sexe (29).

*L'évaluation de la gravité du cas se fait en se référant aux critères établis par la pharmacovigilance et l'addictovigilance, incluant notamment : hospitalisation ou

hospitalisation prolongée, risque de décès ou décès, incapacité ou handicap grave, anomalie congénitale ou toute autre situation médicale jugée sérieuse (26).

Des témoignages lors d'une enquête au Royaume-Uni suggèrent que la consommation du protoxyde d'azote serait plus répandue au sein des communautés qui, pour des motifs religieux ou culturels sont moins enclines à consommer d'autres substances comme l'alcool.

Des rapports informels au royaume uni, montrent une consommation importante de protoxyde d'azote dans la communauté musulmane, notamment parmi les jeunes (12).

3.3 Formes de stockage et mode de consommation

3.3.1 Différentes formes de stockage

Le gaz peut être stocké sous plusieurs formes:

- Les cartouches métalliques ou capsules communément appelées "chargeurs de crème fouettée" à usage unique, contiennent environ 8 grammes de gaz liquide et en libèrent environ 4 litres, permettant de remplir 2 ballons de baudruche .

Ces cartouches sont conçues pour être utilisées avec les dispositifs de préparation de la crème fouettée (12) (Figure 5).

Ces capsules sont disponibles en vente libre dans les commerces ainsi qu'en ligne.

- Les bonbonnes qui sont l'équivalent d'environ 80 à 100 capsules, devenues le mode de conditionnement majoritaire en remplaçant les petites cartouches car considérées comme moins chères et plus pratiques que ces dernières, elles permettent de remplir environ 152 ballons (12).(Figure 6)

- Les tanks ou réservoirs de gaz recherchables peuvent aller de 2 à 15 kg (30). (Figure 7,8).

Ces dispositifs sont facilement disponibles sur internet et les réseaux sociaux sont largement utilisés pour faire la publicité et vendre le gaz.

Différentes tailles et saveurs sont disponibles en ligne afin d'attirer les consommateurs (7).

Sur plusieurs plateformes de vente en ligne, le protoxyde d'azote est proposé sous forme de "packs de démarrage", comprenant les cartouches, les ballons et le cracker (31).

Ces packs sont promus comme offrant tout ce dont les utilisateurs auraient besoin pour une utilisation récréative du gaz (31).



Figure 5: Capsule de protoxyde d'azote (32).



Figure 6: Bonbonne de protoxyde d'azote (33).



Figure 7 : Tank jetable de protoxyde d'azote de 2 kg (34).



Figure 8 : Réservoirs de protoxyde d'azote de poids différents (34).

3.3.2 Mode de consommation

Le gaz contenu dans la capsule est souvent inhalé à l'aide d'un ballon de baudruche.

Les deux dispositifs les plus fréquemment utilisés pour permettre le transfert du gaz vers le ballon sont :

- Le siphon à chantilly: Le processus implique de visser la cartouche dans le siphon et de la vider. Ensuite le gaz contenu dans le siphon est transféré dans un ballon de baudruche pour être inhalé (35).

- Le cracker, une option plus économique, portable et discrète pour utiliser le gaz sans recourir au siphon à chantilly (18).

Il s'agit d'un petit dispositif cylindrique, de petite taille, dans lequel la capsule est insérée.

Le ballon de baudruche est attaché à l'extrémité du cracker. En vissant les deux parties du cracker, la cartouche est perforée et le gaz s'échappe vers le ballon de baudruche (35) (figure 9)



Figure 9 : Crackers (36).

Occasionnellement, les utilisateurs peuvent opter pour une autre méthode consistant à raccorder une bouteille de N₂O à un tube pour inhaler le gaz, ou encore à utiliser un masque facial ou un sac en plastique placé sur la tête pour obtenir un apport prolongé de gaz (18).

3.4 Effets subjectifs et contexte de consommation

Les effets subjectifs du protoxyde d'azote peuvent inclure une euphorie, une sédation et des distorsions de la perception auditive et visuelle.

Les utilisateurs décrivent souvent cette expérience comme étant similaire à un état onirique ou "psychédélique", voire comme une sensation de dissociation. Des hallucinations peuvent également survenir, en particulier après une consommation abondante (18).

Dans une étude menée en 1977 par Atkinson et col, sur 80 hommes adultes de 21 à 30 ans polyconsommateurs de drogues mais qui expérimentent le protoxyde d'azote pour la première fois à l'aide d'un questionnaire destiné à comparer les effets du LSD avec ceux de l'amphétamine.

La plupart des consommateurs classent les effets subjectifs du protoxyde d'azote dans la catégorie des effets psychédéliques, ils rapportent des effets similaires aux LSD et au Cannabis (37).

Certaines études ont montré que les effets subjectifs produits par le protoxyde d'azote sont similaires à ceux de la kétamine avec des symptômes positifs de type distorsion perceptuelle, idées délirantes et paranoïaques et des symptômes négatifs de type anhédonie et désorganisation cognitive (38).

Le gaz est généralement utilisé initialement en groupe dans un contexte festif, dans les lieux publics, les parcs, les discothèques ou les voitures connues sous le nom de "car party".

Lorsque la consommation devient plus intense, les utilisateurs ont tendance à s'isoler et à consommer seul ce qui augmente le risque de toxicité aiguë, d'asphyxie et de décès (18).

Le mode de consommation a évolué ces dernières années, les petites capsules ont laissé la place aux grandes bouteilles et aux tanks, les consommations d'une ou de plusieurs bonbonnes par jour sont de plus en plus fréquentes, et on retrouve des contextes d'usages de

plus en plus négatifs avec recherches d'effets thérapeutiques et des consommations dans des contextes de violence (25).

Les jeunes décrivent le protoxyde d'azote comme un moyen pour faire face aux émotions négatives et ne pas ressentir le stress et pour lutter contre l'ennui.

Certains indiquent une meilleure capacité de s'exprimer après l'inhalation du gaz.

Il est également mentionné que le protoxyde d'azote peut être utilisé pour inciter les filles à avoir des relations sexuelles (39).

Un avantage du protoxyde d'azote selon les utilisateurs est sa durée d'action relativement courte. Les effets recherchés s'estompent généralement en quelques minutes après l'inhalation, permettant aux utilisateurs de contrôler rapidement leur expérience.

En plus, les jeunes se perçoivent comme moins susceptibles d'être détectés par leur environnement lorsqu'ils consomment du protoxyde d'azote du fait de l'absence de signes identifiables de consommation (39).

4. Complications somatiques aiguës et chroniques du mésusage

Il n'existe actuellement aucune donnée disponible concernant la définition précise de ce qui constitue une consommation intensive ou chronique de protoxyde d'azote.

En ce qui concerne l'évaluation de la toxicité chronique, à titre indicatif, l'utilisation quotidienne de 100 cartouches de 8 g pendant au moins un mois pourrait être considérée comme une utilisation "chronique"(40).

4.1 Complications aiguës

Les conséquences aiguës du protoxyde d'azote sont liées aux propriétés physico-chimiques du gaz et à son mode de consommation.

Ces effets aigus sont généralement transitoires et leur intensité est dose dépendante.

4.1.1.Hypoxie

Contrairement à l'utilisation médicale où le protoxyde d'azote est utilisé en mélange équimolaire avec l'oxygène, dans l'usage récréatif, le produit est inhalé à l'état pur, pouvant induire une hypoxie.

L'une des conséquences de l'hypoxie c'est la perte de conscience qui peut être passagère mais peut provoquer des chutes et des accidents graves.

L'hypoxie causée par le protoxyde d'azote pourrait provoquer des lésions cérébrales qui pourraient expliquer les convulsions, la désorientation temporo spatiale, la perte de l'équilibre et les troubles de la mémoire rapportés après d'inhalation de grandes quantité du gaz lors d'une seule séance (18).

4.1.2 Brûlures

Le gaz contenu dans les réservoirs est comprimé, lorsqu'il se dilate à l'inhalation, il gèle et sa température peut atteindre -55°C provoquant des brûlures graves par des engelures au niveau de la cavité buccale et des voies aéro-digestives supérieures (41).

Des lésions de brûlure au niveau des cuisses peuvent également être observées, elles sont dues au serrage de la bonbonne froide entre les cuisses pendant le remplissage des ballons.

Ces lésions ne sont pas reconnues immédiatement et leurs gravité peut être sous estimée initialement par l'utilisateur du fait de l'effet analgésique du gaz.

Les lésions par brûlures peuvent nécessiter des greffes de peau dans les cas les plus graves (42).

4.1.3 Barotraumatismes

Du fait de la haute pression du gaz contenu dans les réservoirs, son inhalation peut provoquer des ruptures du tissu pulmonaire et du médiastin causant des pneumothorax et pneumomédiastin (43).

D'après le centre antipoison Danois, le remplacement récent des cartouches par des bouteilles plus grandes a entraîné une hausse des cas de gelures et de lésions pulmonaires.

Cette augmentation est attribuée à la pression plus élevée du gaz dans les bouteilles par rapport aux capsules, augmentant ainsi le risque de de barotraumatismes (18).

4.1.4 Décès

Les cas de décès par inhalation de protoxyde d'azote ne sont pas directement liés à la toxicité du gaz mais aux effets secondaires et au mode de consommation de celui-ci.

En effet, l'utilisation des masques faciaux et des sacs en plastique pour prolonger l'effet du gaz, peut provoquer des asphyxies mortelles.

Des cas d'arrêt cardiaque suite à l'hypoxie ont été rapportés dans la littérature après inhalation d'une grande quantité du produit (44).

Les décès peuvent également être les conséquences des accidents de voiture lors de la consommation du gaz au volant.

Aux Pays- Bas, on a observé une augmentation de 80% du nombre d'accidents liés à l'utilisation du protoxyde d'azote et à la conduite automobile entre 2019 et 2021 (12).

Ces accidents impliquent à la fois la conduite sous l'influence du gaz et le remplissage des ballons pendant la conduite (45).

4.1.5 Neuro Psychiatriques

D'autres effets indésirables aigus, dose dépendant peuvent se produire, notamment des vertiges, des céphalées, une désorientation temporo spatiale, une anxiété, des hallucinations et des convulsions par hypoxie (18).

On retrouve également des troubles du comportement avec des gestes hétéro ou auto agressifs (46).

4.2 Complications chroniques

La toxicité chronique du protoxyde d'azote dépend de la dose, de la fréquence et du mode de consommation.

4.2.1 Neurologiques

Les manifestations neurologiques sont les conséquences les plus fréquemment mentionnées dans la littérature concernant la consommation du protoxyde d'azote.

Les atteintes peuvent être centrales, sous forme de:

- Myélopathie suite à une dégénérescence combinée subaiguë de la moelle épinière cervicale (47,48).

En Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), dans la plupart des cas on retrouve un hypersignal sur les images sagittales pondérées en T2 au niveau cervical et à un moindre degré au niveau thoracique (47,48).

Cependant des patients peuvent présenter une IRM normale.

Quelques études suggèrent que la probabilité de présenter des anomalies à l'imagerie dépend de la durée d'exposition au gaz. En effet, les patients consommateurs chroniques qui ont une durée d'exposition au protoxyde d'azote supérieure à six mois ont une plus grande probabilité de présenter une IRM normale ce qui pourrait s'expliquer par la régression de la réaction inflammatoire causée par la démyélinisation qu'on observe après une exposition récente (37).

- Plus rarement, des cas d'encéphalopathie ont été retrouvés en explorant des tableaux de premiers épisodes psychotiques avec délires, hallucinations et troubles du comportement (47).

Les atteintes neurologiques peuvent également être périphériques sous forme de neuropathie périphérique sensitivo-motrice.

En effet, les patients peuvent présenter des lésions axonales motrices des membres inférieurs associées à des lésions démyélinisantes des membres supérieurs donnant un tableau de polyneuropathie différent du tableau classique observé dans le cas d'une carence en vitamine B12 par la fréquence plus importante des lésions motrices et sensorielles des membres inférieurs par rapport aux membres supérieurs (49).

La plupart des patients consommateurs chroniques présentent un tableau associant des atteintes centrales et périphériques avec des paresthésies des extrémités, des troubles de la marche, une diminution de la sensation douloureuse et thermique, des troubles de la proprioception et une hyporéflexie.

On peut également observer les symptômes de la vessie neurogène, le signe de Romberg, de lhermitte et de Babinski (50,51).

4.2.2 Hématologiques

Les premiers effets hématologiques du protoxyde d'azote ont été rapportés en 1952 quand un jeune de 15 ans atteint de tétanos et traité par protoxyde d'azote à visée analgésique décède quelques jours après par septicémie et granulocytopenie suite à une dépression médullaire sévère (52).

Compte tenu de son effet sur la vitamine B12, le protoxyde d'azote peut entraîner des anomalies hématologiques similaires à celles observées dans l'anémie de Biermer.

L'anémie macrocytaire est la plus fréquemment observée, les autres conséquences de la carence en vitamine B12 tels que la neutropénie et la thrombocytopenie sont moins fréquentes (47).

4.2.3 Cardiovasculaires

Le protoxyde d'azote serait associé à un risque important d'accident thrombotique artériel et veineux et pourrait provoquer des accidents vasculaires cérébraux ischémiques (53,54).

Ce phénomène serait en lien avec le taux élevé de l'homocystéine facteur de risque connu de maladie thromboembolique (55).

4.3 Physiopathologie des effets toxiques du protoxyde d'azote

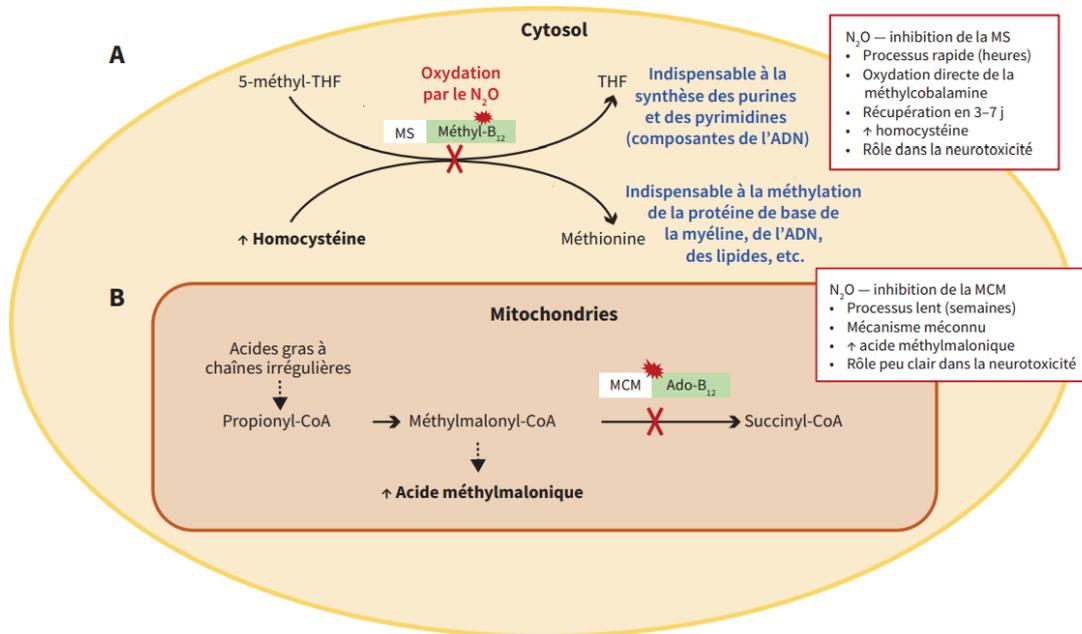
La plupart des effets toxiques du protoxyde d'azote s'explique par l'inactivation oxydative de l'enzyme Méthionine Synthase (MS), enzyme qui transforme l'Homocystéine en Méthionine et le 5 Méthyltétrahydrofolate (5-Méthyl-THF) en Tétrahydrofolate (THF) (47) (Figure 10).

Ces transformations se produisent grâce à l'action de la Méthylcobalamine (Méthyl-B12) qui est l'association de la vitamine B12 et d'un groupe Méthyl.

En inhibant l'action de la Méthylcobalamine, le protoxyde d'azote provoque l'inactivation de la Méthionine Synthase, inhibant ainsi la transformation de l'Homocystéine en Méthionine impliquée dans la synthèse de la myéline, et du 5 Méthyl Tétrahydrofolate en Tétrahydrofolate, indispensable pour la synthèse des purines et des pyrimidines impliqués dans la synthèse de l'ADN ce qui explique l'anémie mégaloblastique et les autres effets hématologiques (47)

La vitamine B12 est également coenzyme de la Méthylmalonyl-CoA Mutase (MCM).

Une utilisation prolongée du protoxyde d'azote inhibe cette enzyme ce qui explique l'accumulation de l'acide Méthylmalonique (MMA) utilisé actuellement comme marqueur diagnostique sensible (56).



5-Méthyl-THF: 5-Méthyltétrahydrofolate, MS:Méthionine Synthase, THF: Tétrahydrofolate, N₂O:Protoxyde d'azote, MCM:Méthylmalonyl-coenzyme A Mutase

Figure 10: Influence du protoxyde d'azote (N₂O) sur les fonctions métaboliques associées à la vitamine B12 (47).

5. Les conséquences psychiatriques aiguës et chroniques liées au mésusage du protoxyde d'azote

5.1 introduction

Comme évoqué précédemment dans cette thèse, le protoxyde d'azote a souvent été utilisé de manière abusive en raison de ses effets euphorisants, dissociatifs et relaxants. Alors que la littérature a largement étudié les effets psychiatriques aigus et chroniques associés à d'autres substances psychoactives, ceux liés au protoxyde d'azote demeurent encore peu définis. De plus, les recherches actuelles laissent entendre que les manifestations psychiatriques induites par le protoxyde d'azote sont généralement temporaires et disparaissent après l'arrêt de la

consommation. L'objectif de cette section est de fournir une vue d'ensemble sur les manifestations psychiatriques liées à la consommation du protoxyde d'azote dans le but de sensibilisation par le biais de rapports de cas mettant en avant les manifestations psychiatriques prédominantes.

Les répercussions sur la pratique psychiatrique notamment en ce qui concerne le dépistage, la prise en charge et l'évaluation des populations consommatrices de ce gaz seront consignées et décrites.

5.2 Matériel et méthode

Cette partie repose sur une analyse de la littérature, se concentrant sur les revues de cas cliniques et examinant les informations accessibles via des bases de données médicales, ainsi que dans des revues spécialisées en psychiatrie, neurologie et biologie. Les critères de recherche ont ciblé les articles se concentrant sur les effets neuropsychiatriques du protoxyde d'azote chez les utilisateurs réguliers et occasionnels.

Une approche clinique est intégrée à cette revue de littérature à travers la présentation de deux cas cliniques rencontrés en stage, sélectionnés pour leur représentativité des divers symptômes psychiatriques observés.

L'étude de ces cas a été menée à partir d'entretiens et de dossiers médicaux, en veillant à garantir l'anonymat des patients.

5.3 Rapport des cas

5.3.1 Cas clinique 1

Ici une présentation du cas d'un patient rencontré avec l'équipe de liaison et de soins en addictologie, (ELSA), dans le cadre de mon stage, suite à la demande de l'une des équipes de psychiatrie.

Il s'agit d'un patient de 20 ans, hospitalisé en psychiatrie après son passage aux urgences amené par son père dans un contexte de crise suicidaire avec fléchissement thymique.

Le père décrit une rupture avec l'état antérieur depuis un an marquée par une mise en retrait, un isolement social et une verbalisation d'idées suicidaires scénarisées par projection d'un pont.

Sur les antécédents psychiatriques du patient on note un fléchissement thymique avec des idées suicidaires envahissantes évoluant depuis un an, sans suivi psychiatrique antérieur.

Sur le plan médical, le patient a présenté une thrombophlébite au membre inférieur gauche deux mois avant son hospitalisation actuelle, une greffe de peau suite à une brûlure par le protoxyde d'azote et une hospitalisation en neurologie pendant six semaines pour dégénérescence combinée de la moelle. Aucun antécédent familial particulier n'est relevé. Le patient est célibataire, déscolarisé depuis l'âge de 16 ans, sans emploi, vivant chez sa mère. Les parents sont séparés depuis un an. Le jeune ne rapporte aucun soutien amical ou familial.

Sur le plan addictologique, le patient déclare consommer du protoxyde d'azote depuis l'âge de 16 ans, avec un début des consommations dans un contexte festif, en groupe avec ses amis et une augmentation progressive des doses pouvant aller jusqu'à 25 "Tanks" sur deux jours (l'équivalent d'environ 12000 capsules), ainsi qu'une tendance à l'isolement pour consommer.

Il rapporte également une consommation occasionnelle de cannabis et d'alcool pour compenser le protoxyde d'azote, ainsi que des consommations de tabac qu'il a arrêtées en raison des paresthésies des extrémités causées par le gaz.

Le patient explique que l'intensification des consommations vient suite au décès d'une amie d'un accident de la voie publique dans un contexte d'inhalation du produit.

Il décrit depuis des consommations d'une part à visée anxiolytique et amnésique et d'autre part à visée autodestructrice et suicidaire.

La période d'abstinence maximale au protoxyde d'azote était de six semaines selon le patient pendant l'hospitalisation en neurologie.

Parmi les signes de sevrage rapportés on retrouve les céphalées, les tremblements des extrémités, les sueurs, les nausées, les vomissements, une insomnie, une irritabilité, une anxiété, des hallucinations visuelles et un craving.

Le patient déclare avoir déjà été hospitalisé en addictologie pour sevrage puis avoir consommé à nouveau quelques jours après la sortie.

Il n'a pas bénéficié d'une post cure à la sortie car selon les informations reçues, les services de post cure contactés ne prennent pas en charge les patients consommateurs de protoxyde d'azote car leurs prise en charge n'est encore pas bien connus par ces établissements.

Le patient déclare avoir consommé 25 "Tanks" de protoxyde d'azote deux jours avant son admission.

A l'entretien environ cinq jours après son admission:

On observe une distanciation émotionnelle marquée par un contact froid, un faciès amimique et un regard évitant. Le discours est caractérisé par une succinte verbalisation et un débit verbal lent, bien que la cohérence et l'informativité du discours restent préservées, sans signes évidents de désorganisation. Des stéréotypies anxieuses, telles que le balancement des membres inférieurs, témoignent d'une tension interne palpable durant l'entretien.

Sur le plan thymique, un sentiment de tristesse initial se manifeste à travers le faciès et la présentation du patient, bien que l'expression émotionnelle demeure limitée. Au fil de l'entretien, le patient succombe aux pleurs, révélant une aboulie, une anhédonie et un retrait social persistants depuis environ un an, associés à une profonde autodépréciation et à des idées suicidaires envahissantes, exacerbées récemment par une importante consommation de protoxyde d'azote.

Malgré la gravité de ces symptômes, le patient ne remet pas en question ses pensées suicidaires et ne fait état d'aucun facteur protecteur ni d'espoir pour l'avenir. Un trouble de la concentration est également observé, ponctué par des interruptions du contact et des demandes répétées de répéter les questions.

Une méfiance prononcée et une suspicion envers autrui, associées à un sentiment persistant d'insécurité, sont également notées. Le patient décrit une inversion de son rythme nyctéméral, avec des épisodes d'insomnie totale pour faciliter sa consommation de substance.

Bien que des épisodes d'exaltation de l'humeur en lien avec la substance aient été rapportés par le passé, leur fréquence semble avoir diminué au fil du temps. À noter que le deuxième jour de son hospitalisation en psychiatrie, le patient a été retrouvé la nuit dans le couloir de l'unité d'hospitalisation, rapportant des hallucinations visuelles, une expérience récurrente depuis un an, même en dehors des périodes de consommation.

Le bilan d'entrée standard était sans anomalies.

Une supplémentation en vitamine B12 a été mise en place avec une anticoagulation préventive.

Face aux symptômes dépressifs prédominants, un traitement antidépresseur était initialement envisagé. Cependant, durant son hospitalisation et suite à la visite d'un groupe d'amis, une phase d'euphorie avec exaltation de l'humeur a été observée chez le patient. Cette période s'est caractérisée par une familiarité accrue dans le contact et une légère désinhibition. Bien que des soupçons concernant une nouvelle consommation de la substance pendant l'hospitalisation aient été soulevés, aucun test de routine n'a pu le confirmer.

Cette phase de changement comportemental et d'exaltation a perduré pendant environ deux jours, durant lesquels le patient est resté légèrement euphorique et désinhibé, retardant ainsi le début du traitement antidépresseur.

Une amélioration des symptômes neurologiques et hallucinatoires a été observée après quelques semaines de traitement par la vitamine B12 et l'arrêt de la consommation de protoxyde d'azote. Cependant, des manifestations persistantes telles qu'une méfiance pathologique d'allure paranoïaque, des troubles de la concentration manifestes et une humeur dépressive avec des idées suicidaires fluctuantes ont été notées.

Ce cas clinique met en avant une intrication de symptômes dépressifs, anxieux, hallucinatoires et d'allure paranoïaques chez un jeune patient consommateur chronique de protoxyde d'azote.

5.3.2 Cas clinique 2

Patient de 22 ans rencontré en stage, hospitalisé en psychiatrie en soins sur demande d'un tiers (SDT) amené par les secours pour prise en charge d'un état d'agitation non dirigée avec des idées délirantes.

Dans ses antécédents psychiatriques, on retrouve une notion de troubles dépressifs rapportés par la famille dans l'enfance sans prise en charge médicale et sans antécédents d'hospitalisation en psychiatrie.

Dans ses antécédents familiaux on retrouve une notion de syndrome dépressif chez la mère traité par antidépresseurs.

Monsieur est célibataire, sans enfants, ses parents sont séparés depuis plusieurs années. Il vit chez sa mère avec laquelle la relation est conflictuelle.

On apprend qu'il a arrêté ses études dans une école d'ingénieur sans explications et travaille actuellement en tant que technicien.

Sur le plan des consommations de substances psychoactives, on retrouve une consommation de cannabis quasi quotidiennement depuis plusieurs années, associée plus récemment, depuis environ deux mois, à une consommation quotidienne de protoxyde d'azote.

L'anamnèse auprès de l'entourage familial du patient met en évidence une décompensation thymique depuis quelques semaines marquée par une logorrhée, une tachypsychie, des idées délirantes d'allure mégalomaniacale, une désinhibition comportementale, des troubles du sommeil, une hyperactivité puis de l'irritabilité voir de l'agressivité se serait progressivement installée.

Aux urgences on retrouve une agitation psychomotrice, un comportement inadapté et une hétéro-agressivité envers les soignants .

Les symptômes positifs sont très présents avec bizarrerie du comportement, désorganisation, incohérence du discours ainsi que des idées délirantes à thématiques multiples.

L'état d'agitation du patient a justifié une contention physique aux urgences et une sédation chimique par l'administration de Benzodiazépines et de Cyamémazines.

Le patient présentait une rétention aiguë d'urine nécessitant un sondage évacuateur, les paramètres vitaux étaient préservés.

Le bilan de débrouillage au service d'accueil des urgences (SAU), a permis d'écarter une cause neurologique évidente, la recherche des toxiques urinaires est revenue positive pour le cannabis.

L'examen d'imagerie n'était pas réalisable aux urgences devant l'état du patient.

Malgré la réduction des stimulations psycho sensorielles, l'état d'agitation psycho motrice persistait et nécessitait la poursuite des soins dans un service de psychiatrie dédiée.

Le patient n'était pas en état de donner un consentement éclairé aux soins, il refusait catégoriquement l'hospitalisation. Il est resté 30 heures au SAU, sans amélioration de son état d'agitation, il a donc été transféré en psychiatrie en SDTU.

À l'entrée dans le service de psychiatrie on retrouve, une thymie labile caractérisée par des fluctuations de l'humeur associée à une tachypsychie, une logorrhée, une instabilité psychomotrice majeure et un comportement ludique.

Parallèlement, le patient présente une désorientation temporo-spatiale, un discours incohérent, marqué par des coq à l'âne ainsi que des idées délirantes mégalomaniaques.

A l'entretien, son état clinique alterne entre des phases cliniques d'excitation psychique avec opposition aux soins et agressivité envers les soignants et des phases calmes.

Quelques heures après son admission en psychiatrie, Monsieur a présenté des symptômes évocateurs d'un syndrome catatoniques avec un négativisme marqué, un faciès grimaçant, des cris et des honomatopés sans motivations, une catalepsie, du maniérisme, une écholalie et des stéréotypies. Echelle de Busch Francis :34/69

Sur le plan somatique, l'examen est sans particularité en dehors d'un globe vésical retrouvé aux urgences ayant nécessité son sondage.

Une imagerie cérébrale (IRM), réalisée environ deux semaines après son admission, ne mettait en évidence aucune anomalie.

Sur le plan thérapeutique, devant la présence des symptômes catatoniques, le traitement neuroleptique par Cyamémazine a été suspendu avec maintien des benzodiazépines en intra

musculaire initialement car le patient a refusé les traitements par voie orale.

Une anticoagulation à dose préventive a été mise en place ainsi qu'une supplémentation en vitamine B12: 1 mg par jour pendant 10 jours compte tenu de la consommation chronique du protoxyde d'azote .

L'évolution a été marquée par une amélioration clinique secondaire après l'introduction de fortes doses de LORAZÉPAM, environ 10 mg par jour, avec amendement des symptômes catatoniques, une amélioration du contact avec un discours beaucoup plus cohérent mais persistance tout de même d'une certaine désorganisation, d'une sub logorrhée, de quelques idées de persécution avec des éléments mégalomaniaques et d'une amnésie des circonstances de son hospitalisation.

4 jours après son admission, les mesures d'isolement et de contention ont été levées, mais on constate une résurgence de l'état d'agitation avec angoisse manifeste très envahissante dès le contact avec les autres patients du service, nécessitant à nouveau l'isolement et la contention.

Devant une labilité émotionnelle présente au premier plan, un traitement régulateur de l'humeur par ARIPIPRAZOLE 10 mg par jour a été mis en place.

Malgré la majoration de ce traitement à 15 mg par jour, le patient a continué à présenter des épisodes d'agitation psychomotrice, une résurgence des idées délirantes de thématique mégalomaniaque et de la labilité émotionnelle nécessitant le maintien de la mesure d'isolement et de contention et l'arrêt brutal de son traitement par ARIPIPRAZOLE devant la suspicion d'un syndrome confusionnel.

A noter que le bilan sanguin était sans anomalie avec absence en surdosage en ARIPIPRAZOLE.

L' anxiolyse par LOXAPINE et LORAZÉPAM et l'introduction du RISPÉRIDONE à 2 mg

par jour majoré à 5 mg par jour ont permis une nette amélioration de l'état clinique et la levée des mesures d'isolement un mois après l'hospitalisation de monsieur .

Les mesures de soins sous contrainte ont été levées 6 semaines après l'hospitalisation du patient, et les soins libres ont été poursuivis en hospitalisation de semaine avec pour objectif de poursuivre la surveillance de la symptomatologie désorganisationnelle résiduelle, les hallucinations et les éléments délirants .

Le traitement à la sortie du patient comprenait, du LORAZÉPAM 7.5 mg par jour avec poursuite de la décroissance prévue à la sortie et du RISPERIDONE 4 mg par jour .

Ce deuxième cas clinique illustre le tableau d'un premier épisode psychotique avec des symptômes catatoniques chez un patient consommateur chronique de protoxyde d'azote sans complications somatiques notamment neurologiques notables.

Cette présentation soulève la question d'un éventuel syndrome maniaque pharmaco-dépendant .

La supplémentation en vitamine B12 a été mise en place malgré l'absence des symptômes neurologiques, avec amélioration partielle des symptômes psychiatriques.

On note chez ce patient que l'association d'une supplémentation en vitamine B12 avec un traitement neuroleptique ont permis une amélioration du tableau clinique initial malgré la persistance de séquelles nécessitant la poursuite de la prise en charge.

5.4 Discussion

5.4.1 les symptômes psychiatriques liés à la consommation aiguë et chronique du protoxyde d'azote

Les patients consommateurs de protoxyde d'azote peuvent présenter des symptômes psychiatriques avec des perturbations sur le plan thymique, anxieux, comportemental et psychotique.

Sur le plan thymique les symptômes peuvent aller d'un léger fléchissement à un trouble dépressif sévère avec des idées suicidaires.

On peut également retrouver des troubles de l'humeur allant d'une légère exaltation à un épisode hypomaniaque ou maniaque avec des troubles du comportement et des gestes auto ou hétéro-agressifs (11,57).

Sur le plan de l'anxiété, des attaques de panique et des crises d'angoisse fréquentes ont été rapportées par les patients consommateurs chroniques de protoxyde d'azote (11,58,59).

Dans le champ des symptômes psychotiques, on retrouve des hallucinations principalement auditives et visuelles, des délires mégalomaniaques et d'allure paranoïaques ainsi que des bizarreries du comportement.

Des cas d'agitation avec des comportements auto et hétéro-agressifs ont également été mentionné (57).

Sur la liste de 11 patients présentant des symptômes psychiatriques sur un total de 91 cas de patients consommateurs de protoxyde d'azote rapporté dans une étude de 77 rapports de cas de la littérature publié par le journal Américain des Addictions, le symptôme le plus fréquemment rapporté était les idées délirantes (sept cas avec des idées délirantes de persécution ou paranoïaques).

On retrouve des troubles de la perception dans trois cas avec deux cas d'hallucinations visuelles et un cas d'hallucinations auditives (Tableau 3).

Des cas de bizarrerie du comportement, d'agitation ou de décompensation maniaque avec des éléments mégalomaniaques ont été décrits (46).

Une étude a montré que chez 31 patients présentant des symptômes psychiatriques liés à la consommation chronique du protoxyde d'azote et qui ne présentaient pas de symptômes neurologiques concomitants, les symptômes psychotiques les plus fréquemment retrouvés étaient les hallucinations, les délires et le paranoïa (60).

TABLE 2. Case Reports of Nitrous Oxide Abuse Resulting in Psychiatric Disorders or Delirium

Study citation	Age/sex	Presenting symptoms	Abnormalities present/absent
Alderman and Nyfort-Hansen ¹¹⁶	37 yo F	PE, PTX, Panic attacks, depression	B12: ↓
Brodsky and Zuniga ⁵⁸	32 yo M	Confusion, paranoid delusions, VHs	n/r
Chin et al. ⁵¹	29 yo M	Paresthesias, ataxia, AH/VH, paranoia, delusion, alcohol withdrawal	B12: ↓; HCY: ↑; MMA: ↑; Schill I: ↓
Cousaert et al. ¹¹⁷	24 yo M	AMS, bizarre behavior, paranoid delusions	B12: ↓; Utox: + CB
Garakani et al. ¹¹⁸	24 yo M	Bizarre behavior, paranoia with persecutory delusions	B12: ↓; HCY: ↑; MMA: ↑; MCV: nl Utox: + CB
Grigg ¹¹⁹	22 yo M	Manic, grandiose, paranoid delusions	n/r
Schwartz and Calihan ¹²⁰	27 yo M	Agitated, comatose, found with bag on his head	Utox: -
Sethi et al. ¹²¹	33 yo M	Bizarre behavior, grandiose, paranoid delusions	B12: ↓-nl; HCY: ↑; MMA: ↑; MCV: nl; Utox: -
Sterman and Coyle ¹²²	28 yo M	Confusion, VH, inappropriate behavior, gait ataxia, urinary frequency	B12: ↓-nl; MCV: nl
Van Atta ¹²³	63 yo M	Chronic memory and attentional problems, anxiety	Neuropsych: + cognitive deficits
Wong et al. ¹²⁴	M in 30s	Bizarre delusions, perseveration, lability, verbal aggression	B12: ↓; HCY: ↑; MMA: ↑; MCV: nl Utox: -

↓-nl, on the low end of the normal laboratory range; AH, auditory hallucinations; AMS, altered mental status; B12, vitamin B12; CB, cannabinoids; F, female; HCY, homocysteine; M, male; MCV, mean corpuscular volume; MMA, methylmalonic acid; Neuropsych, neuropsychological testing; nl, within normal limits; n/r, not reported; PE, pulmonary embolism; PTX, pneumothorax; Schill, Schilling test; Utox, urine toxicology; VH, visual hallucinations.

Tableau 3 : les différents symptômes psychiatriques retrouvés dans 11 cas cliniques de la littérature (46).

5.4.2 Prévalence des symptômes psychiatriques

La prévalence de ces symptômes psychiatriques n'est pas connue, la plupart des données de la littérature proviennent des rapports de cas, il est donc difficile d'estimer la prévalence,

mais les symptômes psychiatriques les plus fréquemment retrouvés font partie de la lignée psychotique.

En effet, une revue faite par une équipe Néerlandaise publiée en 2021 incluant 25 rapports de cas entre Décembre 2019 et Juin 2020 présentant 31 patients consommateurs de protoxyde d'azote avec des complications psychiatriques, classe ces symptômes en catégorie de perturbation selon la base de Kaplan and Sadock's (61): Pensée, perception, conscience, mémoire, cognition, humeur et anxiété.

Les symptômes les plus fréquemment retrouvés parmi tous les symptômes psychiatriques décrits sont les hallucinations (16/31), les délires (11/31) et le paranoïa (11/31).

On retrouve également des troubles dépressifs (3/31), une instabilité de l'humeur (6/31), une irritabilité, une agressivité avec comportement auto agressif et une perturbation du sommeil (60) (Tableau 4).

Category	Symptoms	Number of cases	Distribution of neurologic symptoms	
			Yes	No
Thinking disturbances		19	11	8
	Disturbances in thought contents	7	5	2
	Delusions	11	6	5
	Paranoia	11	8	3
Disturbances of perception	Suicidal thoughts	1	1	0
	Hallucinations	16	10	6
Disturbances of consciousness		16	10	6
		8	4	4
	Disturbances of orientation	4	3	1
Disturbances of memory	Attention deficit	5	2	3
	Derealization	1	0	1
Disturbances of cognition		8	6	2
Disturbances of mood		5	4	1
	Depression	8	4	4
Anxiety disorders	Affective/emotional instability	3	2	1
		6	3	3
	Anxiety	5	4	1
Somatic disturbances in psychiatric illness	Panic attacks	5	4	1
		1	1	0
		16	7	9
	Sleep disturbances	3	2	1
	Dreams/nightmares	1	1	0
	Lethargia	1	0	1
	Aggression/Irritability	6	2	4
	Agitation	6	4	2
	Self-mutilation	1	1	0
	Suicide attempt	3	0	3

Tableau 4: Tableau récapitulatif des différents symptômes psychiatriques associés ou non aux symptômes neurologiques (60).

5.4.3 Association avec les symptômes neurologiques

La plupart des rapports étudiés sur les manifestations psychiatriques liées à la consommation du protoxyde d'azote, mettent en avant des symptômes de la lignée psychiatrique associés à des manifestations neurologiques, hématologiques ou autres conséquences somatiques (18).

Les symptômes psychiatriques les plus fréquemment retrouvés en association avec les symptômes neurologiques sont la paranoïa, les troubles du contenu de la pensée et l'anxiété (60).

On constate que dans la majorité des cas le choix de la prise en charge thérapeutique notamment la supplémentation en vitamine B12 dépend de la présence ou de l'absence de symptômes neurologiques.

Cependant, plusieurs patients présentent des manifestations psychiatriques au premier plan sans complications somatiques, notamment neurologiques (60). Comme illustré par le cas d'un patient de 33 ans décrit dans la littérature, sans emploi et sans antécédents psychiatriques, amené aux urgences dans un contexte de troubles du comportement avec délires d'allure paranoïaques. Le patient a déclaré avoir consommé une quantité importante de protoxyde d'azote pendant les quatre dernières semaines avant son admission.

Il a présenté des éléments délirants d'allure paranoïaque au premier plan, sans hallucinations. Son examen neurologique était sans anomalies et la concentration de la vitamine B12 était dans les normes.

Il a été traité par supplémentation en Vitamine B12 avec introduction de la Quétiapine.

Une amélioration de la symptomatologie a été rapportée après deux semaines d'hospitalisation (59).

Les recherches ont mis en évidence que la carence en vitamine B12 pourrait jouer un rôle crucial dans divers troubles neuropsychiatriques, notamment la dépression, la catatonie, les délires, les hallucinations et la démence (62).

Une étude portant sur 19 patients hospitalisés en psychiatrie, dont 14 étaient végétariens et présentaient une carence en vitamine B12, a mis en évidence la présence de divers symptômes psychiatriques chez ces patients carencés en vitamine B12 sans qu'aucune autre manifestation neurologique, hématologique ou autre ne soit observée (63).

Cela est étayé par un cas clinique documenté dans la littérature concernant une patiente végétarienne traitée en psychiatrie pour un syndrome catatonique qui présente des antécédents d'un syndrome dépressif majeur avec des caractéristiques psychotiques depuis plusieurs années, traitée par antidépresseurs et neuroleptiques depuis deux ans, avec des examens biologiques et somatiques antérieurs sans aucune anomalie, mais le dosage de la vitamine B12 n'avait jamais été réalisé.

Au cours de sa prise en charge pour le syndrome catatonique, des examens ont révélé un ralentissement généralisé à l'EEG, une légère atrophie au scanner cérébral, et un faible taux de vitamine B12, sans autres anomalies neurologiques ou hématologiques. Bien qu'une amélioration clinique ait été observée après trois semaines d'hospitalisation en psychiatrie, des déficits de mémoire persistaient, ainsi que des troubles du jugement et des capacités conceptuelles, et des symptômes dépressifs. La patiente a bénéficié d'une supplémentation en vitamine B12, recevant 1 000 ug de cyanocobalamine par voie intramusculaire un jour sur deux pendant 3 jours, puis une fois par semaine pendant un mois, avec passage à la prise par voie orale par la suite. Une amélioration clinique complète a été observée au cours des 8 semaines suivantes, et aucune récurrence n'a été constatée au cours des 4 années suivantes (64).

Ces études suggèrent que les troubles psychiatriques observés dans le cas d'une carence en vitamine B12 pourraient se manifester avant l'apparition d'autres complications hématologiques ou neurologiques (60,63).

Ce lien entre les perturbations de la vitamine B12 et les manifestations psychiatriques, qui pourraient parfois devancer les manifestations somatiques, serait particulièrement intéressant et mériterait d'être pris en considération dans le contexte de la consommation chronique du protoxyde d'azote, du fait de son impact sur l'inactivation de la vitamine B12 et de la possibilité de provoquer des symptômes similaires.

5.4.4 Durée des symptômes

La plupart des rapports de la littérature suggèrent que tous ces symptômes psychiatriques sont transitoires et disparaissent à l'arrêt de la consommation et après supplémentation en vitamine B12 (65).

Nous citerons un cas clinique issu de la littérature particulièrement intéressant du point de vue de l'évolution clinique.

Il s'agit d'un jeune homme de 24 ans, ancien militaire, qui se présente initialement aux urgences accompagné par sa famille, souffrant de fourmillements, de paresthésies aux extrémités et de difficultés à marcher depuis trois jours. Cette symptomatologie survient dans un contexte de consommation chronique de protoxyde d'azote depuis deux ans. Le patient déclare avoir consommé environ 100 cartouches par jour pendant cette période, dépensant ainsi 15000 dollars de l'argent de ses parents en quelques mois.

Sa dernière prise remonte à trois jours avant son hospitalisation.

Ce jeune homme présente également des antécédents de consommation de cannabis depuis l'âge de 15 ans, mais sans consommation au cours de la dernière année, ainsi que d'alcool depuis le même âge. Il a également consommé de la cocaïne de manière occasionnelle, avec sa dernière prise il y a un mois. Aucun antécédent somatique ou psychiatrique n'est retrouvé. Sur le plan familial, on retrouve un antécédent de trouble bipolaire chez le père. L'entourage du patient rapporte une récente rupture avec son état antérieur, manifestée par une irritabilité

accrue, des épisodes d'agressivité verbale et une méfiance inhabituelle envers ses proches. Son état s'est détérioré avec l'apparition des symptômes neurologiques mentionnés, ce qui a motivé son admission en urgence.

Les examens somatiques et les bilans biologiques de routine sont normaux, à l'exception d'une anémie macrocytaire détectée au bilan sanguin initial. Un bilan biologique supplémentaire révèle une hyperhomocystéinémie et une augmentation de l'acide méthylmalonique, malgré une concentration normale de vitamine B12.

Devant la normalité de l'examen somatique, et au vu des éléments rapportés par son entourage, le patient a été hospitalisé en psychiatrie pour observation clinique .

Au cours de son hospitalisation en psychiatrie, les symptômes neurologiques se sont aggravés, nécessitant son transfert et la réalisation d'une IRM qui révèle des lésions de démyélinisation. La supplémentation en vitamine B12 a conduit à une amélioration des symptômes cliniques après quelques semaines.

Le patient est sorti avec des rendez-vous de poursuite de la prise en charge ambulatoire en neurologie, psychiatrie et addictologie.

Il a été perdu de vue depuis, et des informations obtenues auprès de sa famille ont indiqué que monsieur avait été hospitalisé dans une autre structure hospitalière dans un contexte de décompensation psychotique. Bien que les détails ne soient pas clairs, il a été rapporté qu'il avait été traité avec du RISPERIDONE et de la SERTRALINE.

Lors de sa deuxième hospitalisation, survenue après environ plus d'un an, quand le patient s'est présenté de lui même aux urgences avec une symptomatologie anxieuse accompagnée d'idées délirantes paranoïaques, les recherches de toxiques urinaires sont négatives et le bilan

biologique est strictement normal et le patient a nié toute nouvelle consommation de protoxyde d'azote, ce qui n'a pas été confirmé vu l'absence de test de dépistage.

Un traitement par RISPÉRIDONE 1 mg est instauré mais le patient a rapidement demandé sa sortie quelques jours après son admission .

Au total, le patient a été hospitalisé quatre fois sur une période de trois mois.

Sa troisième hospitalisation survient en raison de l'apparition d'idées délirantes de persécution et mégalomaniaques et d'une désorganisation de la pensée.

Compte tenu de la durée de la maladie et des symptômes préoccupants, Monsieur a été diagnostiqué schizophrène. Sa dose de RISPÉRIDONE a été augmentée à 2 mg deux fois par jour, ce qui a permis une amélioration de ses symptômes, et a été remplacée par du PALIPÉRIDONE PALMITATE injectable à action prolongée, qu'il a bien toléré.

Après sa sortie, le patient a refusé toutes les propositions de suivi, y compris le traitement psychiatrique, l'évaluation neuropsychiatrique et l'intégration dans un protocole de prise en charge d'un premier épisode psychotique. Environ un mois plus tard, il a été admis une nouvelle fois après s'être présenté aux urgences dans un contexte de crise d'angoisse avec fléchissement thymique. Il a également été mis sous ESCITALOPRAM, dont la dose a été progressivement augmentée à 15 mg par jour, a reçu son injection d'un antipsychotique à action prolongée, et ses symptômes dépressifs et anxieux se sont finalement améliorés.

Des tests neuropsychologiques ont été effectués après sa sortie, révélant des déficiences dans plusieurs domaines cognitifs, notamment la mémoire, la vitesse de traitement, l'attention et les fonctions exécutives (66).

Ce cas illustre l'exemple d'un patient développant une schizophrénie après consommation chronique de protoxyde d'azote malgré l'arrêt des consommations et la supplémentation en vitamine B12 .

La symptomatologie psychiatrique a été améliorée sous traitement neuroleptique .

Il faut noter que ce patient présente un terrain de vulnérabilité tels que la polyconsommation et les antécédents familiaux de trouble bipolaire chez le père, mais l'apparition des symptômes psychotiques vient juste après l'accentuation des consommations du protoxyde d'azote.

Ce qui suggère que la consommation du gaz pourrait augmenter le risque des troubles psychotiques ou le risque de décompenser un trouble psychotique déjà existant.

Les données actuelles restent limitées quant au lien de causalité direct entre la consommation du protoxyde d'azote et les séquelles psychiatriques chroniques.

Certains patients peuvent avoir des antécédents d'un trouble psychiatrique tels que les troubles dépressifs, les troubles de l'humeur ou les troubles psychotiques pré existants.

En effet, sur 31 cas de patients présentant des complications psychiatriques liées à la consommation chronique du protoxyde d'azote, les antécédents de troubles dépressifs ont été retrouvé dans 7/31 cas, troubles bipolaire dans 1/31 cas, les troubles anxieux et phobie sociale chez 2/31 cas. Les antécédents psychiatriques des autres patients n'ont pas été mentionnés dans ce rapport des cas (60).

En plus l'utilisation concomitante d'autres toxiques comme le cannabis et l'alcool est fréquente, ce qui complique l'attribution des symptômes psychiatriques à l'utilisation de protoxyde d'azote.

Cependant, dans la majorité des cas, la consommation croissante du gaz précède directement l'apparition des symptômes psychotiques, suggérant ainsi une corrélation potentielle entre les deux, du moins chez les individus déjà vulnérables (66).

Mitchell Keith Petersen Tym et Jacob Alexander ont décrit le cas d'une enseignante de 31 ans avec des antécédents de trouble bipolaire de l'humeur depuis dix ans qui a présenté un cinquième épisode maniaque avec des symptômes psychotiques dix jours après la naissance de son premier enfant.

Elle a été mise sous AMISULPRIDE qui avait remplacé le VALPROATE DE SODIUM dès la conception.

Le protoxyde d'azote a été proposé pour cette patiente à visée analgésique avant le travail. Quatre heures après avoir utilisé du N₂O, la patiente a signalé des hallucinations auditives, une euphorie, un sentiment de bien-être et des propos incohérents et désorganisés.

Une corrélation temporelle entre la rechute actuelle et l'exposition au protoxyde d'azote a été établie.

La patiente a rapporté des hallucinations visuelles depuis le moment de l'exposition au protoxyde d'azote jusqu'à son admission quelques semaines après l'accouchement.

Son état d'agitation à l'admission a nécessité sa contention et son anxiolyse par OLANZAPINES et BENZODIAZÉPINES.

Son traitement thymorégulateur a été réintroduit avec amélioration progressive des symptômes (67).

Ce cas de la littérature illustre une décompensation d'un trouble bipolaire par le protoxyde d'azote, mais il faut noter qu'un trouble bipolaire peut être décompensé par la grossesse, le stress péri et postnatal et les perturbations du sommeil.

Mais la corrélation temporelle étroite entre l'exposition au protoxyde d'azote et l'apparition des symptômes et la persistance des symptômes notamment les hallucinations quelques semaines après l'arrêt de l'exposition suggère l'implication du gaz dans cette décompensation (67).

5.4.5 Les facteurs influençant la chronicisation des symptômes: implication de la supplémentation en vitamine B12 et du traitement neuroleptique

Le traitement des patients consommateurs chroniques présentant des symptômes psychiatriques peut être réparti comme suit :

- Une supplémentation en vitamine B12
- Une supplémentation en vitamine B12 avec un traitement neuroleptique, thymorégulateur ou antidépresseur.
- Un traitement neuroleptique, thymorégulateur ou antidépresseur seul (60).

Une étude montre que sur 31 patients consommateurs chroniques de protoxyde d'azote présentant des symptômes psychiatriques, un traitement par vitamine B12 a été administré à 18 patients, 8 de ces patients ont eu une amélioration complète de leurs symptômes, 5 ont gardé des séquelles et 5 ont été perdus de vue.

Les 13 autres patients ont été traités sans vitamine B12, quatre ont eu une guérison complète, les 8 autres patients ont été perdus de vue (60).

Ces résultats suggèrent que la supplémentation en vitamine B12 peut être bénéfique pour certains patients présentant des symptômes psychiatriques.

Cependant, on constate que même avec une supplémentation en vitamine B12 certains patients peuvent garder des séquelles, ce qui soulève la question de l'efficacité de la vitamine B12 seule et l'intérêt d'une prise en charge psychiatrique complète pour une éventuelle administration d'un traitement neuroleptique, thymorégulateur ou antidépresseur .

Des lacunes sont toujours présentes concernant la persistance des séquelles psychiatriques à l'arrêt de la consommation de la substance psychoactive.

Comme mentionné précédemment, des cas d'améliorations de la symptomatologie peuvent être observées avec la supplémentation en vitamine B12, mais d'autres cas nécessitent une prise en charge plus approfondie, y compris une supplémentation et un traitement neuroleptique, thymorégulateur ou antidépresseur. La question de savoir pourquoi certains patients s'améliorent et d'autres non, peut être liée à plusieurs facteurs tels que le terrain de vulnérabilité préexistant notamment les antécédents psychiatriques, les polyconsommations, la durée de l'exposition au produit et l'existence d'autres causes de carences en vitamine B12 associées.

En effet, on suggère que les taux de la vitamine B12 sont fréquemment plus faibles chez les toxicomanes en raison d'une mauvaise alimentation ce qui pourrait présenter un facteur de vulnérabilité chez cette population (68).

A noter également que des symptômes psychiatriques observés pourraient être retrouvés dans les syndromes de sevrage dans les troubles liés à l'usage d'une substance psychoactive.

5.4.5 Physiopathologie des symptômes psychiatriques

La compréhension des mécanismes physiopathologiques impliqués dans les troubles psychiatriques tels que la dépression, le trouble bipolaire ou la psychose peut fournir des éclairages sur l'effet potentiel du protoxyde d'azote dans ces conditions.

Comme mentionné précédemment, la vitamine B12 a été impliquée dans plusieurs symptômes neuropsychiatriques tels que la dépression, les troubles psychotiques, la démence et la catatonie (64).

Des recherches ont établi un lien entre la perturbation du métabolisme monocarboné, conduisant à l'hyperhomocystéinémie et divers troubles neurodégénératifs et psychiatriques y

compris la maladie d'Alzheimer, les déficits intellectuels, les troubles dépressifs, bipolaires et psychotiques (69,70).

Des études ont souligné l'implication de l'hyperhomocystéinémie dans les symptômes dépressifs chez les patients présentant une hypovitaminose B9/B12 (71).

De plus, des liens ont été établis entre l'hyperhomocystéinémie et le développement de la schizophrénie et les troubles anxieux (72).

Une analyse suggère qu'il existe une prédisposition génétique au niveau du gène codant pour la Méthylène Tétrahydrofolate Réductase (MTHFR), chez les individus souffrant de schizophrénie, de troubles bipolaires et de dépression. Cette enzyme joue un rôle crucial dans la synthèse de la 5-Méthylène Tétrahydrofolate (5-MTHF) nécessaire pour la conversion de l'Homocystéine en Méthionine (73).

Le protoxyde d'azote, en raison de son action de désactivation de la vitamine B12 et de perturbation du métabolisme monocarboné, pourrait induire des symptômes psychiatriques similaires par un mécanisme similaire. Ces complications pourraient également être attribuées à l'action antagoniste du N2O sur les récepteurs NMDA (60).

En outre des études ont montré que le protoxyde d'azote stimule l'absorption de la L-arginine au niveau des terminaisons nerveuses présynaptiques où l'enzyme Oxyde Nitrique Synthase (NOS) la converti en Oxyde Nitrique (NO). Chez l'animal une activité accrue de la NOS dans tout le cerveau a été retrouvée après une exposition au N2O (74).

Des concentrations importantes de NO ont également été retrouvées chez les patients atteints d'un trouble bipolaire de l'humeur (75).

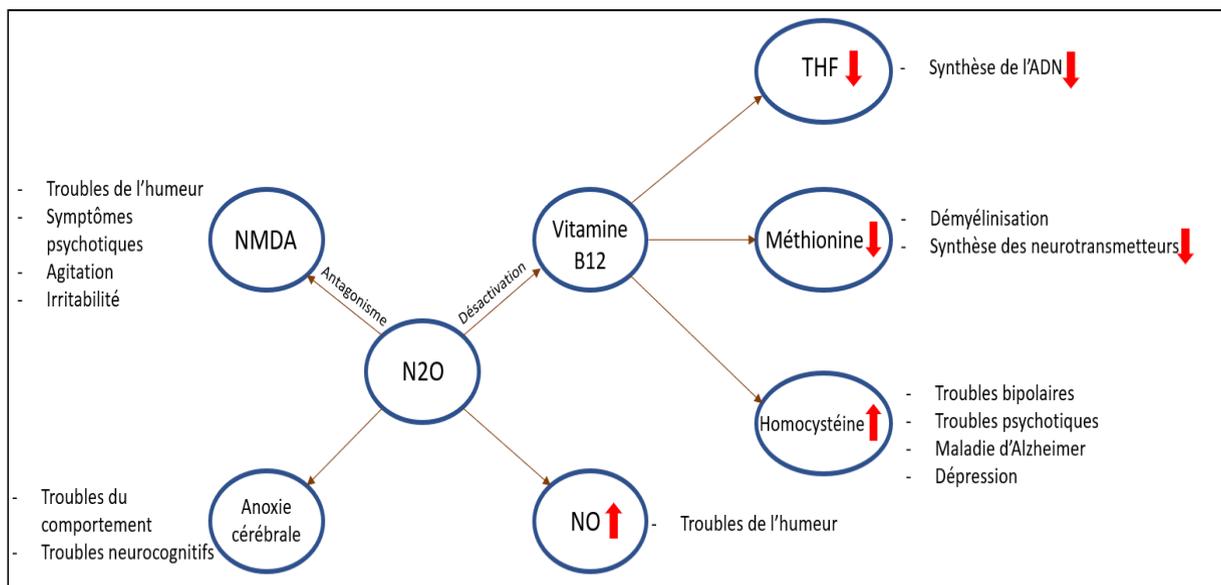
Ce qui suggère que le protoxyde d'azote pourrait précipiter un trouble bipolaire ou augmenter le risque de décompensation d'un trouble déjà existant.

Certaines recherches suggèrent que les symptômes psychiatriques provoquées par le protoxyde d'azote pourraient être expliqués par l'anoxie cérébrale qui résulte de la

méthémoglobinémie, d'une faible pression partielle en oxygène dans le sang artériel et de l'acidose (76) (Figure 11).

En revanche, des recherches récentes menées par l'unité INSERM du CHU de Tours se sont penchées sur le potentiel antidépresseur du protoxyde d'azote soulignant sa capacité à modifier rapidement les connexions cérébrales chez les patients dépressifs, et mettant en avant un effet similaire à celui de la kétamine, par son action antagoniste sur les récepteurs NMDA (77).

Malgré ces avancées, l'utilisation clinique du protoxyde d'azote demeure en cours d'évaluation et il est crucial de différencier son usage médical de son usage récréatif.



NMDA: Acide N-Méthyl-D-Aspartique, N2O: Protoxyde d'azote, NO: Oxyde Nitrique, THF: Tétrahydrofolate

Figure 11: Schéma récapitulatif des différents mécanismes impliqués dans la genèse des symptômes psychiatriques.

6. Troubles neurocognitifs associés à la consommation chronique du protoxyde d'azote

L'utilisation chronique du protoxyde d'azote peut induire des altérations neurocognitives incluant des troubles de la mémoire, de la concentration, de la vitesse de traitement, de l'attention et des fonctions exécutives (16,46,60).

Sur 13 cas cliniques étudiés dans une revue de littérature, les troubles neurocognitifs ont été retrouvés chez 6 patients (78).

Les données restent limitées quant à la durée et la réversibilité de ces séquelles, mais des cas de troubles neurocognitifs persistants ont été retrouvés (46,78).

En effet, Van Atta, a rapporté le cas d'un dentiste consommateur chronique qui déclare avoir arrêté les consommations un an avant le test et qui a présenté des déficits aux tests de mémoire verbale, visuelle et de construction avec une vitesse de traitement lente.

Son score global était bas pour le fonctionnement cognitif général pour la population de son âge (78).

La vitesse de traitement et la mémoire récente et immédiate sont les plus affectées chez les patients consommateurs chroniques du protoxyde d'azote ayant présenté des troubles neurocognitifs.

Des études menées sur des rats pendant la période néonatale ont montré qu'une inhibition anormale des récepteurs NMDA ainsi qu'une activation excessive des récepteurs GABA pendant la période de développement du rat et en fonction de la durée de la perturbation peuvent déclencher une neurodégénérescence ou une apoptose neuronale .

Ce qui pourrait expliquer les troubles neurocomportementaux retrouvés dans le syndrome d'alcoolisme foetale causé par l'exposition foetale à l'alcool qui possède des propriétés antagonistes des récepteurs NMDA et agonistes GABA (79).

Ces effets ont également été observés avec le protoxyde d'azote qui a été identifié comme pouvant provoquer une dégénérescence neuronale en cas d'exposition pendant la période de développement et peut entraîner des déficits neurocognitifs persistants (80).

En plus, il a été montré que la carence en vitamine B12 pourrait causer des troubles cognitifs pouvant aller jusqu'à la démence .

Il faut noter que les troubles neurocognitifs pourraient également être la conséquence d'une hypoxie cérébrale causée par le protoxyde d'azote.

7. Potentiel de dépendance et troubles de l'usage du protoxyde d'azote

7.1 Potentiel de dépendance

Bien que le protoxyde d'azote ne soit pas officiellement répertorié comme une substance addictogène, les centres d'addictovigilance rapportent que près de 90 % des cas signalés présentent des troubles liés à son usage, souvent caractérisés par une consommation de doses élevées voire quotidiennes (81).

Ces comportements peuvent parfois être extrêmes, avec des consommateurs atteignant jusqu'à 24 bouteilles par jour. De plus, on observe une tendance croissante à remplacer les petites cartouches par des bouteilles de plusieurs litres (81,82).

Des études ont établi que les effets renforçant du protoxyde d'azote peuvent être principalement attribués à ses propriétés antagonistes des récepteurs NMDA, qui sont similaires à celles de la kétamine (83).

En effet, les récepteurs NMDA activés par le glutamate jouent un rôle crucial dans plusieurs réseaux neuronaux, notamment ceux associés à la récompense (84).

De plus, la variabilité génétique du récepteur NMDA semble influencer la susceptibilité au développement d'une dépendance au protoxyde d'azote (85).

Des études préliminaires suggèrent même que l'administration d'antagonistes du NMDA pourrait réduire le comportement de recherche de drogue, laissant entrevoir un potentiel thérapeutique du protoxyde d'azote dans le traitement des troubles liés à l'usage de substances, y compris dans le contexte du sevrage alcoolique (86).

Cependant, le mécanisme exact de cette action reste à élucider et des recherches supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre le rôle du protoxyde d'azote dans la modulation de la dépendance à d'autres substances, ainsi que son propre potentiel de dépendance.

7.2 Trouble de l'usage du protoxyde d'azote

7.2.1 Critères DSM 5 pour le trouble lié à l'usage du protoxyde d'azote

Dans le DSM-5, le protoxyde d'azote est classé dans la catégorie "troubles de l'usage d'une substance autre (ou inconnue)", caractérisé par la présence d'au moins deux des critères du tableau 5, observées au cours d'une période de 12 mois (87).

Critère	Description
1.	<i>La substance est souvent prise en plus grande quantité ou sur une période plus prolongée que prévu.</i>
2.	<i>Il y a un désir persistant, ou des efforts infructueux pour diminuer ou contrôler l'usage de la substance.</i>
3.	<i>Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir, utiliser la substance ou récupérer de ses effets.</i>

4.	<i>Envie impérieuse (craving) ou fort désir ou besoin pressant d'utiliser la substance.</i>
5.	<i>Usage répété de la substance conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou au domicile.</i>
6.	<i>Usage continu de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, causés ou exacerbés par les effets de son utilisation.</i>
7.	<i>Des activités sociales, professionnelles ou de loisirs importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation de la substance.</i>
8.	<i>Usage répété de la substance dans des situations où cela peut être dangereux physiquement.</i>
9.	<i>L'usage de la substance est poursuivi bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par la substance.</i>
10.	<i>Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants :</i> <i>a. Besoin de quantités notablement plus fortes de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré.</i> <i>b. Effet notablement diminué en cas d'usage continu de la même quantité de substance.</i>
11.	<i>Sevrage caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :</i>

	<p><i>a. Syndrome de sevrage caractéristique de la substance.</i></p> <p><i>b. La substance (ou une substance très proche) est prise pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.</i></p>
--	--

Tableau 5: Les critères du DSM-5 pour le trouble de l’usage du protoxyde d’azote adapté à partir du DSM-5 (87).

7.2.2 Troubles de l’usage

Les complications liées à l'usage du protoxyde d'azote sont largement documentées, figurant en tête des effets secondaires rapportés dans le bulletin de l'association des centres d'addictovigilance de Décembre 2022 (88).

Ces complications englobent des troubles de l’usage avec une tendance à une consommation régulière et excessive. Une utilisation quotidienne est observée chez presque 50% des consommateurs, pouvant aller jusqu'à 24 bouteilles par jour voire 48 bouteilles par occasion (81).

La littérature révèle que les critères diagnostiques du DSM-5 pour les troubles liés à l'usage de substances sont fréquemment rencontrés chez les consommateurs chroniques de protoxyde d'azote. Ces critères incluent le développement d'une tolérance, la perte de contrôle sur la consommation, une préoccupation excessive à l'égard du produit, ainsi que des symptômes de sevrage et des difficultés à interrompre la consommation, suivis d'épisodes de rechute (89).

Les conséquences de cet usage problématique s'étendent également à une détérioration des performances dans divers aspects de la vie quotidienne, tels que le travail, l'éducation et les interactions sociales. Une étude menée auprès de 788 étudiants en médecine de l'université de Paris a révélé que près d'un quart des consommateurs remplissaient les critères diagnostiques

du DSM-5 pour les troubles liés à l'utilisation de ce gaz. Parmi ces cas, une majorité était classée comme légère à modérée, bien que des cas graves aient également été identifiés (45).

Cependant, il est important de noter que la réaction individuelle aux substances psychoactives dépend de plusieurs facteurs.

En effet, les influences socio-culturelles, ainsi que les comorbidités psychiatriques sont des éléments à considérer pour appréhender la sensibilité à ce gaz .

Une étude de suivi, mentionnée dans la littérature, a été menée sur une période de cinq mois auprès d'un échantillon de 430 patients présentant un trouble lié à l'usage du protoxyde d'azote avec une durée moyenne d'utilisation de plus de deux ans. Suite à une prise en charge hospitalière d'un mois, incluant une psychothérapie et une supplémentation en vitamine B12 dans un hôpital en Chine, des observations ont été faites quant à leur évolution. Les résultats ont révélé une augmentation progressive des taux de rechute au fil du temps, montrant qu'ils étaient de 15,8 % après un mois, 38,6 % après deux mois, 47 % après trois mois, et que plus de la moitié des patients avaient rechuté au bout de cinq mois. De plus, il a été noté que les patients présentant des symptômes dépressifs ou anxieux à leur sortie de l'hôpital présentaient un risque plus élevé de rechute (45).

8. Prise en charge

Afin d'optimiser le parcours de soin des patients, une filière protoxyde d'azote a été créée au CHU de Lille composée d'un collectif de médecins de spécialités différentes: biologie, cardiologie, neurologie et addictologie.

Ce groupe de travail a pour objectif de sensibiliser les professionnels de santé à ce phénomène problématique de santé publique, de mettre en place un protocole standardisé pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients et d'évaluer la pertinence des marqueurs biologiques et de gravité.



ET SI C'ÉTAIT UNE INTOXICATION AU PROTOXYDE D'AZOTE ?

Troubles neurosensoriels • Imagerie (sclérose combinée de la moelle) • Confusion
Signes psychiatriques • Troubles cardiovasculaires (possible thromboses)

Le mésusage du protoxyde d'azote à visée psychoactive est une pratique grandissante chez les adolescents et jeunes adultes. Ce gaz, perçu comme non dangereux, peut induire des complications neurologiques graves.

Que faire en cas de patient intoxiqué ?

Un bilan biologique diagnostique

Pour les professionnels du CHU de Lille
CIRUS : bilan de service «PROTAZOTE»

Biochimique
Fonction rénale (clairance de la créatinine)
Fonction hépatique (TGO/TGP, GGT, LDH, Bilirubine totale, PAL)

Métabolique
Dosage des Acides Aminés plasmatiques
Dosage Vit B12, B9 et B6
Dosage de l'homocystéine plasmatique*
Dosage de l'acide méthylmalonique **plasmatique**

* Pourquoi prévoir un dosage de l'homocystéine et de l'acide méthylmalonique ?
Le protoxyde d'azote agit sur l'action métabolique de la vitamine B12 et non sur sa concentration. L'homocystéine étant un marqueur fonctionnel de ce métabolisme, son dosage est donc un complément indispensable au diagnostic.

* Précautions pré-analytiques du dosage de l'homocystéine plasmatique

- Conservation réfrigérée (dans la glace) des prélèvements
- Envoi des analyses à effectuer en moins d'une heure au laboratoire
- Congélation du prélèvement après centrifugation lors d'analyses provenant d'un établissement extérieur au CHU

Une prise en charge thérapeutique immédiate

- 1 > Arrêt complet et effectif de la consommation
- 2 > Administration Vit B12
- 3 > Rééducation fonctionnelle adaptée

+ au cas par cas

- 1 > Prévention thromboembolique
- 2 > Administration Vit B6 et B9 (selon résultats bilan biologique)



Figure 12: Fiche explicative du bilan biologique et de la prise en charge diagnostique (91).

L'ANSM a également publié un document d'aide pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique d'une intoxication au protoxyde d'azote, dans le but d'aider les professionnels de santé à identifier et prendre en charge les intoxications aux protoxyde d'azote.

Usage détourné du protoxyde d'azote

Aide au diagnostic et à la prise en charge d'une intoxication

L'usage de protoxyde d'azote (sous forme de cartouches ou de bonbonnes destinées à un usage culinaire) est en forte augmentation depuis plusieurs années, en particulier chez les jeunes adultes. **Les effets recherchés sont notamment : hilarité, euphorie, désinhibition, anxiolyse, « défonce ».**

PENSEZ A L'INHALATION DE « PROTO » OU « GAZ HILARANT », CHEZ UNE PERSONNE QUI PRÉSENTE DE FAÇON INEXPLIQUÉE :	
 DES SIGNES NEUROLOGIQUES	Spécifiques d'une atteinte centrale et/ou périphérique (paresthésie, hypoesthésie, déficits sensitivo-moteurs, troubles de la marche, ataxie, etc.) Aspécifiques (céphalées, malaise, trouble cognitif, vertiges, etc.)
 DES SIGNES CARDIOVASCULAIRES	Signes thrombotiques (thromboses, embolie pulmonaire, AVC, syndrome coronaire aigu, etc.) Signes cardiaques (sensation d'oppression, de douleur thoracique, trouble du rythme cardiaque, etc.)
 DES MANIFESTATIONS PSYCHIATRIQUES	Comportementales (agitation, agressivité, etc.) Psychotiques (hallucinations visuelles/auditives, délire paranoïaque, etc.) Anxieuses (angoisse, anxiété, attaque de panique, etc.) Thymiques (tristesse, irritabilité, idées suicidaires, etc.) Cognitives (« confusion », amnésie, etc.) Troubles de la vigilance (insomnie, inversion du rythme nyctéméral, etc.)
 DES TRAUMATISMES & CHUTES	Accidents de la voie publique Brûlures (froid)

PRISE EN CHARGE



Traitement adapté à la symptomatologie
Prise en charge pluridisciplinaire, le cas échéant
Prise en charge addictologique : recherche des troubles liés à l'usage (abus, dépendance)
Arrêt définitif de la consommation de protoxyde d'azote
Nécessité d'évaluer les autres causes possibles

⇨ Pour déclarer les cas d'abus, de dépendance, ou d'usage détourné : signalement.social-sante.gouv.fr
 Si vous avez des questions sur les risques liés au protoxyde d'azote, vous pouvez contacter le **centre d'addictovigilance (CEIP-A) de votre région**.

⇨ En cas de besoin, demandez un avis toxicologique aux centres antipoison [24 h/24 h] : centres-antipoison.net

Suivez-nous sur   @ansm  ansm.sante.fr

Décembre 2022

Figure 13: Fiche d'aide de l'ANSM pour la prise en charge des intoxications au protoxyde d'azote (92).

8.1 Prise en charge diagnostique

Devant un tableau de décompensation psychiatrique, tous les patients doivent être interrogés sur la consommation du protoxyde d'azote même en l'absence de manifestation neurologique.

En cas de notion de consommation du gaz, un bilan biologique ainsi qu'une prise en charge thérapeutique doivent être mis en place.

En cas de manifestations neurologiques, une imagerie par IRM pourrait être indiquée.

8.1.1 Bilan biologique

Le dosage direct du protoxyde d'azote n'est pas réalisable dans les liquides biologiques en raison de sa cinétique complexe et des difficultés de mesure. Des marqueurs indirects sont donc nécessaires (93,94).

Selon la filière protoxyde d'azote du CHU de Lille, le bilan biologique de première intention effectué dans le cadre de la prise en charge des patients consommateurs de protoxyde d'azote doit inclure le dosage de (91):

-La vitamine B12:

Comme mentionné précédemment, le protoxyde d'azote conduit à une carence fonctionnelle de la vitamine B12, sa concentration peut donc être normale, diminuée notamment chez les patients ayant déjà des concentrations de base diminuées notamment dans le cas des maladies qui produisent une carence en vitamine B12, ou augmentée notamment chez les patients consommateurs chroniques qui s'automédiquent en vitamine B12. Son dosage manque donc de sensibilité dans le contexte d'intoxication au protoxyde d'azote, mais reste important pour évaluer le profil de base des patients et éliminer les diagnostics différentiels (93).

Des marqueurs fonctionnels de la vitamine B12 sont donc utilisés:

-L'Homocystéine plasmatique :

L'Homocystéine est considérée comme un marqueur sensible de la consommation récente de protoxyde d'azote, car son taux s'élève rapidement après l'inhalation du gaz, généralement entre deux et huit jours, et revient rapidement à des valeurs physiologiques normales après

l'arrêt de la consommation, après environ huit jours. Cependant, il est important de noter que l'homocystéine n'est pas un marqueur spécifique de la carence en vitamine B12. En effet, elle peut également augmenter en cas de déficit en vitamine B6 et B9. De plus, sa concentration plasmatique peut également être élevée dans certaines maladies telles que les maladies rénales, hépatiques, l'hypothyroïdie et d'autres maladies métaboliques. Cependant, la hausse de la concentration d'Homocystéine observée suite à la consommation de protoxyde d'azote est significativement plus marquée que celle observée dans les cas de maladies métaboliques ou de carences vitaminiques (93).

-L'acide Méthylmalonique plasmatique:

L'acide Méthylmalonique est un marqueur fonctionnel du métabolisme de la vitamine B12. Il est considéré comme plus spécifique que l'Homocystéine dans l'exploration du statut de la vitamine B12 car n'intervient pas dans le métabolisme des autres vitamines, notamment la B6 et la B9, mais il n'est pas spécifique de l'exposition au protoxyde d'azote. Sa concentration est corrélée à la gravité du tableau clinique de l'intoxication au protoxyde d'azote, mais peut augmenter en cas d'insuffisance rénale et dans certaines maladies métaboliques (93,94).

-La Méthionine plasmatique:

La diminution de l'activité de la Méthionine Synthase, peut provoquer une diminution de la production de la méthionine, acide aminé essentiel pour la formation de la myéline. Une étude a suggéré une corrélation entre la concentration de la Méthionine plasmatique et la sévérité clinique, mais n'a montré aucune carence quantitative en méthionine chez les patients consommateurs de protoxyde d'azote .

En effet, les patients présentant un tableau clinique sévère ont tendance à présenter des taux de Méthionine faibles mais qui restent dans les limites physiologiques.

Ce qui suggère que le rapport Homocystéine/Méthionine pourrait être utilisé comme biomarqueur de la sévérité clinique (93).

- **Bilan rénal:** Clairance de la Créatinine
- **Bilan hépatique:** ASAT, ALAT, Phosphatases alcalines, GGT, bilirubines totales
- **Bilan thyroïdien:** TSH
- **Numération formule sanguine:** à la recherche d'une anémie
- **Dosage vitamine B9 et B6 :** pour chercher une éventuelle carence nutritionnelle

Selon le protocole de la filière protoxyde d'azote du CHU de Lille, un bilan complet doit être refait trois semaines après l'arrêt de la consommation et la supplémentation vitaminique (91).

8.2 Prise en charge thérapeutique

La prise en charge des patients consommateurs du protoxyde d'azote est multidisciplinaire et doit commencer par un arrêt définitif de la consommation.

Une prise en charge en addictologie et en psychiatrie est primordiale afin d'accompagner le patient à arrêter les consommations pour prévenir toutes les autres complications somatiques.

Quel que soit le tableau clinique même en l'absence de signes neurologiques et même en cas de concentration normale en vitamine B12 une supplémentation doit être systématique.

Selon De Halleux et Juurlink, du département de médecine de l'université de Toronto, le traitement consiste en l'administration de 1000 ug de Vitamine B12 (Cobalamine) par voie intramusculaire tous les jours pendant une semaine, suivi de 1000 ug par jour par voie orale jusqu'à amélioration des symptômes.

La supplémentation en Méthionine à la dose de 1 g 3 fois par jour par voie orale pendant 4 à 6 semaines ou jusqu'à résolution des symptômes neurologiques (47).

Ils préconisent également d'éviter l'administration de suppléments de folate avant que les niveaux de vitamine B12 ne soient normalisés, car cela présenterait un risque de majoration des symptômes neurologiques (47,96).

Le parcours de soins est pluridisciplinaire et doit inclure toutes les spécialités selon la présentation clinique du patient.

8.3 Place de la psychiatrie dans la prise en charge

La prise en charge des patients consommateurs chroniques du protoxyde d'azote représente un défi complexe soulignant l'importance de la prise en charge psychiatrique et l'implication de l'utilisation potentielle des neuroleptiques.

Comme évoqué précédemment, la consommation prolongée de ce gaz peut engendrer divers troubles psychiatriques, allant de l'anxiété à des troubles psychotiques sévères.

Dans ce contexte, la psychiatrie vient jouer un rôle primordial en évaluant, diagnostiquant et prenant en charge ces complications psychiatriques, tout en tenant compte des antécédents psychiatriques potentiels des patients et des vulnérabilités préexistantes qui pourraient avoir incité à la consommation.

En effet, dans la littérature, plusieurs facteurs de vulnérabilité cités pourraient influencer la consommation de protoxyde d'azote.

Parmi ces facteurs, les antécédents médicaux tels que les troubles psychiatriques ont été largement documentés. De plus, des éléments socio-environnementaux pourraient également être associés à cette tendance (45).

Il est important de noter que ces facteurs de vulnérabilité sont également des facteurs de risque de rechute chez les patients déjà engagés dans un processus thérapeutique (78).

Ainsi, une approche de prise en charge globale, prenant en compte ces différents aspects médicaux et sociaux est essentielle pour une gestion efficace de la consommation de protoxyde d'azote chez les patients présentant ces facteurs de vulnérabilité.

En ce qui concerne l'utilisation des neuroleptiques, bien que l'absence d'un protocole clair puisse poser un défi, il est reconnu que ces médicaments sont efficaces pour traiter les symptômes psychotiques. Dans le contexte des patients consommateurs chroniques présentant des symptômes psychotiques, l'utilisation de neuroleptiques notamment atypiques peut s'avérer bénéfique. Cependant, cette décision demeure souvent au cas par cas et dépend de l'évaluation individuelle effectuée par le psychiatre (78).

Parmi les conséquences possibles de la consommation de protoxyde d'azote, on retrouve les idées suicidaires, ainsi que les comportements de violence, d'agitation et d'hétéro-agressivité (18,46).

Face à de telles situations, se pose la question de l'urgence en psychiatrie exigeant une intervention rapide et adaptée.

En effet, ces comportements peuvent présenter un danger immédiat pour la personne et pour son entourage.

Dans certains cas, les symptômes psychotiques induits par la consommation de protoxyde d'azote peuvent être si sévères que les patients sont incapables de donner leur consentement pour recevoir des soins. Cela soulève alors la question des soins sans consentement, qui

peuvent être nécessaires pour assurer la sécurité du patient et de son entourage selon la loi n° 2013-869 du 27 septembre 2013 relative aux soins sans consentement (97).

Les équipes médicales et psychiatriques doivent agir rapidement pour évaluer la situation, prendre des mesures appropriées pour stabiliser le patient et fournir les soins nécessaires.

Dans ces circonstances, les protocoles d'urgence en psychiatrie sont essentiels pour garantir une réponse efficace et coordonnée.

Ils définissent les procédures à suivre pour évaluer et gérer les crises psychiatriques, y compris les cas de consommation de substances. Ces protocoles incluent souvent des mesures pour assurer la sécurité du patient et de son entourage, ainsi que des directives sur la façon de procéder aux soins sans consentement lorsque cela est nécessaire.

Par exemple, le cas clinique précédemment décrit (cas clinique 2), illustre cette nécessité d'intervention rapide et coordonnée. Dans ce cas, l'hospitalisation sans consentement du patient a été associée à la nécessité d'une stabilisation des symptômes à travers l'administration concomitante d'anxiolytiques et de neuroleptiques, ainsi que l'utilisation de mesures de contention mécanique selon l'article 72 de la loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 (98).

En plus, comme précédemment abordé, le tableau clinique d'un patient consommateur chronique de protoxyde d'azote peut se présenter sous la forme d'un premier épisode psychotique. Outre les considérations sur la prise en charge urgente, les soins sans consentement et l'utilisation des neuroleptiques, il convient de souligner l'intérêt d'intégrer ces patients dans le protocole PEP 48 (Premier Épisode Psychotique, 48 heures) qui est un dispositif de coordination des professionnels des soins primaires et des soins psychiatriques

qui vise à une prise en charge dans les 48h des jeunes entre 16 et 25 ans présentant un probable premier épisode psychotique (99).

Cette intégration rapide dans le PEP 48 permet non seulement d'offrir une prise en charge précoce, mais également de répondre aux besoins urgents de ces patients tout en les préparant à un parcours de traitement plus complet et adapté.

Il convient de souligner que le rôle de la psychiatrie dans la prise en charge de ces patients ne se limite pas aux situations d'urgence. En effet, même en cas d'intoxication au protoxyde d'azote sans troubles du comportement apparents, l'intervention de la psychiatrie demeure cruciale, particulièrement grâce à la psychiatrie de liaison aux SAU, qui permet de détecter des signes subtils de détresse psychologique ou de troubles mentaux qui pourraient être exacerbés ou masqués par l'intoxication au protoxyde d'azote, et d'orienter les patients vers une prise en charge appropriée.

En effet, même en l'absence de troubles du comportement évidents, certains patients peuvent présenter des facteurs de risque ou des antécédents de troubles psychiatriques sous-jacents qui nécessitent une évaluation et une prise en charge spécialisées.

Dans ces cas, la psychiatrie de liaison peut recommander des suivis ultérieurs en ambulatoire ou des consultations spécialisées pour assurer un suivi adéquat.

En plus, une approche psychoéducative est primordiale pour les patients et leurs entourage, visant à sensibiliser sur le danger de la consommation du protoxyde d'azote ainsi que sur les conséquences psychiatriques potentielles.

Elle permet également de souligner l'importance de l'arrêt de la consommation et d'une prise en charge psychiatrique au long cours.

Ces interventions pourraient être menées grâce à une collaboration entre l'addictologie et la psychiatrie, laquelle revêt une importance capitale dans la prise en charge des patients consommateurs de protoxyde d'azote.

En effet, en associant les expertises des deux spécialités, il serait possible d'offrir au patient une évaluation complète prenant en considération à la fois les aspects liés à la dépendance au produit et les troubles psychiatriques associés, tout en facilitant l'accès à des ressources spécialisées telles que les consultations avancées en addictologie ou les hospitalisations pour sevrage.

En résumé, la collaboration entre psychiatres et addictologues est essentielle dans la prise en charge de ces patients leur permettant une évaluation complète, une prise en charge intégrée, une gestion des comorbidités, un accès à des ressources spécialisées et une prévention des rechutes.

Dans ce contexte la Formation Spécialisée Transversale (FST) d'addictologie pour les psychiatres vient jouer un rôle indéniable en renforçant les compétences nécessaires pour répondre aux besoins de ces patients.

9. Débat et controverses

Les conséquences psychiatriques liées à la consommation du protoxyde d'azote suscitent plusieurs débats sur le plan médical et législatif.

9.1 Corrélation ou causalité

L'une des principales sources de débat réside dans la nature de la relation entre la consommation de protoxyde d'azote et les symptômes psychiatriques.

Bien que les études aient démontré que le protoxyde d'azote induit des symptômes psychiatriques, l'établissement d'une relation de cause à effet demeure complexe.

En effet, la plupart des recherches actuelles sur les conséquences psychiatriques de ce gaz reposent sur des rapports de cas et des études observationnelles. Cette méthodologie restreint la capacité à établir des liens de causalité et suscite des interrogations quant à la généralisation des résultats, d'où l'intérêt de développer des protocoles d'étude plus rigoureux.

En plus dans certains cas, on a retrouvé que les patients présentent des comorbidités psychiatriques et des polyconsommations de substances psychoactives ce qui rend difficile l'incrimination du gaz seul, et laisse penser que le gaz pourraient décompenser des troubles déjà existants, ce qui soulève la question des facteurs de risque et des terrains de vulnérabilité.

En effet, bien que l'augmentation de la fréquence et de l'intensité de la consommation du gaz soit probablement associée à un risque accru de conséquences psychiatriques et de carence en vitamine B12, il est important de noter que les individus déjà déficients en vitamine B12, notamment les polyconsommateurs ou les schizophrènes encourent un risque particulièrement élevé de carence fonctionnelle en vitamine B12 et de ses complications (68).

En plus des antécédents psychiatriques peuvent être retrouvés chez ces patients consommateurs, en effet, sur 7 patients étudiés présentant un trouble lié à l'usage du protoxyde d'azote, les antécédents de troubles de l'humeur ont été retrouvés chez 6 patients et les consommations d'autres substances ont été retrouvés chez tous ces patients (100).

De plus, on suggère que les consommateurs de la kétamine avec du protoxyde d'azote peuvent être particulièrement exposés à un risque de développer un trouble psychotique. Des études ont démontré que cette combinaison augmente les dommages corticaux chez les rongeurs (80).

Au total, les antécédents psychiatriques, les polyconsommations et la variabilité des réponses individuelles au gaz compliquent l'identification de facteurs de risque spécifiques et rendent difficile l'établissement d'un lien de causalité .

9.2 Durée des symptômes

La durée des symptômes psychiatriques après l'arrêt de la consommation de protoxyde d'azote fait l'objet d'un débat.

Alors que de nombreux rapports indiquent une amélioration significative des symptômes après l'abstinence et la supplémentation en vitamine B12, des questions persistent quant à la persistance éventuelle de séquelles à long terme. Des études plus approfondies sont nécessaires pour évaluer la trajectoire à long terme des conséquences psychiatriques chez les individus ayant abusé du gaz.

9.3 Les biomarqueurs d'exposition

Les marqueurs biologiques actuellement utilisés pour identifier une consommation de protoxyde d'azote sont principalement les marqueurs indirects du métabolisme de la vitamine B12, ils sont donc peu spécifiques et reflètent peu la gravité clinique.

Contrairement à d'autres substances psychoactives, le manque de directives claires sur les protocoles de dépistage du protoxyde d'azote peut entraîner un retard dans la détection des effets indésirables liés à la consommation de ce gaz.

En effet, comme précédemment expliqué, le protoxyde d'azote présente une demi-vie courte de quelques minutes et son élimination se fait principalement par voie respiratoire. Cependant, la détection de ce gaz dans l'air chez les patients n'est pas réalisable en raison du laps de temps entre la consommation et l'admission aux urgences. De plus, les techniques de dépistage toxicologique sont limitées, notamment en raison du délai entre la consommation et

le prélèvement des échantillons. Bien qu'une fraction de protoxyde d'azote soit excrétée dans l'urine, la période de détection reste indéterminée et sa présence peut être confondue avec une infection urinaire (93).

Cela soulève la question de la nécessité d'approfondir les recherches sur les marqueurs directs de dépistage afin de mettre en place des directives standardisées et de pratique courante.

9.4 Délai et non-remboursement du dosage de l'Homocystéine en ville

En France, les frais des tests de dépistage indirects utilisés actuellement ne sont pas pris en charge par la sécurité sociale en ville, ce qui pourrait restreindre l'accès des patients à une évaluation approfondie et limiter la capacité des professionnels de santé à établir un lien entre les symptômes cliniques et la consommation du protoxyde d'azote, d'autant plus que les délais pour obtenir les résultats sont prolongées, environ 15 jours pour le dosage de l'acide Méthylmalonique (101).

9.5 Accessibilité de la prise en charge spécialisée

Les services gratuits et confidentiels de consultations offerts par les centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA), ainsi que par les maisons des adolescents et les consultations jeunes consommateurs (CJC), revêtent une importance capitale dans la détermination précoce des problèmes liés à la consommation de protoxyde d'azote et dans la proposition d'une assistance appropriée (102).

L'accessibilité à ces services de soins renforce l'aspect préventif en incitant les jeunes à rechercher de l'aide avant que leurs problèmes ne s'aggravent, contribuant ainsi à une meilleure prise en charge et à la réduction des risques associés à la consommation de ce produit (103).

Cependant les disparités dans la disponibilité des services de post-cure adaptés pour la prise en charge des patients consommateurs de protoxyde d'azote peut entraîner un manque de

ressources pour les patients et pour les professionnels de santé. Cette problématique soulève des questions sur la nécessité d'informer et de sensibiliser les services de post cure afin d'optimiser l'accueil des patients.

10. Perspectives

Les perspectives de recherche et d'intervention dans le domaine des conséquences psychiatriques liées au protoxyde d'azote ouvrent la voie à plusieurs axes de développement.

10.1 Approfondissement des recherches sur les mécanismes physiopathologiques

Une recherche approfondie sur les mécanismes physiopathologiques sous-jacents aux manifestations psychiatriques du protoxyde d'azote pourrait apporter des éclaircissements cruciaux. Comprendre les interactions entre les propriétés pharmacologiques du gaz et les réponses neurobiologiques permettrait de guider le développement d'une prise en charge ciblée.

10.2 Élaboration de protocoles de dépistage et de prise en charge standardisés

L'élaboration de protocoles standardisés pour le dépistage et la prise en charge des consommateurs de protoxyde d'azote présentant des signes psychiatriques revêt une importance capitale pour assurer une intervention précoce et un traitement efficace. La filière protoxyde d'azote au CHU de Lille a mis en place un tel protocole à l'intention des professionnels de santé, visant à optimiser la prise en charge des patients (91).

Toutefois, il est essentiel d'intégrer la dimension psychiatrique dans ces protocoles, compte tenu du rôle crucial joué par la prise en charge psychiatrique tant dans l'immédiat que dans le suivi à long terme des patients consommateurs de protoxyde d'azote, que ce soit à travers une approche psychothérapeutique ou pharmacologique.

En ce qui concerne le dépistage, l'étude BALON (Biological Alterations of Laughing gas and Outcomes in Neurology) menée par le groupe N2O du CHU de Lille et dirigée par le docteur GRZYCH Guillaume vise à identifier des marqueurs de consommation et de gravité associés à l'usage de gaz.

Par ailleurs, le projet de recherche PROTOXOMICS, mené par l'unité de recherche IMPECS de l'université de Lille a pour objectif d'identifier les facteurs omiques qui sont les facteurs étudiés à l'échelle du génome, du transcriptome et du protéome, liés à l'exposition au protoxyde d'azote.

Ce projet utilise un modèle in vitro de barrière alvéolo-capillaire pour évaluer l'impact du protoxyde d'azote sur la viabilité cellulaire, ainsi que pour identifier une empreinte métabolique spécifique signant l'exposition à ce gaz (104)

10.3 Sensibilisation et formation des professionnels de santé

La sensibilisation et la formation des professionnels de santé sur les conséquences psychiatriques du protoxyde d'azote sont indispensables. L'intégration de cette thématique dans les programmes de formation médicale et dans les campagnes de sensibilisation pourrait contribuer à une reconnaissance plus précoce des symptômes et à une prise en charge appropriée.

10.4 Législation

À partir de janvier 2024, une nouvelle législation est entrée en vigueur en France, régulant la vente du protoxyde d'azote aux particuliers. Cette législation impose des restrictions strictes sur la quantité maximale autorisée pour la vente de ce produit. Désormais, la vente aux particuliers de cartouches de protoxyde d'azote est limitée à des cartouches dont le poids

individuel ne dépasse pas 8,6 grammes. De plus, ces cartouches ne peuvent être vendues qu'au sein d'un conditionnement ne dépassant pas un total de 10 cartouches.

Cette législation précise également qu'aucun autre conditionnement de protoxyde d'azote n'est autorisé pour la vente ou la distribution aux particuliers. Ces dispositions s'appliquent à toutes les ventes réalisées sur le territoire Français, que ce soit en point de vente physique ou en ligne. Cette nouvelle réglementation vise à mieux contrôler l'accès et l'utilisation du protoxyde d'azote (105).

11. Conclusion

Après une analyse exhaustive des multiples dimensions du mésusage du protoxyde d'azote, il est indéniable que ce phénomène représente un défi complexe pour la santé publique et la pratique clinique actuelle.

En effet, la diversité des symptômes somatiques, addictologiques et psychiatriques associés à cette substance souligne la nécessité impérieuse d'une approche pluridisciplinaire dans sa prise en charge.

Plus particulièrement, la psychiatrie émerge comme un acteur central, étant donné la richesse et la variabilité des symptômes psychiatriques observés, qui peuvent nécessiter une intervention urgente ainsi qu'une prise en charge à long terme.

La question de l'âge de la population touchée met en lumière l'importance de la psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent (PEA) dans l'élaboration d'une approche adaptée, conciliant prévention, intervention d'urgence et respect des droits des jeunes consommateurs.

Dans ce contexte, bien que l'introduction d'une nouvelle législation à partir de Janvier 2024 pourrait constituer une avancée significative, il est impératif de renforcer davantage les mesures législatives (105).

En effet, la possibilité persistante d'achat en ligne et d'autres lacunes dans la réglementation soulignent l'urgence de mettre en place des restrictions plus strictes sur la vente et la distribution du protoxyde d'azote.

Parallèlement, il est primordial de multiplier les campagnes de sensibilisation, en mettant un accent particulier sur la prévention auprès des jeunes, et en intégrant la PEA dans ces initiatives.

La sensibilisation précoce et régulière, impliquant les familles et les éducateurs, joue un rôle essentiel dans la prévention du mésusage.

Quant aux perspectives dans la prise en charge et les recherches à venir, elles se dessinent selon plusieurs axes.

D'abord, une collaboration étroite entre les diverses spécialités médicales s'avère indispensable pour fournir une prise en charge intégrée.

Il est crucial de renforcer la sensibilisation et la formation des professionnels de la santé afin d'améliorer la détection précoce des symptômes et la qualité des interventions.

De plus, le développement de protocoles standardisés pour le dépistage et la prise en charge des cas de mésusage est d'une importance cruciale. En effet, ces protocoles doivent garantir une réponse uniforme et efficace aux patients non seulement dans le contexte clinique pour optimiser leur prise en charge médicale, mais aussi dans le contexte médico-légal, en tenant compte de situations telles que les accidents de la route où un test de dépistage de pratique courante peut être nécessaire.

Des recherches supplémentaires sur les mécanismes physiopathologiques sous-jacents aux symptômes psychiatriques du protoxyde d'azote sont nécessaires pour orienter le développement de traitements ciblés.

En conclusion, la lutte contre le mésusage du protoxyde d'azote nécessite une approche concertée et proactive, où la collaboration entre les différents acteurs de la santé, l'accent sur

la prévention et l'intervention précoce, ainsi que le développement continu des connaissances scientifiques, jouent un rôle déterminant.

Liste des tables

Tableau 1: Tableau récapitulatif de l'usage médical et non médical du N ₂ O.....	16
Tableau 2: Caractéristiques et évolution des consommateurs, du mode de consommation et des effets recherchés entre 2020 et 2021 tiré de l'article "Nitrous oxide:a unique official French addictovigilance national survey" (26).....	25
Tableau 3: les différents symptômes psychiatriques retrouvés dans 11 cas cliniques de la littérature (46).....	48
Tableau 4: Tableau récapitulatif des différents symptômes psychiatriques associés ou non aux symptômes neurologiques (60).....	49
Tableau 5: Les critères du DSM-5 pour le trouble de l'usage du protoxyde d'azote adapté à partir du DSM-5 (87).....	63

Liste des figures

Figure 1: Humphry Davy entrain d'administrer du protoxyde d'azote à une femme au "Royal Institution" de Londres en 1830 (4).....	13
Figure 2: "Laughing gas" G.Cruikshank, 1839 (22).....	19
Figure 3: Nombre de cas documentés dans la littérature concernant l'utilisation de protoxyde d'azote répertoriés dans la base de données PubMed entre 1978 et 2022 (18).....	22
Figure 4: Nombre de notifications liées au mésusage de protoxyde d'azote signalées au réseau français d'addictovigilance entre 2012 et 2021 (26).....	23
Figure 5: Capsule de protoxyde d'azote (32).....	27
Figure 6: Bonbonne de protoxyde d'azote (33).....	27
Figure 7: Tank jetable de protoxyde d'azote de 2 kg (34).....	28
Figure 8: Réservoirs de protoxyde d'azote de poids différents (34).....	28
Figure 9: Crackers (36).....	29
Figure 10: Influence du protoxyde d'azote (N ₂ O) sur les fonctions métaboliques associées à la vitamine B12 (47).....	37
Figure 11: Schéma récapitulatif des différents mécanismes impliqués dans la genèse des symptômes psychiatriques.....	60
Figure 12: Fiche explicative du bilan biologique et de la prise en charge diagnostique (91).....	67
Figure 13: Fiche d'aide de l'ANSM pour la prise en charge des intoxications au protoxyde d'azote (92).....	68

Références bibliographiques

1. Lew V, McKay E, Maze M. Past, present, and future of nitrous oxide. *Br Med Bull*. 2018;125(1):103-19. DOI: 10.1093/bmb/ldx050
2. Goerig M, Schulte Am Esch J. History of nitrous oxide—with special reference to its early use in Germany. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2001;15(3):313-38. DOI: 10.1053/bean.2001.0165
3. [En ligne]. *Researches, chemical and philosophical ; chiefly concerning nitrous oxide, or dephlogisticated nitrous air, and its respiration . By Humphry Davy,...* | Gallica [cité le 5 févr 2024]. Disponible: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k9816103g.texteImage>
4. The Public Domain Review [En ligne]. “O, Excellent Air Bag”: Humphry Davy and Nitrous Oxide [cité le 5 févr 2024]. Disponible: <https://publicdomainreview.org/essay/o-excellent-air-bag-humphry-davy-and-nitrous-oxide/>
5. Proposition de loi tendant à protéger les mineurs des usages dangereux du protoxyde d'azote [Internet]. 2023 Apr 03 [cité le 18 mars 2024]. Disponible sur : <https://www.senat.fr/rap/119-169/119-169.html>
6. Trompette - Le Mélange Equimolaire d'Oxygène et de Protoxyde d [Internet]. HAL Id: hal-01733320. 2018 Mar 14 [cité le 18 mars 2024]. Disponible sur : <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733320>
7. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. RAPPORT D'EXPERTISE. 2020; Disponible: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/11/16/20211116-rapport-anonymise-protoxyde-dazote-sans-annexe-donnees-2020.pdf>
8. Buhre W, Disma N, Hendrickx J, DeHert S, Hollmann MW, Huhn R, et al. European Society of Anaesthesiology Task Force on Nitrous Oxide: a narrative review of its role in clinical practice. *Br J Anaesth*. 2019;122(5):587-604. DOI: 10.1016/j.bja.2019.01.023
9. Becker DE, Rosenberg M. Nitrous Oxide and the Inhalation Anesthetics. *Anesth Prog*. 2008;55(4):124-31. DOI: 10.2344/0003-3006-55.4.124
10. [En ligne]. Protoxyde d'azote (FT 267). Généralités - Fiche toxicologique - INRS [cité le 5 févr 2024]. Disponible: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_267
11. [En ligne]. Protoxyde d'azote - scienceamusante.net [cité le 5 févr 2024]. Disponible: https://wiki.scienceamusante.net/index.php/Protoxyde_d%27azote
12. GOV.UK [En ligne]. Nitrous oxide: updated harms assessment (accessible) [cité le 5 févr 2024]. Disponible:

<https://www.gov.uk/government/publications/nitrous-oxide-updated-harms-assessment/nitrous-oxide-updated-harms-assessment-accessible>

13. [En ligne]. Oxyde nitreux | monADLM.org [cité le 9 mars 2024]. Disponible: <https://www.myadlm.org/science-and-research/toxin-library/nitrous-oxide>
14. [En ligne]. MONNERET-12074-.pdf [cité le 26 févr 2024]. Disponible: https://www.acadpharm.org/dos_public/MONNERET-12074-.PDF
15. Einarsson S, Stenqvist O, Bengtsson A, Houltz E, Bengtson JP. NITROUS OXIDE ELIMINATION AND DIFFUSION HYPOXIA DURING NORMO- AND HYPOVENTILATION. *Br J Anaesth.* 1993;71(2):189-93. DOI: 10.1093/bja/71.2.189
16. Le Guen M, Baugnon T. Protoxyde d'azote. *EMC - Anesth-Réanimation.* 2010;7(3):1-8. DOI: 10.1016/S0246-0289(10)45303-7
17. Herff H, Paal P, von Goedecke A, Lindner KH, Keller C, Wenzel V. Fatal errors in nitrous oxide delivery. *Anaesthesia.* 2007;62(12):1202-6. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2007.05193.x
18. [En ligne]. L'utilisation récréative du protoxyde d'azote — une préoccupation croissante pour l'Europe | www.emcdda.europa.eu [cité le 5 févr 2024]. Disponible: https://www.emcdda.europa.eu/publications/rapid-communication/recreational-use-nitrous-oxide-growing-concern-europe_en
19. Gillman MA, Lichtigfeld FJ. Clinical role and mechanisms of action of analgesic nitrous oxide. *Int J Neurosci.* 1998;93(1-2):55-62. DOI: 10.3109/00207459808986412
20. Mennerick S, Jevtovic-Todorovic V, Todorovic SM, Shen W, Olney JW, Zorumski CF. Effect of nitrous oxide on excitatory and inhibitory synaptic transmission in hippocampal cultures. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 1998;18(23):9716-26. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.18-23-09716.1998
21. Borloz S-V. Du « gaz de paradis des poètes anglais » au « sourire de force ». Sur les traces du gaz hilarant dans la littérature du XIXe siècle (France et Angleterre). *Acta Fabula* [En ligne]. *Acta fabula / Équipe de recherche Fabula*; 2017 [cité le 14 févr 2024]; Disponible: <https://www.fabula.org:443/colloques/document4559.php>
22. [En ligne]. Fichier : Satire ; « Gaz hilarant » d'après G. Cruikshank Wellcome M0009666.jpg - Wikipédia [cité le 26 févr 2024]. Disponible: https://en.m.wikipedia.org/wiki/File:Satire;_%27Laughing_Gas%27_after_G._Cruikshank_Wellcome_M0009666.jpg
23. [En ligne]. Drug misuse in England and Wales - Office for National Statistics [cité le 16 févr 2024]. Disponible: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/crimeandjustice/articles/drug-misuse-in-england-and-wales/yearending-june-2022>
24. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. European drug report 2022: trends and developments. [En ligne]. LU: Publications Office; 2022 [cité le 16

- févr 2024]. Disponible: <https://data.europa.eu/doi/10.2810/75644>
25. [En ligne]. Abus de drogues en Angleterre et au Pays de Galles - Office for National Statistics [cité le 16 févr 2024]. Disponible: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/crimeandjustice/articles/drugmisuseinenglandandwales/yearendingmarch2020>
 26. 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. DOI: 10.3389/fpubh.2023.1167746
 27. ANSM [En ligne]. Évènement - Comité Interface avec le réseau de toxicovigilance [cité le 16 févr 2024]. Disponible: <https://ansm.sante.fr/evenements/comite-interface-avec-le-reseau-de-toxicovigilance-9>
 28. Inquimbert C, Maitre Y, Moulis E, Gremillet V, Tramini P, Valcarcel J, et al. Recreational Nitrous Oxide Use and Associated Factors among Health Profession Students in France. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(9):5237. DOI: 10.3390/ijerph19095237
 29. [En ligne]. 18 déc 2023. Usage détourné du protoxyde d'azote : une pratique à risques [cité le 16 févr 2024]. Disponible: <https://www.hauts-de-france.ars.sante.fr/usage-detourne-du-protoxyde-dazote-une-pratique-risques>
 30. Gaz hilarant pour festivals et événements » LachgasVoordeel. [En ligne]. LachgasVoordeel [cité le 26 févr 2024].
 31. Vous commandez du protoxyde d'azote? Commandez vos cartouches de gaz hilarant et vos ballons de gaz hilarant ici! [En ligne]. LachgasVoordeel [cité le 26 févr 2024].
 32. Site officiel de la Ville du Havre – Le Havre [En ligne]. 4 août 2020. Interdiction de vente de protoxyde d'azote aux mineurs [cité le 26 févr 2024]. Disponible: <https://www.lehavre.fr/actualites/interdiction-de-vente-de-protoxyde-dazote-aux-mineurs>
 33. midilibre.fr [En ligne]. Montpellier: « 50 fois plus de gaz qu'une capsule », les bonbonnes de protoxyde d'azote version XXL en plein boom [cité le 26 févr 2024]. Disponible: <https://www.midilibre.fr/2021/09/13/une-recrudescence-inquietante-des-bonbonnes-de-protoxyde-dazote-9786111.php>
 34. 2KG Wegwerp Tank Nieuw 2022 » LachgasVoordeel. [En ligne]. LachgasVoordeel [cité le 26 févr 2024].
 35. [En ligne]. Fiche-Reperes-Protoxyde-d-azote.pdf [cité le 16 févr 2024]. Disponible: <https://addictions-france.org/datafolder/uploads/2021/02/Fiche-Reperes-Protoxyde-d-azote.pdf>
 36. Lachgas Crackers kopen? ▷ Bestel hier je Lachgas Crackers! » LachgasVoordeel. [En

ligne]. LachgasVoordeel [cité le 26 févr 2024].

37. Atkinson RM, Morozumi P, Green JD, Kramer JC. Nitrous Oxide Intoxication: Subjective Effects in Healthy Young Men. *J Psychedelic Drugs*. Taylor & Francis; 1977;9(4):317-28. DOI: 10.1080/02791072.1977.10472063
38. Piazza GG, Iskandar G, Hennessy V, Zhao H, Walsh K, McDonnell J, et al. Pharmacological modelling of dissociation and psychosis: an evaluation of the Clinician Administered Dissociative States Scale and Psychotomimetic States Inventory during nitrous oxide ('laughing gas')-induced anomalous states. *Psychopharmacology (Berl)*. 2022;239(7):2317-29. DOI: 10.1007/s00213-022-06121-9
39. Lachgasgebruik bij jongeren met een niet-westerse migratieachtergrond. [En ligne]. Trimbos-instituut [cité le 18 févr 2024].
40. Marsden P, Sharma AA, Rotella J-A. Review article: Clinical manifestations and outcomes of chronic nitrous oxide misuse: A systematic review. *Emerg Med Australas*. 2022;34(4):492-503. DOI: 10.1111/1742-6723.13997
41. Chan SA, Alfonso KP, Comer BT. Upper aerodigestive tract frostbite from inhalation of automotive nitrous oxide. *Ear Nose Throat J*. 2018;97(9):E13-4. DOI: 10.1177/014556131809700903
42. Defurne A, Duquennoy-Martinot V, Jeanne M, Pasquesoone L. Engelures Liées À L'Usage Festif De Protoxyde D'Azote. *Cas Clinique Et Revue De La Littérature. Ann Burns Fire Disasters* [En ligne]. 2021 [cité le 19 févr 2024];34(4):319-22. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8717912/>
43. Tavare AN, Li D, Hare SS, Creer DD. Pneumomediastinum and pneumorrhachis from recreational nitrous oxide inhalation: no laughing matter. *Thorax*. 2018;73(2):195-6. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-210291
44. Bäckström B, Johansson B, Eriksson A. Death from Nitrous Oxide. *J Forensic Sci*. 2015;60(6):1662-5. DOI: 10.1111/1556-4029.12879
45. [En ligne]. Forty-sixth ECDD documents [cité le 19 févr 2024]. Disponible: <https://www.who.int/groups/ecdd/46th-ecdd-documents>
46. 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. *Am J Addict*. 2016;25(5):358-69. DOI: 10.1111/ajad.12372
47. De Halleux C, Juurlink DN. Diagnostic et prise en charge des effets toxiques du protoxyde d'azote utilisé à des fins récréatives. *CMAJ Can Med Assoc J*. 2023;195(42):E1449-56. DOI: 10.1503/cmaj.230196-f
48. 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(4):551. DOI: 10.3390/jcm8040551

49. Zhang J, Xie D, Zou Y, Yu X, Ji Y, Wang C, et al. Key Characteristics of Nitrous Oxide-Induced Neurological Disorders and Differences Between Populations. *Front Neurol.* 2021;12:627183. DOI: 10.3389/fneur.2021.627183
50. Tani J, Weng H-Y, Chen H-J, Chang T-S, Sung J-Y, Lin CS-Y. Elucidating Unique Axonal Dysfunction Between Nitrous Oxide Abuse and Vitamin B12 Deficiency. *Front Neurol.* 2019;10:704. DOI: 10.3389/fneur.2019.00704
51. Yu M, Qiao Y, Li W, Fang X, Gao H, Zheng D, et al. Analysis of clinical characteristics and prognostic factors in 110 patients with nitrous oxide abuse. *Brain Behav.* 2022;12(4):e2533. DOI: 10.1002/brb3.2533
52. Lassen HCA, Henriksen E, Neukirch F, Kristensen H. TREATMENT OF TETANUS: SEVERE BONE-MARROW DEPRESSION AFTER PROLONGED NITROUS-OXIDE ANESTHESIA. *The Lancet.* 1956;267(6922):527-30. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(56\)90593-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(56)90593-1)
53. Oulkadi S, Peters B, Vliegen A-S. Thromboembolic complications of recreational nitrous oxide (ab)use: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis.* 2022;54(4):686-95. DOI: 10.1007/s11239-022-02673-x
54. Bajaj D, Agrawal A, Gupta S, Bajaj S. Recreational Nitrous Oxide Abuse Causing Ischemic Stroke in a Young Patient: A Rare Case Report. *Cureus.* 10(12):e3761. DOI: 10.7759/cureus.3761
55. Kerek R. Conséquences d'une carence en donneurs de méthyles sur le développement cérébral : implication du programme neurogénique et rôle de l'homocystéine [phdthesis en ligne]. Université de Lorraine; 2013 [cité le 19 févr 2024]. Disponible: <https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01750530>
56. Sanders RD, Weimann J, Maze M, Warner DS, Warner MA. Biologic Effects of Nitrous Oxide: A Mechanistic and Toxicologic Review. *Anesthesiology. American Society of Anesthesiologists;* 2008;109(4):707-22. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181870a17
57. Cousaert C, Heylens G, Audenaert K. Laughing gas abuse is no joke. An overview of the implications for psychiatric practice. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115(7):859-62. DOI: 10.1016/j.clineuro.2013.04.004
58. Sethi NK, Mullin P, Torgovnick J, Capasso G. Nitrous oxide "Whippit" abuse presenting with cobalamin responsive psychosis. *J Med Toxicol.* 2006;2(2):71-4. DOI: 10.1007/BF03161175
59. 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(1):56-9. DOI: 10.11919/j.issn.1002-0829.217084
60. Paulus MC, Wijnhoven AM, Maessen GC, Blankensteijn SR, van der Heyden MAG. Does vitamin B12 deficiency explain psychiatric symptoms in recreational nitrous oxide users? A narrative review. *Clin Toxicol. Taylor & Francis;* 2021;59(11):947-55. DOI:

10.1080/15563650.2021.1938107

61. [En ligne]. Kaplan + Sadock's Synopsis of Psychiatry, 11e [cité le 7 mars 2024]. Disponible: <https://cld.bz/bookdata/iNJ1y1w/basic-html/.../index.html>
62. Catalano G, Catalano MC, Rosenberg EI, Embi PJ, Embi CS. Catatonie : *une autre présentation neuropsychiatrique de carence en vitamine B 12* ? Psychosomatics. 1998;39(5):456-60. DOI: 10.1016/S0033-3182(98)71307-6
63. Jayaram N, Rao MG, Narasimha A, Raveendranathan D, Varambally S, Venkatasubramanian G, et al. Vitamin B₁₂ Levels and Psychiatric Symptomatology: A Case Series. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2013;25(2):150-2. DOI: 10.1176/appi.neuropsych.12060144
64. Berry N, Sagar R, Tripathi BM. Catatonia and other psychiatric symptoms with vitamin B₁₂ deficiency. Acta Psychiatr Scand. 2003;108(2):156-9. DOI: 10.1034/j.1600-0447.2003.00089.x
65. Zheng R, Wang Q, Li M, Liu F, Zhang Y, Zhao B, et al. Reversible Neuropsychiatric Disturbances Caused by Nitrous Oxide Toxicity: Clinical, Imaging and Electrophysiological Profiles of 21 Patients with 6–12 Months Follow-up. Neuropsychiatr Dis Treat. 2020;Volume 16:2817-25. DOI: 10.2147/NDT.S270179
66. Roberts D, Farahmand P, Wolkin A. Nitrous Oxide Inhalant Use Disorder Preceding Symptoms Concerning for Primary Psychotic Illness. Am J Addict. 2020;29(6):525-7. DOI: 10.1111/ajad.13048
67. Tym MKP, Alexander J. Nitrous Oxide Induced Manic Relapse. Aust N Z J Psychiatry. 2011;45(11):1002-1002. DOI: 10.3109/00048674.2011.580454
68. Yazici AB, Akcay Ciner O, Yazici E, Cilli AS, Dogan B, Erol A. Comparison of vitamin B12, vitamin D and folic acid blood levels in patients with schizophrenia, drug addiction and controls. J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas. 2019;65:11-6. DOI: 10.1016/j.jocn.2019.04.031
69. Douaud G, Refsum H, De Jager CA, Jacoby R, E. Nichols T, Smith SM, et al. Preventing Alzheimer's disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment. Proc Natl Acad Sci. 2013;110(23):9523-8. DOI: 10.1073/pnas.1301816110
70. Chai G, Jiang X, Ni Z, Ma Z, Xie A, Cheng X, et al. Betaine attenuates Alzheimer-like pathological changes and memory deficits induced by homocysteine. J Neurochem. 2013;124(3):388-96. DOI: 10.1111/jnc.12094
71. Bottiglieri T. Homocysteine and folate metabolism in depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2005;29(7):1103-12. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2005.06.021
72. Meier C, Harbrecht U, Liedtke R, Oldenburg J, Conrad R, Imbierowicz K, et al. Relative Hyperhomocysteinemia in Patients with Panic Disorder: A Case-Control Study. Neuropsychobiology. 2010;62(3):164-70. DOI: 10.1159/000318573

73. Jönsson EG, Larsson K, Vares M, Hansen T, Wang AG, Djurovic S, et al. Two methylenetetrahydrofolate reductase gene (MTHFR) polymorphisms, schizophrenia and bipolar disorder: An association study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2008;147B(6):976-82. DOI: 10.1002/ajmg.b.30671
74. Emmanouil DE, Quock RM. Advances in Understanding the Actions of Nitrous Oxide. *Anesth Prog.* 2007;54(1):9-18. DOI: 10.2344/0003-3006(2007)54[9:AIUTAO]2.0.CO;2
75. Andreatza AC, Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Bond DJ, Kapczinski F, Young LT, et al. Oxidative stress markers in bipolar disorder: A meta-analysis. *J Affect Disord.* 2008;111(2):135-44. DOI: 10.1016/j.jad.2008.04.013
76. Brodsky L, Zuniga J. Nitrous oxide: A psychogenic agent. *Compr Psychiatry.* 1975;16(2):185-8. DOI: 10.1016/0010-440X(75)90065-6
77. Peschard P. Université de Tours [En ligne]. Université de Tours - Du gaz hilarant pour le traitement de la dépression : est-ce vraiment sérieux ? [cité le 21 févr 2024]. Disponible: <https://www.univ-tours.fr/recherche/actualite-scientifique/du-gaz-hilarant-pour-le-traitement-de-la-depression-est-ce-vraiment-serieux>
78. Sheldon RJG, Reid M, Schon F, Poole NA. Just say N₂O – nitrous oxide misuse: essential information for psychiatrists. *BJPsych Adv.* 2020;26(2):72-81. DOI: 10.1192/bja.2019.57
79. Olney JW. New insights and new issues in developmental neurotoxicology. *Neurotoxicology.* 2002;23(6):659-68. DOI: 10.1016/S0161-813X(01)00092-4
80. Jevtovic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y, Benshoff ND, Dikranian K, Zorumski CF, et al. Early Exposure to Common Anesthetic Agents Causes Widespread Neurodegeneration in the Developing Rat Brain and Persistent Learning Deficits. *J Neurosci.* 2003;23(3):876-82. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.23-03-00876.2003
81. [En ligne]. 2023-synthese-donnees-av-proto-2021.pdf [cité le 23 févr 2024]. Disponible: <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/01/19/2023-synthese-donnees-av-proto-2021.pdf>
82. [En ligne]. Dossier_de_presse_Protoxyde_Azote.pdf [cité le 23 févr 2024]. Disponible: https://www.drogues.gouv.fr/sites/default/files/2022-09/Dossier_de_presse_Protoxyde_Azote.pdf
83. Jevtović-Todorović V, Todorović SM, Mennerick S, Powell S, Dikranian K, Benshoff N, et al. Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin. *Nat Med.* 1998;4(4):460-3. DOI: 10.1038/nm0498-460
84. Scofield MD, Heinsbroek JA, Gipson CD, Kupchik YM, Spencer S, Smith ACW, et al. Witkin JM, directeur. The Nucleus Accumbens: Mechanisms of Addiction across Drug Classes Reflect the Importance of Glutamate Homeostasis. *Pharmacol Rev.* 2016;68(3):816-71. DOI: 10.1124/pr.116.012484
85. Walsh K, Das RK, Kamboj SK. The Subjective Response to Nitrous Oxide is a Potential

- Pharmaco-Endophenotype for Alcohol Use Disorder: A Preliminary Study with Heavy Drinkers. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2016;20(4):346-50. DOI: 10.1093/ijnp/pyw063
86. Gillman MA, Lichtigfeld F, Young T. Psychotropic analgesic nitrous oxide for alcoholic withdrawal states. *Cochrane Database Syst Rev.* John Wiley & Sons, Ltd; 2007;(2). DOI: 10.1002/14651858.CD005190.pub2
 87. Crocq M-A, Guelfi J-D. *DSM-5: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux.* 5e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015.
 88. Addictovigilance [En ligne]. Bulletins - Page 2 sur 4 [cité le 19 févr 2024]. Disponible: <https://addictovigilance.fr/bulletin/>
 89. Selvaraj A, Wong KE. An unusual case of ‘laughing gas’ addiction in Singapore. *Eur Psychiatry.* 2017;41:S878. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2017.01.1772
 90. Marotta DA, Kesserwani H. Nitrous Oxide Induced Posterior Cord Myelopathy: Beware of the Methyl Folate Trap. *Cureus.* 12(7):e9319. DOI: 10.7759/cureus.9319
 91. [En ligne]. # Intoxication au protoxyde d’azote : bilan biologique [cité le 23 févr 2024]. Disponible: <https://biologiepathologie.chu-lille.fr/actualites/1165593.php>
 92. ANSM [En ligne]. 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 [cité le 23 févr 2024]. Disponible: <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>
 93. Gernez E, Lee GR, Niguet J-P, Zerimech F, Bennis A, Grzych G. Nitrous Oxide Abuse: Clinical Outcomes, Pharmacology, Pharmacokinetics, Toxicity and Impact on Metabolism. *Toxics.* 2023;11(12):962. DOI: 10.3390/toxics11120962
 94. 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.* 2023;81(3):579-82. DOI: 10.1016/j.pharma.2022.11.002
 95. 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(4):2237-45. DOI: 10.1007/s00415-023-11570-z
 96. Van Der Westhuyzen J, Fernandes-Costa F, Metz J. Cobalamin inactivation by nitrous oxide produces severe neurological impairment in fruit bats : Protection by methionine and aggravation by folates. *Life Sci.* 1982;31(18):2001-10. DOI: 10.1016/0024-3205(82)90039-X
 97. [En ligne]. LOI n° 2013-869 du 27 septembre 2013 modifiant certaines dispositions issues de la loi n° 2011-803 du 5 juillet 2011 relative aux droits et à la protection des personnes faisant l’objet de soins psychiatriques et aux modalités de leur prise en charge (1) - Légifrance [cité le 29 févr 2024]. Disponible:

<https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000027996629>

98. [En ligne]. Article 72 - LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé (1) - Légifrance [cité le 29 févr 2024]. Disponible: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000031913312
99. Etablissements Public de Santé Mentale - Agglomération Lilloise [En ligne]. Le Projet PEP 48 [cité le 13 févr 2024]. Disponible: <https://www.epsm-al.fr/article/le-projet-pep-48>
100. Chien W-H, Huang M-C, Chen L-Y. Psychiatric and Other Medical Manifestations of Nitrous Oxide Abuse: Implications From Case Series. *J Clin Psychopharmacol*. 2020;40(1):80. DOI: 10.1097/JCP.0000000000001151
101. Grych G, Kim I. L'ACIDE METHYLMALONIQUE PLASMATIQUE.
102. [En ligne]. Consultations Jeunes Consommateurs (CJC) [cité le 10 mars 2024]. Disponible: <https://addictions-france.org/dispositifs/consultations-jeunes-consommateurs-cjc/>
103. Naudon A-S. L'usage récréatif du protoxyde d'azote, une problématique d'aujourd'hui. *Actual Pharm*. 2023;62(628):49-51. DOI: 10.1016/j.actpha.2023.06.012
104. Lille U de. [En ligne]. 28 nov 2022. PROTOXOMICS [cité le 7 mars 2024]. Disponible: <https://impecs.univ-lille.fr/detail-actu/protoxomics>
105. Arrêté 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.

AUTEURE : Nom : KHALDI

Prénom : Samia

Date de soutenance : 24 avril 2024

Titre de la thèse : Approche psychiatrique du mésusage du Protoxyde d'azote : aspects cliniques, pronostiques et thérapeutiques.

Thèse - Médecine - Lille 2024

Cadre de classement : Médecine

DES + FST/option : Psychiatrie

Mots-clés : Protoxyde d'azote, usage récréatif, psychiatrie, prise en charge

Résumé :

Objectif : Le protoxyde d'azote, initialement utilisé à des fins médicales, connaît actuellement une popularité croissante dans un contexte récréatif, en particulier chez les jeunes. Malgré les nombreuses études portant sur ses conséquences somatiques, les implications psychiatriques de son usage demeurent largement sous-explorées.

Cette thèse vise à examiner en profondeur les conséquences psychiatriques aiguës et chroniques du mésusage du protoxyde de ce gaz, en soulignant l'importance d'une prise en charge pluridisciplinaire intégrant la psychiatrie, en évaluant l'impact de ces conséquences sur la pratique psychiatrique notamment en ce qui concerne le dépistage, la prise en charge et l'évaluation des patients consommateurs.

Méthode : Cette étude repose sur une revue de la littérature en se concentrant principalement sur les revues de cas cliniques, visant à explorer les effets psychiatriques du protoxyde d'azote chez les utilisateurs réguliers et occasionnels. Les données ont été recueillies à partir des bases de données médicales telles que PubMed et de revues spécialisées en psychiatrie, neurologie et biologie.

Deux cas cliniques représentatifs des patients rencontrés en stage sont également présentés pour illustrer les divers symptômes psychiatriques observés chez les utilisateurs du protoxyde d'azote.

Résultat : Les rapports de cas de la littérature ainsi que les cas cliniques présentés mettent en lumière un lien entre le mésusage du protoxyde d'azote et des manifestations psychiatriques allant de l'anxiété et les troubles de l'humeur jusqu'aux troubles psychotiques. Ces résultats suggèrent que le protoxyde d'azote pourrait accroître le risque de troubles psychiatriques ou aggraver un trouble existant.

Conclusion : Bien que cette thèse souligne une corrélation entre l'utilisation du protoxyde d'azote et les complications psychiatriques, établir un lien causal direct demeure complexe en raison de la diversité des profils des patients consommateurs, de la présence de polyconsommations et du manque de moyens de dépistage direct pour établir une relation entre les symptômes et la consommation du gaz.

Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre la nature de cette relation et guider efficacement la pratique clinique.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Olivier COTTENCIN

Asseseurs : Monsieur le Docteur Damien SCLIFFET

Monsieur le Docteur Guillaume GRZYCH

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Jean-Paul DURAND

