



# Protoxyde d'azote : rien d'hilarant !

Dr Adélaïde MULLER, Neurologue CHU BESANCON – CH DOLE

A close-up photograph of a person's hand holding a black magnifying glass. The lens of the magnifying glass is focused on the text 'CAS CLINIQUE', which is written in a white, serif font on a dark blue background. The hand is positioned on the left side of the frame, with the fingers gripping the handle of the magnifying glass. The background is a blurred, dark blue fabric, likely a lab coat. The lighting is soft, highlighting the texture of the hand and the clarity of the text through the lens.

*CAS  
CLINIQUE*

# Mme V. 19 ans

- ATCD : /
- TTT habituel : /
- MdV : étudiante
  
- Anamnèse : Venue au SAU pour installation progressive sur 3 jours d'un déficit moteur aux 4 membres + tb de l'équilibre



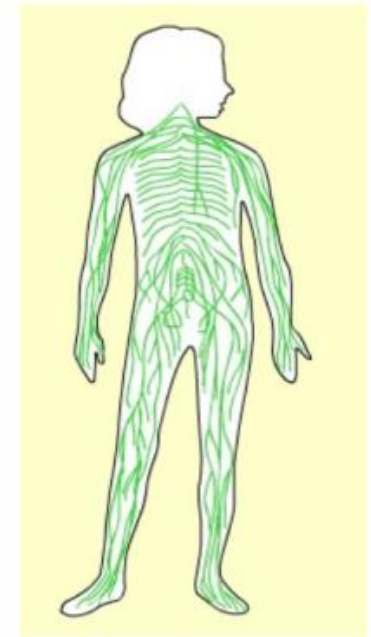
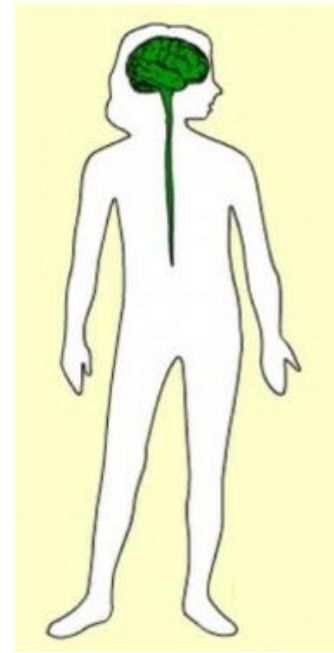
# Examen neurologique

- Ralentissement psychomoteur, épisodes confusionnels
- Sur le plan moteur :
  - MI : 1/5 flexion dorsale de chevilles, 0/5 en flexion plantaire, 4/5 en flexion de hanches, 5/5 en extension et flexion de genou/adduction/abduction de cuisses
  - MS : 3/5 sur IO/extension des doigts/opposants des pouces, 4/5 en flexion de coude et abduction d'épaules
- ROT faiblement perçus aux 4 membres, pas de signe d'irritation pyramidale
- Sur le plan sensitif : hypopallesthésie distale des MI, pas de niveau sensitif, pas de troubles vésico-sphinctériens, sensibilité thermo-algique conservée
- Signe de Lhermitte
- Ataxie proprioceptive, Romberg +



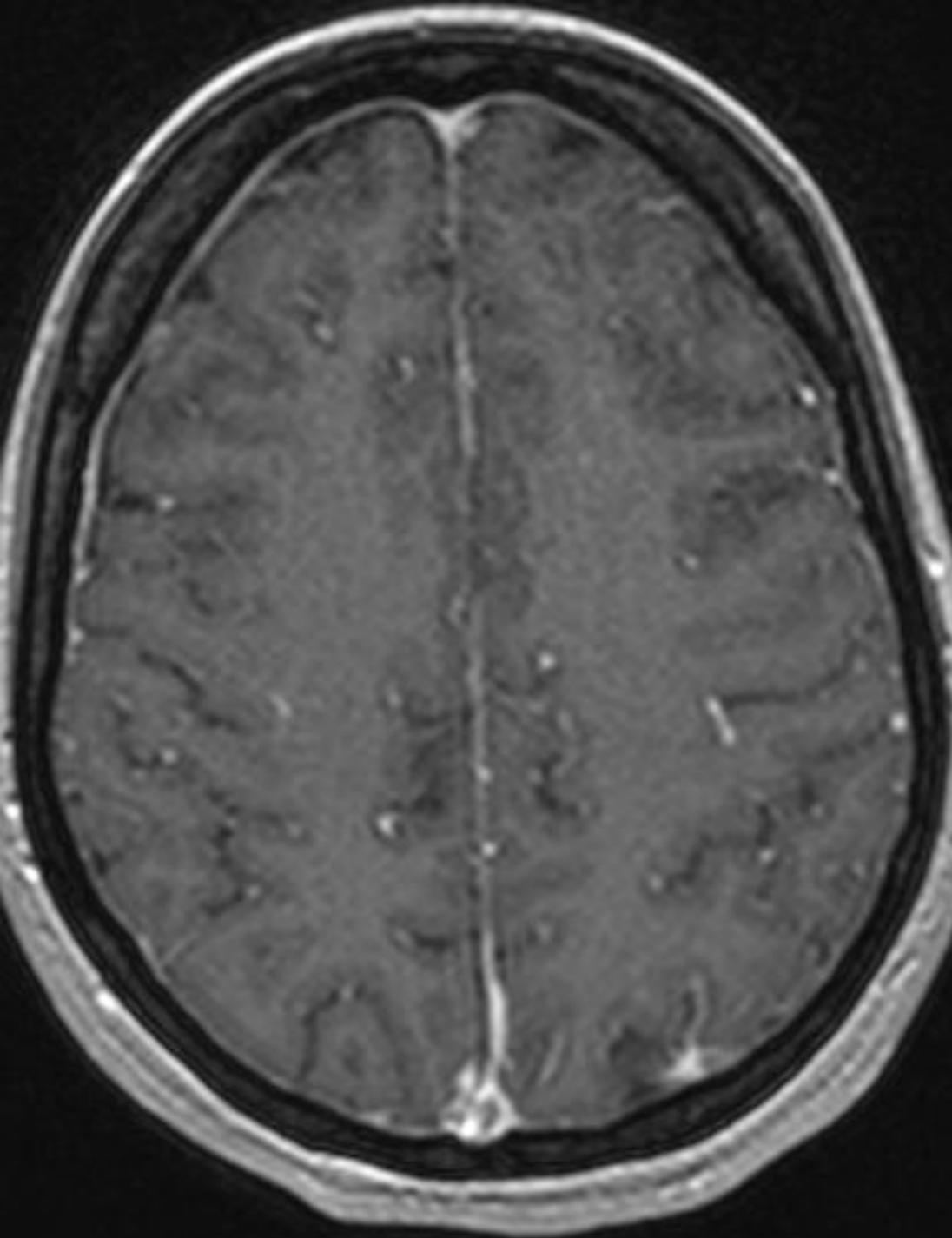
# Résumé syndromique

→ Atteinte de la sensibilité profonde et proprioceptive

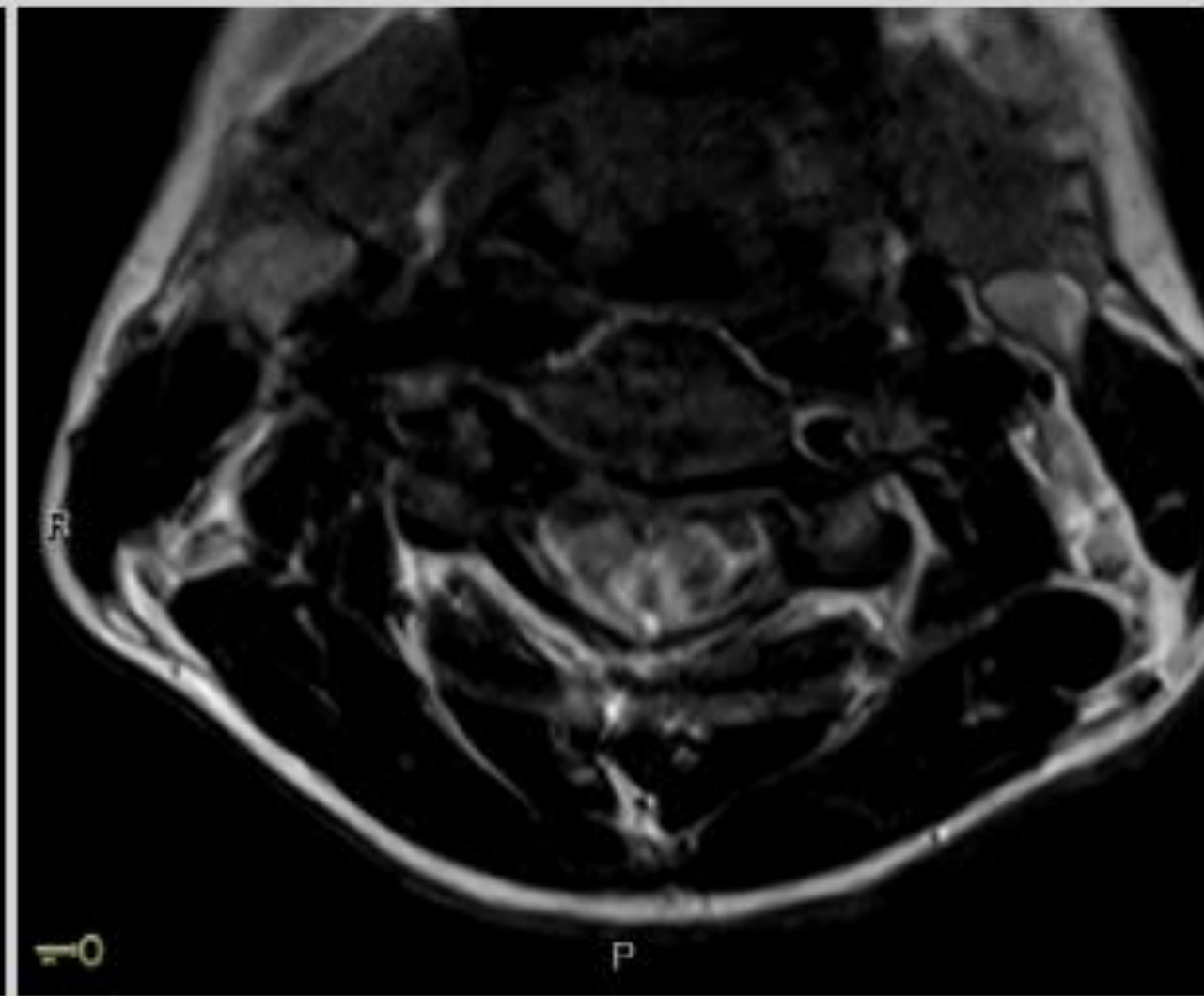
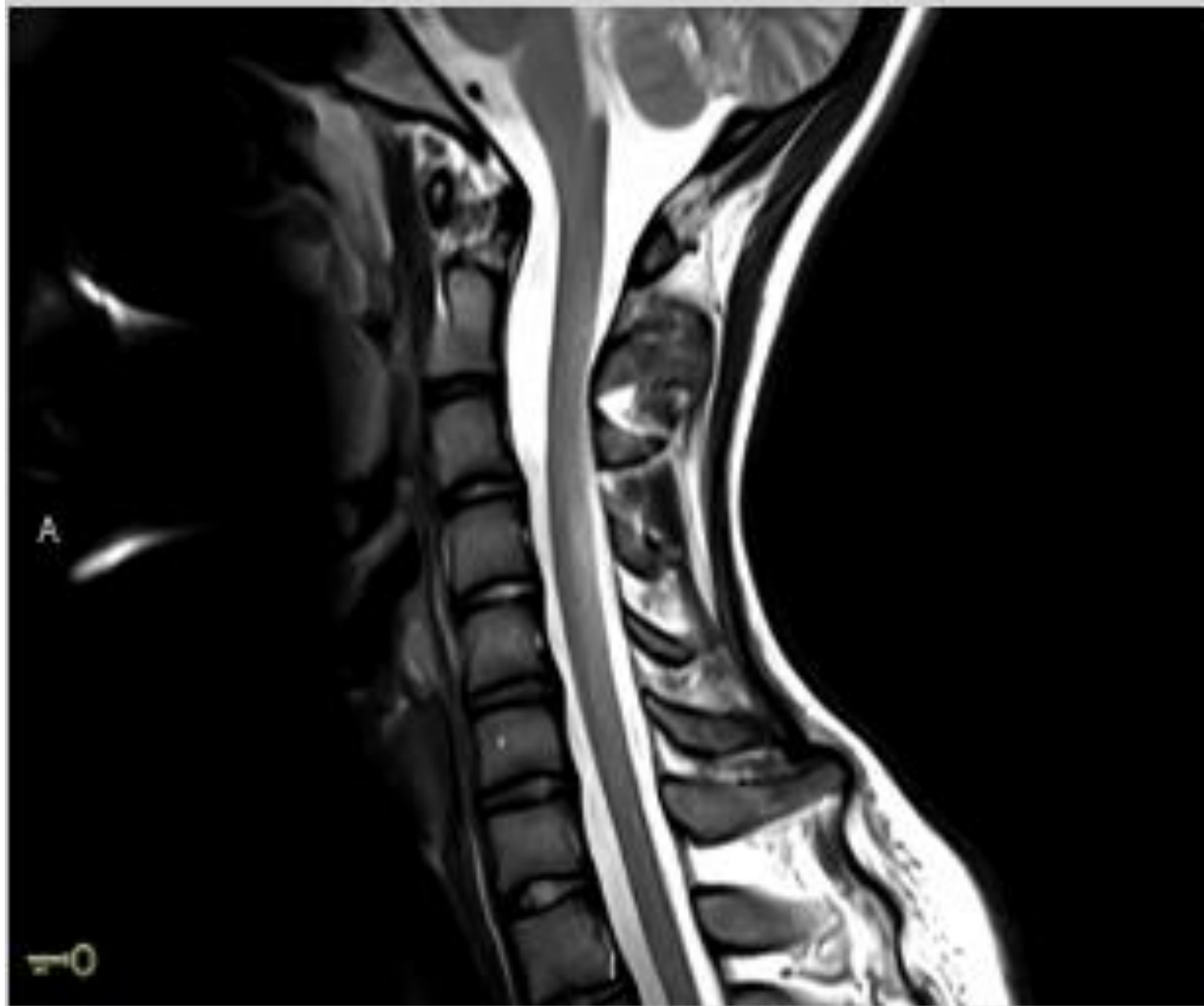


→ ROT faibles

→ Confusion et troubles mnésiques, ralentissement psychomoteur



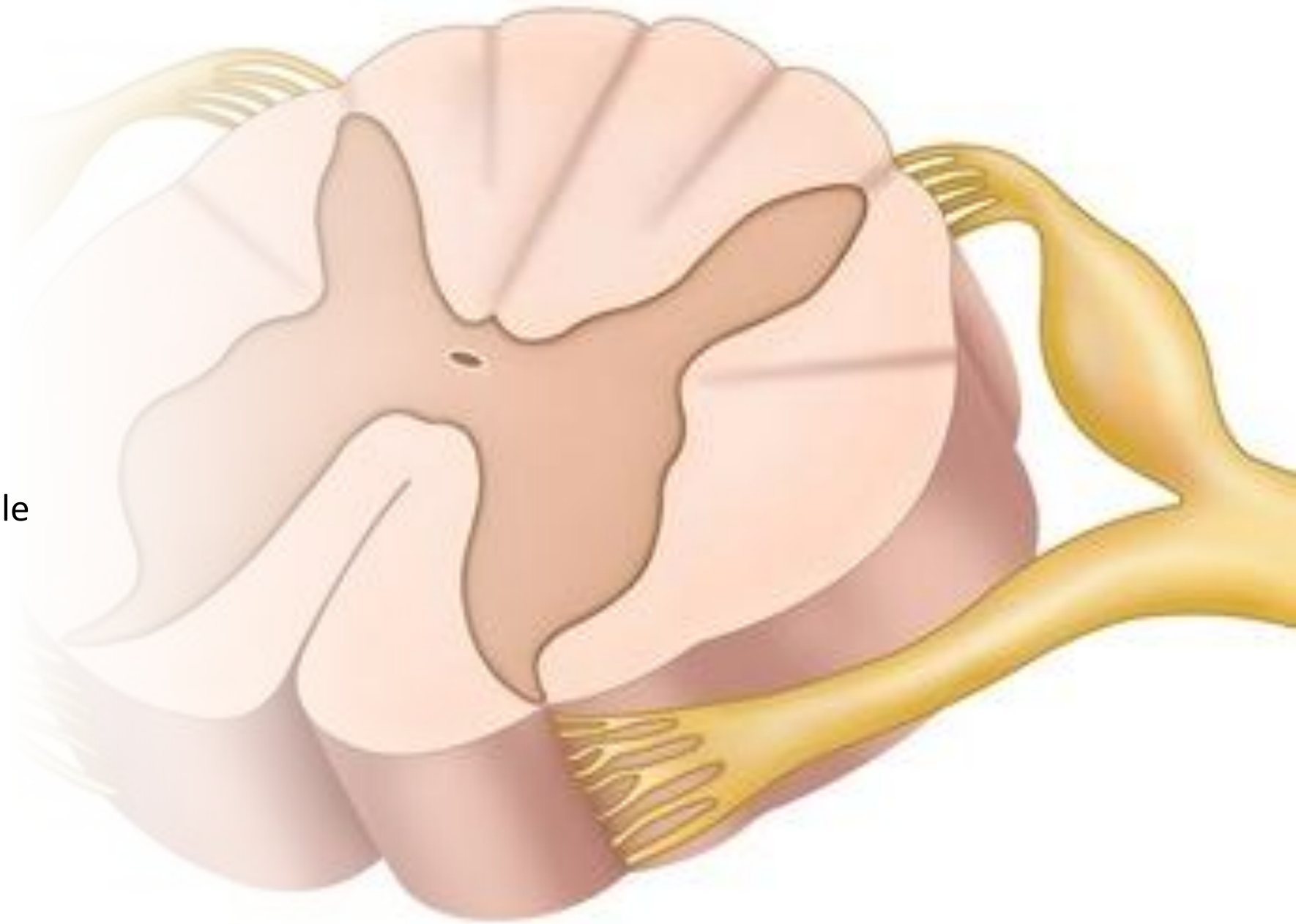
- Devant confusion et tb mnésiques → IRMc : TVC du SSS, associée à un infarctus veineux frontal supérieur gauche.



- IRM médullaire : myélite C2-C6

## DD à ce stade

- Myélite inflammatoire
- Myélite infectieuse
- Myélite toxique/carentielle



# Examens complémentaires

- Biologie : GB 3.42 G/L, Hb 11 g/dl normocytaire mais limite, Plq 198 G/L, bilan hépatique et rénal sans anomalie, CRP 4,9mg/L, bilan de coagulation sp, TSH normale

→ Hospitalisation en neurologie



# En hospitalisation

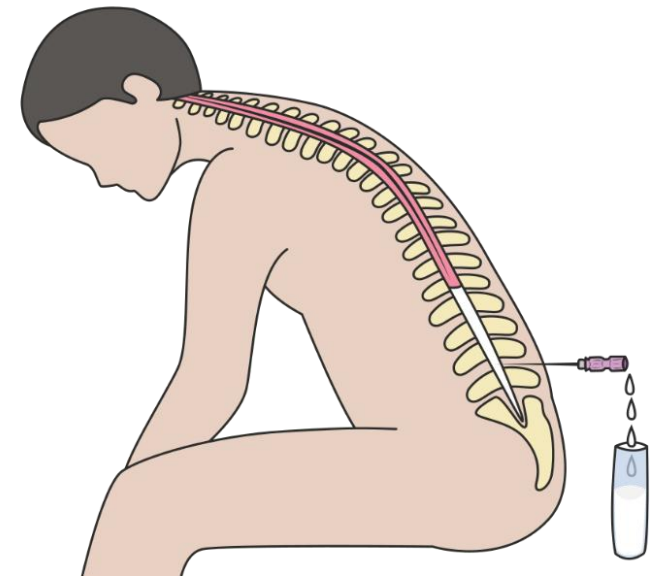
- Complément bio :

Vitamine B9-B6 N

ECA N, AAN + avec Ac antiDNA neg, ANCA neg

Sérologies VIH/VHC/VHA/VHE/HTLV/syphilis -, profil de vaccination VHB, sérologies CMV et EBV + ancienne

- PL : GR 5, GB 2, GlycoR 2,92mmol/L, protR 0,39g/L, PCR multiplex neg, pas de synthèse de bandes oligoclonales



# Que dosez-vous à ce stade ?

- Vitamine B12 : 151pmol/L  
(N 145-569pmol/L)
- **Acide méthylmalonique augmenté**  
**9 $\mu$ mol/L (N < 0,5 $\mu$ mol/L)**
- **Homocystéine augmentée ++**  
**174 $\mu$ mol/L (N = 5-15 $\mu$ mol/L)**

- ENMG : neuroP axonale SM 4 membres, à prédominance motrice, avec signes de dénervation active et chronique

### VITESSES SENSITIVES

Nerf / Sites	Lat debut ms	Amp.1-2 µV	Amp.2-3 µV	Dur. 1-3 ms	Vit. m/s	Lat. d ms	Dist. cm
<b>G RADIAL</b>							
Avant bras anti	1,3	37,9	43,9	1,2		1,3	
2	1,3	38,5	43,4	1,2	60,0	1,3	7,5
<b>D RADIAL</b>							
Avant bras anti	1,3	15,0	24,0	1,6		1,3	
2	1,3	13,7	25,1	1,5	53,3	1,3	7
<b>G SURAL</b>							
Jambe anti	2,9	2,8	3,4	1,8		2,9	
2	3,0	2,6	3,4	1,2	29,6	3,0	9
<b>D SURAL</b>							
Jambe anti	2,6	2,3	6,0	1,7		2,6	
2	2,4	2,4	3,3	1,5	31,6	2,4	7,5

### VITESSES MOTRICES

Nerf / Sites	Lat ms	Amp mV	Surf mV/ms	Vit1 m/s	Dur. ms	Dist. cm	Lat. d ms
<b>G MEDIAN</b>							
Poignet	4,29	1,0	2,8		6,15		4,29
Coude	11,98	1,1	3,5	42,9	7,44	33	7,69
<b>D MEDIAN</b>							
Poignet	4,42	1,7	5,3		5,69		4,42
Coude	10,42	1,8	6,8	43,3	7,81	26	6,00
ONDE F	29,15			51,3		96	18,73
<b>G FIBULAIRE COMMUN</b>							
Cheville	NR	NR	NR		NR		NR
Col péroné	NR	NR	NR		NR		NR
sur tibial ant	5,98	0,4	4,5		15,56		NR
<b>D FIBULAIRE COMMUN</b>							
Cheville	NR	NR	NR		NR		NR
Col péroné	NR	NR	NR		NR		NR
sur tibial ant	6,10	0,4	3,9		15,10		NR
<b>G TIBIAL</b>							
Cheville	5,67	0,1	0,2		5,98		5,67
Cx.poplité	18,48	0,0	0,3	32,8	13,06	42	12,81
sur gastroc	6,42	1,1	4,5		10,56		-12,06
<b>D TIBIAL</b>							
Cheville	5,00	0,1	0,2		9,33		5,00
Cx.poplité	22,54	0,1	0,2	23,9	15,00	42	17,54
sur gastroc	13,31	0,6	1,4		12,33		-9,23

RESUME EMG										
Muscle	Nerf	Racines	repos				PUM effort modéré			Recrutement effort maximum
			insertion	fibril	pot lents	Fasc	Amp	Dur.	Poly	
D. Tibialis anterior	TIBIAL ANT	L4-L5	non	1+	non	non	0.5à3mv	normale	normal	interm dénervé
G. Tibialis anterior	TIBIAL ANT	L4-L5	non	2+	non	non	0.5à3mv	normale	quelques	interm dénervé
D. Gastrocnemius (Medial head)	TIBIAL	S1-S2	non	3+	non	non	3à4mv	normale	normal	pas d'AV
G. Gastrocnemius (Medial head)	TIBIAL	S1-S2	non	3+	1+	non	3à4mv	normale	normal	simple infra max
G. 1er interosseux dorsal	ULNAIRE	C8-T1	non	1+	non	non	3à4mv	normale	normal	Proportionnel à l'effort
D. Flexor carpi radialis	MEDIAN	C6-C7	non	non	non	non	3à4mv	normale	normal	Proportionnel à l'effort

# Prise de toxiques

- Protoxyde d'azote de quantification difficile depuis plusieurs années mais quotidienne le mois précédant l'hospitalisation
- Cannabis régulier
- Cocaïne occasionnellement



# Au total

- Sclérose combinée de moelle sur consommation de protoxyde d'azote.
- Neuropathie axonale sensitivo-motrice carencielle
- Thrombose veineuse cérébrale du sinus sagittal supérieur associée à un infarctus veineux sur hyperhomocystéinémie



# Traitement

- Arrêt de l'exposition !!!



- Supplémentation en vitamine B12
- Anticoagulation curative pour TVC jusqu'à reperméabilisation et normalisation de l'homocystéine/vit B12
- PEC douleurs neuropathiques
- Consultation d'addictologie
- Prise en charge rééducative en SSR neurologique



# Evolution à 6 mois

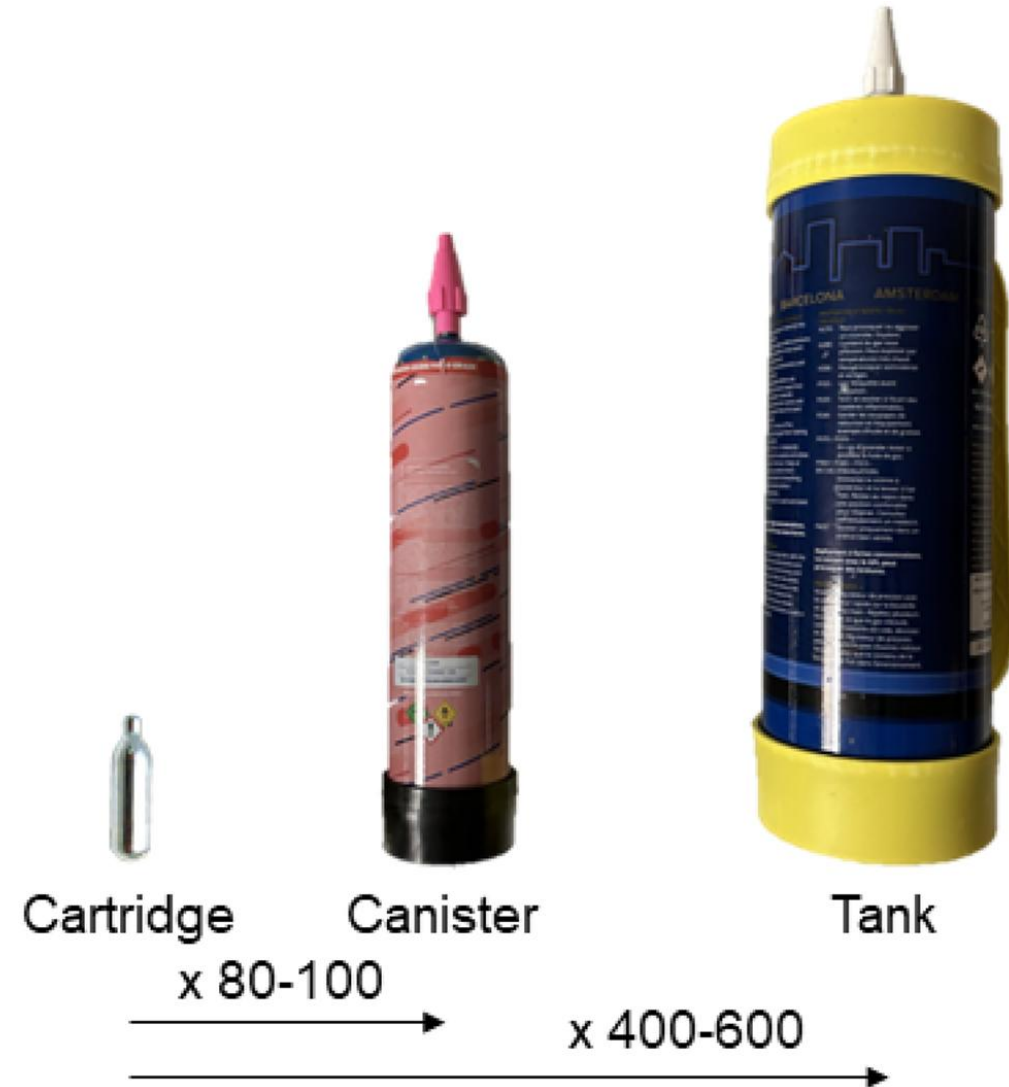
- Cliniquement : déficit des releveurs des chevilles 2/5, flexion plantaire 1/5, hypoesthésie de la plante des pieds, douleurs neuropathiques au niveau des mollets. Se déplace avec deux cannes et des releveurs dynamiques à droite et à gauche.



- ENMG : signes de réinnervation (potentiels polyphasiques)
- IRMc : régression TVC
- IRM med : Régression quasi-complète de la myélite cervicale avec persistance d'un discret hypersignal T2 focal postérieur gauche en C4-C5.

# Protoxyde d'azote

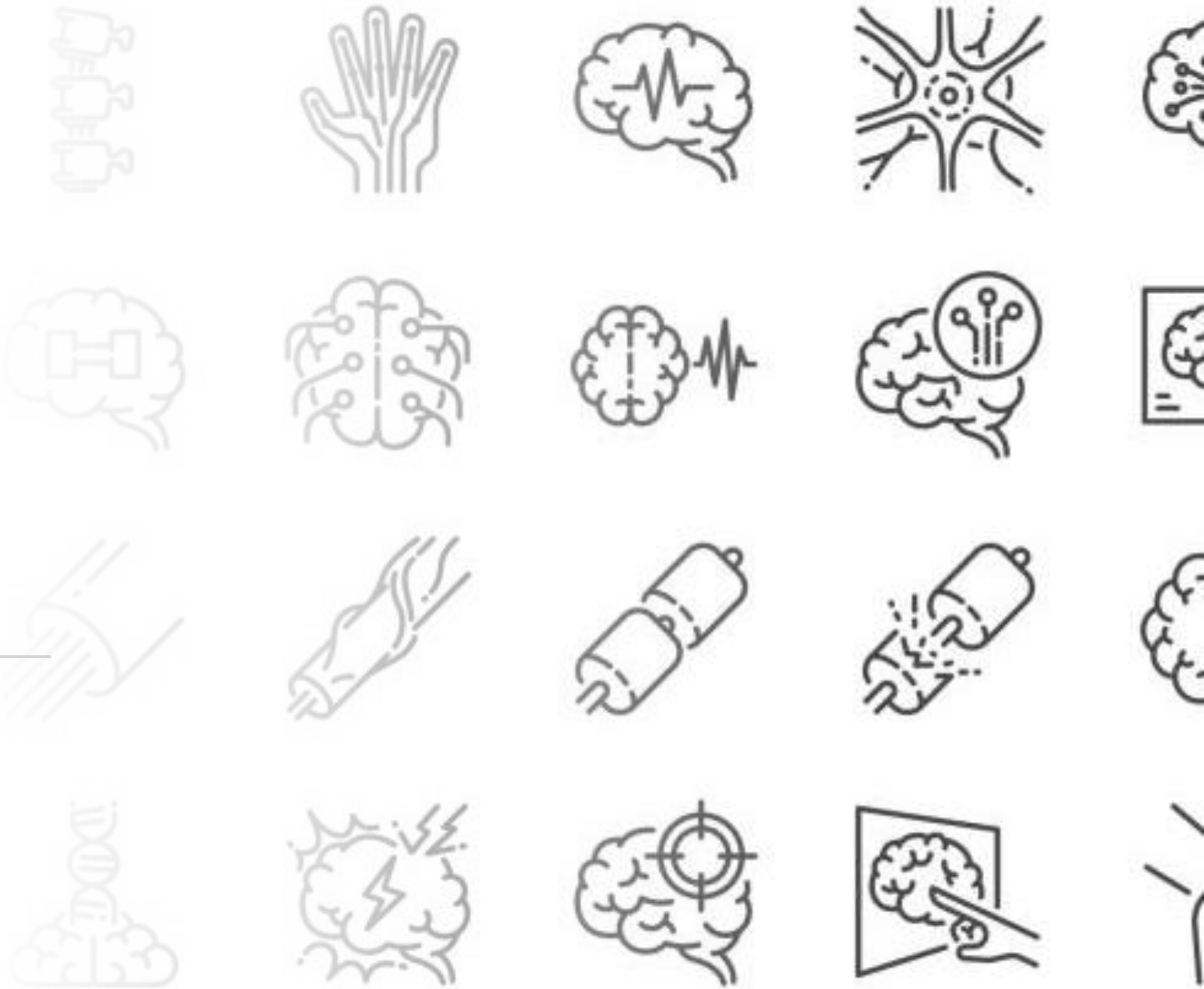
- Gaz incolore, d'odeur et de saveur légèrement sucrées
- Devenu une drogue à usage récréatif, a d'abord été utilisé à des fins thérapeutiques en 1844 en chirurgie dentaire.
- Pic d'utilisation chez les jeunes adultes (âge moyen 22,5ans), 61% hommes
- 3,2% des 18-24ans en ont consommé au cours de l'année et 14% l'ont expérimenté (chiffres 2023 de santé publique France)
- Présentation plus classique sous forme de cartouche de gaz comprimé
- Euphorie, analgésie, désinhibition, effet 2-3 minutes
- La concentration dans les tissus richement vascularisés, notamment le cerveau, est proche de la concentration inhalée
- Elimination par voie pulmonaire en quelques minutes



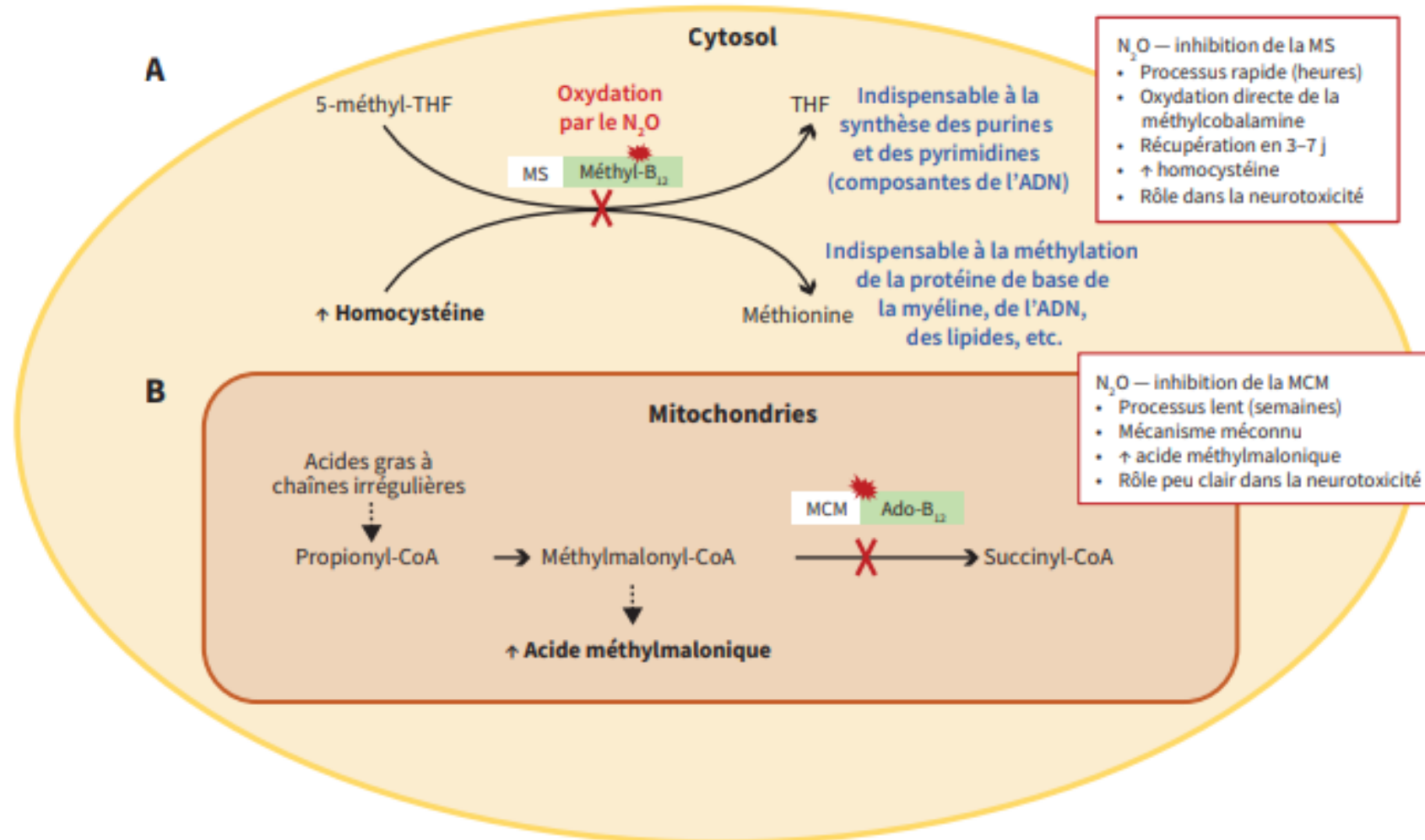


# Complications neurologiques

---



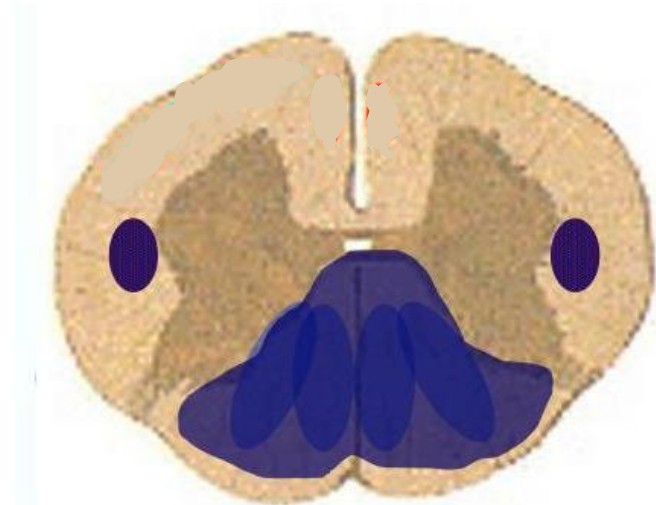
# Physiopathologie



# Clinique

- **Myélopathie**, généralement sous la forme d'une dégénérescence combinée subaiguë de la moelle épinière cervicale (possible atteinte des cordons postérieurs uniquement).

Sclérose combinée de moelle : syndrome pyramidal et syndrome sensitif profond par syndrome cordonnal postérieur (perte du sens de la position/sensation des vibrations/sensation de la discrimination, ataxie proprioceptive), signe de Lhermitte, souvent respect de la sensibilité thermo-algique).



- Neuropathie sensorimotrice périphérique
- Encéphalopathie, moins fréquente et passe plus souvent inaperçue, symptômes psychiatriques (paranoïa, hallucinations, délire...)

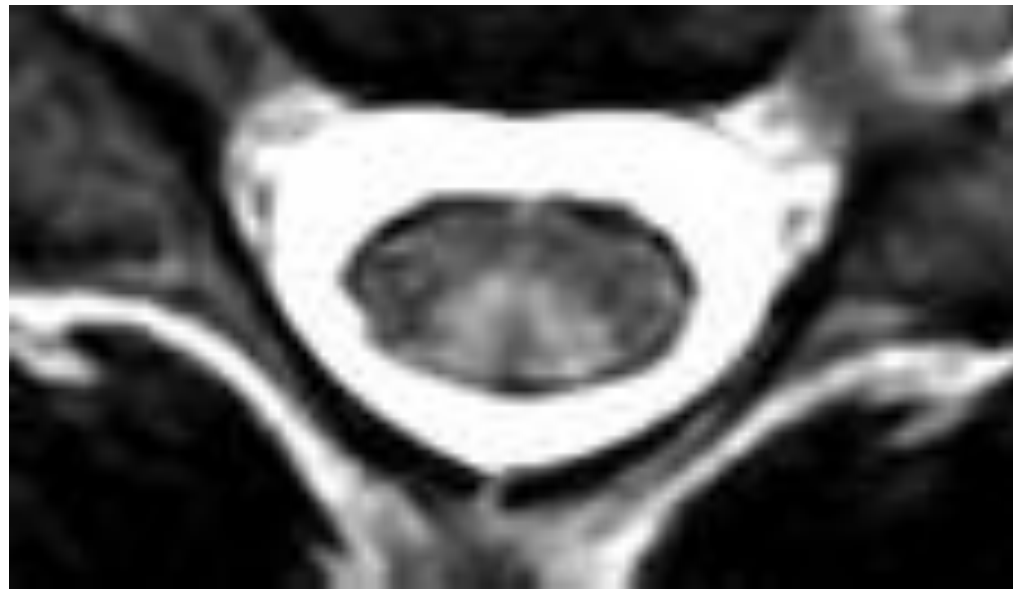
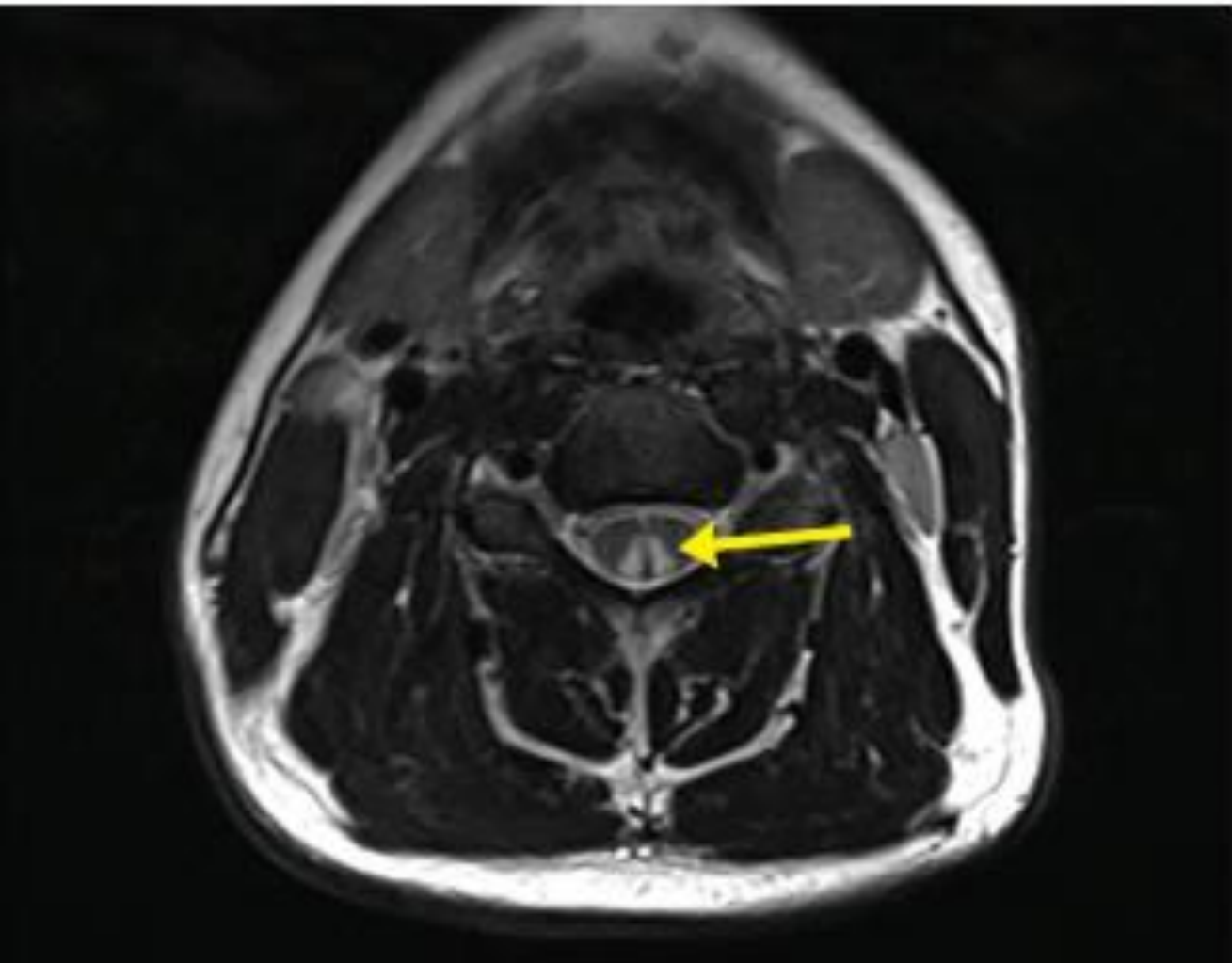
- Souvent de façon aiguë ou subaiguë après des semaines, voire des mois d'exposition au protoxyde d'azote
- Plus fréquents après de multiples expositions (durée médiane de l'utilisation 8 mois, exposition médiane de 25 cartouches/j)
- Peut dépendre du taux de vitamine B12 au départ
- Aucun seuil inférieur d'exposition sécuritaire, mais extrêmement rares après une brève utilisation



# Myélopathie vs Neuropathie périphérique

- Associées dans environ 1/3 des cas
- Paresthésies + faiblesse bilatérale + troubles de la marche
- Membres inférieurs souvent plus gravement affectés, avec atteinte isolée des membres inférieurs chez 1/3 des personnes.
- Diminution de la force et de la sensibilité, hypo- ou l'hyperréflexie, ataxie, Romberg, Lhermitte, Babinski





Signe de « V » inversé  
Cliché axial T2

Plus fréquemment en cervical bas parfois  
en thoracique

# Examens complémentaires



Vitamine B <sub>12</sub>	Taux bas (50 %–75 %) ou normal (25 %–50 %) en présence de symptômes neurologiques
Homocystéine	Accrue
Acide méthylmalonique	Accrue
IRM de la colonne vertébrale	En présence de myélopathie : hypersignaux en T <sub>2</sub> , souvent au niveau C3–C4 avec extension caudale dans les cas graves

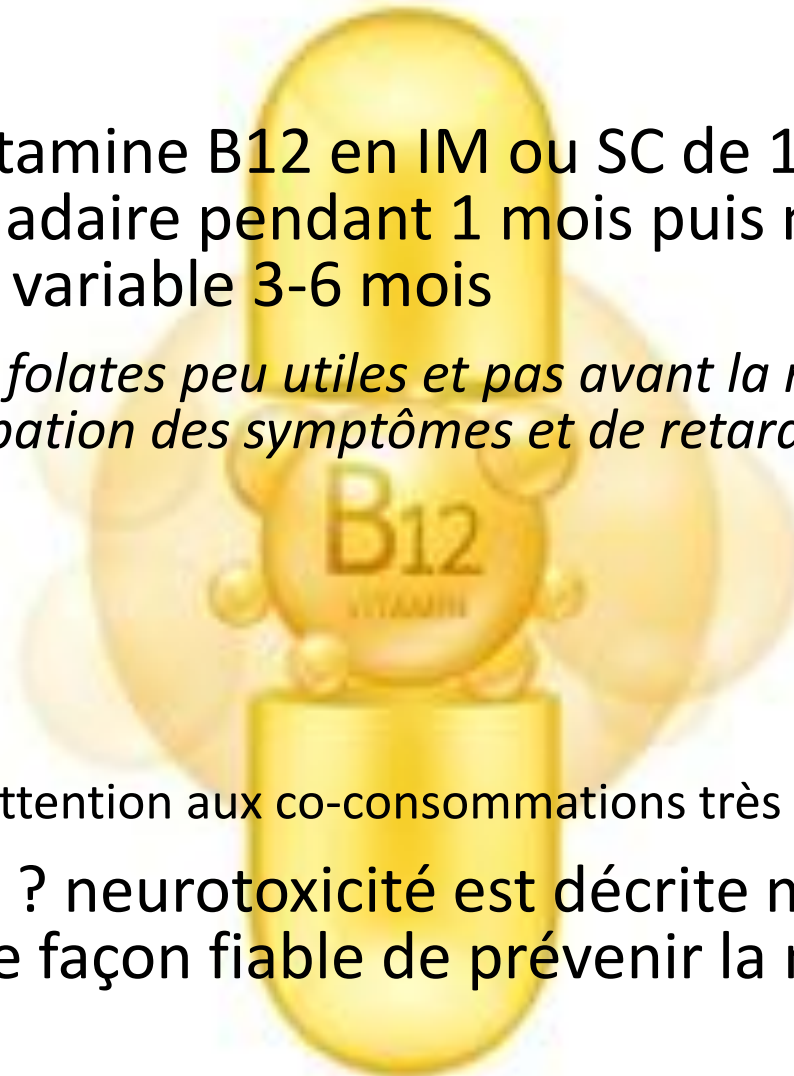
Au moins 1 des 2 entre l'homocystéine et l'acide méthylmalonique augmenté chez plus de 90% des cas. Ces marqueurs sont plus sensibles que le dosage de la vitamine B12.

Attention certains patients peuvent prendre des suppléments de vitamine B12 pour tenter de prévenir la neurotoxicité, ce qui risque de fausser les résultats du dosage des biomarqueurs et rassurer à tort, sans prévenir entièrement les complications neurologiques du protoxyde d'azote.

Examens de conduction nerveuse	Anormaux dans presque tous les cas symptomatiques <ul style="list-style-type: none"><li>• Dégénérescence axonale avec ou sans démyélinisation (fréquente)</li><li>• Démyélinisation isolée sans dégénérescence axonale (rare)</li></ul>
--------------------------------	---

# Traitement

- Arrêt de l'exposition
- Supplémentation en vitamine B12 en IM ou SC de 1000µg/jour pendant 1-2 semaines puis hebdomadaire pendant 1 mois puis mensuelle ou 2000µg PO quotidienne, durée variable 3-6 mois
- *Attention : suppléments en folates peu utiles et pas avant la normalisation de la B12 en raison d'un risque d'exacerbation des symptômes et de retard du rétablissement*
- Rééducation
- Consultation addicto (attention aux co-consommations très fréquentes)
- Vit B12 prophylactique ? neurotoxicité est décrite malgré l'utilisation de suppléments et la seule façon fiable de prévenir la morbidité est l'arrêt du protoxyde d'azote



# What's the prognosis?

---

- Variable, dans la majorité des cas au moins amélioration partielle, souvent peu d'amélioration malgré supplémentation durant le 1<sup>er</sup> mois (nécessité de poursuivre au long cours le sevrage)
- Selon les études, 30-80% gardent des séquelles neurologiques
- Moins bon si déficit moteur, poursuite de l'intoxication au N<sub>2</sub>O, niveau de B12 bas, taux haut de d'homocystéine, myélopathie extensive, durée d'évolution des troubles neurologiques

# Autres complications

- Anomalies hématologiques : anémies mégalo-bastiques chez 35 %–50 % si utilisation à long terme
- Thromboses : dérèglement de la méthionine synthase → hausse de l'homocystéine (FDR de maladie vasculaire)

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

<b>CHU</b> BESANCON Pôle PURM	<b>INTOXICATION AIGUE AU PROTOXYDE D'AZOTE</b>		U92 SAU 210 PTXX 019 Version 01 Page 1 / 2
	<b>PROTOCOLE</b>	<b>SAU</b>	

1 - **Concerné** : Médecin, internes, SAU.

## 2 - Application

Intoxication au N2O/protoxyde d'azote.

(Consommation de gaz hilarant équivalent MEOPA, 35 fois plus soluble que l'azote.

### 2.1 - Examen clinique : Interrogatoire+++

- Intoxication le plus souvent **récréative** avec addiction rapide.
- Recherche **quantité consommée et fréquence** :  
**1 cartouche = 10g de gaz**    **1 bonbonne = 500g de gaz**    **1 tank = 2kg de gaz**
- **Examen clinique complet** : recherche de **complications** :

### 2.2 - Complications à rechercher

#### AIGUES

- **Barotraumatisme** : pneumothorax.
- **Brûlures** : mains, bouche, cuisses (par expansion du gaz comprimé).
- **Manifestation psychiatrique aigue** : anxiété / troubles du comportement / amnésie.

#### CHRONIQUES

- **Myélopathie – neuropathies périphériques** : sclérose combinée de moelle avec prédominance sur déficit moteur, paresthésies associées des extrémités, troubles de la marche, faiblesse Membres inférieurs.
- **Encéphalopathie, symptômes psychiatriques.**
- **Anémie macrocytaire.**
- **Thromboses** veineuses ou artérielles.

Risques d'apparition de signes neurologiques dès la première et unique exposition si patients carencés en B12. Mais le plus souvent toxicité en lien avec la dose consommée.

### 2.3 - Biologie à réaliser au SAU :

- NFS, CRP, Vitamine B12, homocystéinémie, ionogramme, bilan rénal et hépatique, bilan de coagulation.
- Alcoolémie, toxiques urinaires et sanguins.
- TSH T4.
- Bilan de thrombophilie si thrombose associée.

Intitulé et référence du document associé : néant			
REDACTION 05/06/2025 Dr C. FAIVRE PERRET, PH SAU - SAMU - Centre 15	VERIFICATION 05/06/2025 C. CAPITILLO, Documentaliste Pôle PURM	VALIDATION 03/07/2025 Dr C. KANY, Chef de service adjoint SAU	APPROBATION 13/07/2025 Dr J. COSSUS, Chef de service SAU/SMUR - SAMU-CRRA15 - SA3
Document signé	Document signé	Document signé	Document signé
Liste de diffusion : Classeur Virtuel SAU			
Relecture ponctuelle du document - sans modification par : la			

Référence du modèle : 015 XXX 140 E901 094 - Version 4 - Rédigé par VREWARD, Ingénieur Qualité Direction Qualité le 22/03/2022

<b>CHU</b> BESANCON Pôle PURM	<b>INTOXICATION AIGUE AU PROTOXYDE D'AZOTE</b>		092 SAU 210 PTXX 019 Version 01 Page 2 / 2
	<b>PROTOCOLE</b>	<b>SAU</b>	

### 2.4 - En cas d'atteinte neurologique :

- **AVIS INTERNE DE NEUROLOGIE.**
- **IRM T2** à la recherche d'une sclérose combinée de moelle pour les atteintes périphériques.
- **Eliminer diagnostics différentiels** se on tableau clinique : (TVC, AVC, Méningite, Guillain barré, masse tumorale, encéphalite...): +- indication PL / IRM méd iliaire...

### 2.5 Prise en charge thérapeutique

#### Si décision de PEC ambulatoire :

- **Sevrage impératif complet en N2O.**
- **EMG** en externe (sur avis neuro).
- **Supplémentation en vitamine B 12** (quel que soit le résultat du dosage de B12 !)  
**Traitement d'attaque :**
  - Vit B12 1000µg IM, 1 fois par jour pendant 7 jours
  - Puis 1000µg IM 1 fois par semaine pendant 1 mois
- Rdv médecin traitant à 1 mois pour réévaluation clinique +- traitement d'entretien.
- **Consultation d'addictologie à proposer systématiquement :**
  - o Fournir carte ELSA au patient.
  - o Le médecin des urgences envoie un mail à : [addictologie-secret@chu-besancon.fr](mailto:addictologie-secret@chu-besancon.fr) (avec nom-prénom-date de naissance) et en informe le patient, qui sera recontacté par l'ELSA.

La supplémentation n'a pas montré d'efficacité en cas de persistance de la consommation NON INDIQUEE.




# Questions sans réponses

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



# Take Home Message

- Myélopathie (et neuropathie) mais pas que...
  - Dosage de B12 mais pas que... Penser aux précurseurs
  - Pas de dose inférieure sécuritaire certaine (Mais le risque augmente avec durée et quantité)
  - Syndrome cordonnal postérieur
  - Penser à l'IRM cervicale et ENMG
  - TTT = ARRET DE L'EXPOSITION + supp en B12
  - PEC globale (addicto, MPR...)
- 

# Bibliographie

- De Halleux C, Juurlink DN. Diagnostic et prise en charge des effets toxiques du protoxyde d'azote utilisé à des fins récréatives. CMAJ. 2023 Oct 30;195(42):E1449-E1456. French. doi: 10.1503/cmaj.230196-f. PMID: 37903521; PMCID: PMC10615342.
- Lucas A, Noyce AJ, Gernez E, El Khoury JM, Garcon G, Cavalier E, Antherieu S, Grzych G. Nitrous oxide abuse direct measurement for diagnosis and follow-up: update on kinetics and impact on metabolic pathways. Clin Chem Lab Med. 2024 Feb 21;62(12):2356-2372. doi: 10.1515/cclm-2023-1252. PMID: 38377044.
- Pino S, Vega E, Fragoso M, Salazar G. Nitrous Oxide as an Emerging Cause of Subacute Combined Degeneration and Polyneuropathy: A Two-Case Report. Cureus. 2024 Jun 23;16(6):e63003. doi: 10.7759/cureus.63003. PMID: 38915835; PMCID: PMC11194535.
- Pichon M, Majhadi L, Menn AM. Neurological Manifestations Induced by Nitrous Oxide Abuse: A Case Series and Review of Literature. Neurologist. 2024 Mar 1;29(2):113-119. doi: 10.1097/NRL.0000000000000531. PMID: 37839087.
- Adam LC, Grobelny A, Hahn K, Audebert HJ, Krause P, Franke C, Ruprecht K. Severe subacute combined degeneration of the spinal cord resulting from nitrous oxide (N<sub>2</sub>O) abuse: a case series. Neurol Res Pract. 2025 Feb 13;7(1):7. doi: 10.1186/s42466-024-00364-x. PMID: 39940065; PMCID: PMC11823075.
- Garakani A, Jaffe RJ, Savla D, Welch AK, Protin CA, Bryson EO, McDowell DM. Neurologic, psychiatric, and other medical manifestations of nitrous oxide abuse: A systematic review of the case literature. Am J Addict. 2016 Aug;25(5):358-69. doi: 10.1111/ajad.12372. Epub 2016 Apr 1. PMID: 27037733.

The background of the slide is a light gray gradient with a pattern of colorful question marks. The question marks are in various colors including yellow, blue, red, green, and white, and are scattered across the entire area. Some are large and prominent, while others are small and faint.

Merci de votre attention