

Intoxication au protoxyde d'azote : cas clinique et proposition d'algorithme de prise en charge

Nitrous oxide intoxication: case report and proposal of a management algorithm

KIEUSSEIAN A.¹, LAMBERT P.², MOUSSA A.¹ et GUÉRISSE F.³

¹Service des Urgences, CHU HELORA - site Kennedy, Mons

²Service des Urgences, CHIREC Braine l'Alleud

³Service des Urgences, CHU Marie Curie, Charleroi

RÉSUMÉ

Introduction : L'intoxication au protoxyde d'azote (N₂O) est un phénomène grandissant ces dernières années, surtout chez les jeunes. Son utilisation récréative est en pleine expansion due à sa facilité d'accès, sa réversibilité rapide et son accoutumance faible. Le nombre de cas graves rapportés et de complications cliniques est en augmentation, lié à un usage régulier prolongé et/ou à doses élevées.

Cas clinique : Nous rapportons le cas d'une jeune patiente sévèrement intoxiquée au N₂O et présentant des complications liées à un usage prolongé et à dose élevée. Son tableau clinique est marqué d'emblée par une encéphalopathie associée à une pancytopenie fébrile. Une embolie pulmonaire est mise en évidence. Son évolution est caractérisée par la persistance d'une confusion ainsi que par l'apparition d'une neuropathie périphérique. Malgré une supplémentation en vitamine B₁₂ dès son admission, elle garde des séquelles fonctionnelles neurologiques permanentes.

Discussion : La vitamine B₁₂ fonctionne comme coenzyme de deux importantes enzymes impliquées dans la synthèse de précurseurs jouant un rôle indispensable dans la production de nombreuses protéines de base de la myéline, de l'ADN et des lipides. Le N₂O agit comme un oxydant rendant la vitamine B₁₂ inactive, bloquant ces réactions métaboliques. Les symptômes des effets toxiques résultent tous d'un déficit en vitamine B₁₂, surtout lors d'une exposition prolongée. Une élévation du taux d'homocystéine et d'acide méthylmalonique sont des marqueurs diagnostiques et la réalisation d'une IRM cérébrale et d'une électromyographie permettent entre autres de comprendre le tableau clinique. L'arrêt de l'exposition est la pierre angulaire du traitement en parallèle de la supplémentation en vitamine B₁₂. Différentes voies d'administration et posologies sont proposées suivant la gravité des symptômes. Après analyse de la littérature, nous proposons un diagramme de prise en charge.

Conclusion : Des études cliniques restent nécessaires afin de proposer un schéma de traitement clair concernant les durées et les doses de supplémentation en vitamine B₁₂ ainsi que l'efficacité de certaines autres thérapies comme la méthionine, l'acide folique et les corticoïdes.

Rev Med Brux 2025 ; 46: 574-585

Doi : 10.30637/2025.24-043

Mots-clés : protoxyde d'azote, gaz hilarant, intoxication, vitamine B₁₂, cobalamine

ABSTRACT

Introduction: Nitrous oxide (N₂O) poisoning is a growing phenomenon in recent years, especially among young people. Its recreational use is expanding due to its ease of access, rapid reversibility and low habituation. The number of serious cases reported, and clinical complications is increasing, linked to prolonged regular use and/or high doses.

Clinical case: We report the case of a young patient severely intoxicated by N₂O and presenting complications related to prolonged use and high doses. Her clinical picture is marked from the outset by encephalopathy associated with febrile pancytopenia. A pulmonary embolism is highlighted. Its evolution is characterized by persistent confusion and the appearance of peripheral neuropathy. Despite vitamin B12 supplementation upon admission, she has permanent neurological functional sequelae.

Discussion: Vitamin B12 functions as a coenzyme of two key enzymes involved in producing precursors essentials for many many basic proteins of myelin, DNA and lipids. N₂O acts as an oxidant, rendering vitamin B12 inactive, blocking these metabolic reactions. The symptoms of toxic effects all result from vitamin B12 deficiency, especially during prolonged exposure. An increase in homocysteine and methylmalonic acid levels are diagnostic markers and brain MRI and electromyography, among other things, help to understand the clinical picture. Stopping exposure is the cornerstone of treatment in parallel with vitamin B12 supplementation. Different routes of administration and dosages are proposed depending on the severity of the symptoms. After analysis of the literature, we propose a management diagram.

Conclusion: Clinical studies are still necessary in order to propose a clear treatment plan concerning the durations and doses of vitamin B12 supplementation, as well as the effectiveness of certain other therapies such as methionine, folic acid and corticosteroids.

Rev Med Brux 2025 ; 46: 574-585

Doi : 10.30637/2025.24-043

Key words : nitrogen protoxide, oxide nitrous, intoxication, deficiency, vitamin B12

INTRODUCTION

Le protoxyde d'azote (N₂O), bien connu depuis 250 ans, est très utilisé dans le milieu médical comme gaz ayant des propriétés analgésiques et anesthésiques, ainsi que dans l'industrie comme gaz de compression sous forme de cartouches ou de bonbonnes destinées à un usage culinaire^{1,2}. Son utilisation récréative est en augmentation depuis quelques années, surtout depuis 2015, et un grand nombre de cartouches métalliques sont régulièrement retrouvées dans les espaces publics^{3,4}, ce qui est expliqué notamment par son faible coût et sa disponibilité aisée dans les commerces ou sur internet, mais aussi pour ses effets rapidement réversibles⁵⁻⁷.

L'ANSM¹, Agence nationale française de Sécurité du Médicament et Produits de Santé, publie plusieurs rapports d'enquête portant à la fois sur les cas déclarés aux centres d'addictovigilance et aux centres de toxicovigilance (antipoison) et note surtout une évolution des conséquences cliniques avec une augmentation de l'usage régulier et/ou consommation à doses élevées (dans près de 90 % des cas rapportés). On remarque une évolution de la consommation d'un usage festif vers une utilisation quotidienne ; en 2021, près de la moitié (47 %) des signalements pour lesquels l'information est disponible, mentionnent une consommation quotidienne (34 % en 2020). Le nombre de cas graves déclarés au niveau des deux types de centres a été multiplié par trois en un an entre 2020 et 2021 et les complications neurologiques

restent les plus rapportées (entre 65 et 80 % selon les centres contactés). Elle constate également de nouvelles complications cardio-vasculaires avec effets thrombotiques, les complications psychiatriques étant globalement stables en valeur absolue et les accidents liés immédiatement à l'usage dont les accidents de voie publique sont plus régulièrement associés. Elle notifie aussi un usage unique du protoxyde d'azote, sans association avec d'autres substances comme dans d'autres situations d'addiction. La moyenne d'âge des consommateurs est de 22 ans et malgré l'interdiction de vente aux mineurs, la proportion de cas rapportés chez de très jeunes usagers reste supérieure à 10 %. La consommation reste majoritairement masculine, 58 % des cas rapportés sont des hommes en 2021 contre 69 % en 2020 même si la proportion de femmes présentant des atteintes critiques a augmenté¹. Une proposition de loi a été rédigée en 2019 et depuis juin 2021, sa vente a été interdite aux mineurs dans les commerces, lieux publics et sites en ligne^{1,4} sous peine d'emprisonnement et d'amende. Des actions de prévention et d'information ont également été proposées.

En Belgique, plusieurs enquêtes⁵ en ligne concluent toutes que la consommation de protoxyde d'azote reste occasionnelle, opportuniste, expérimentale et que seule une petite proportion d'utilisateurs sont réguliers. L'enquête HBSC de 2018 relève une prévalence de 3 % d'élèves en école secondaire ayant déjà consommé du

protoxyde d'azote au moins une fois dans leur vie ce qui reste bas en comparaison au cannabis et à l'alcool (respectivement 27 % et 56 %) et qui est proche du niveau de prévalence des autres drogues illégales. Cependant, ces enquêtes comportent des biais liés à la population ciblée (usagers de drogues) et au manque de comparaison antérieure, ce qui ne permet pas d'évaluer l'augmentation de l'usage. Elles relèvent toutes que la consommation du produit semble plus répandue chez les jeunes adultes que les adolescents avec une moyenne d'âge autour de 22 ans. Aucun décès lié à la consommation de protoxyde d'azote n'a été rapporté en Belgique jusqu'en 2021 alors que certains ont été recensés en France et aux Pays-Bas et plus encore en Angleterre où le produit est populaire. Le nombre d'appel au centre antipoison belge pour intoxication au protoxyde d'azote est en augmentation exponentielle depuis 2021 et tout comme en France, depuis avril 2020, un règlement de police commun aux 19 communes bruxelloises interdit l'utilisation et la possession de cartouches sur la voie publique. Cette loi est parue dans le *Moniteur belge* en février 2021 et est entrée en vigueur en février 2022. Il apparaît que ces restrictions locales n'auront peut-être qu'un faible impact au vu de la possibilité de commande dans les pays voisins ou sur internet sous forme de gros conditionnements et du développement parallèle du marché noir. Les consommateurs sont alors déplacés vers des espaces discrets, poussés à une surconsommation et à une augmentation de risques immédiats.

Outre ses effets à court termes rapidement réversibles et ses manifestations psychoactives très recherchées (euphorie, hilarité, désinhibition, anxiolyse, sensation de plénitude et distorsion de la perception), on note des effets plus délétères qui apparaissent lors d'un usage chronique et qui peuvent conduire à de graves conséquences impliquant une hospitalisation de longue durée et d'éventuelles séquelles. Il existe des risques immédiats dès la première consommation, comme l'asphyxie par manque d'oxygène, des vertiges et/ou une perte de connaissance avec risque de chute mécanique, une brûlure par le froid du gaz expulsé, un risque de fausse déglutition en cas de perte du réflexe de toux, des symptômes cardio-respiratoires (hypotension et tachycardie) et des troubles digestifs à type nausées et vomissements. Les effets en cas de consommation régulière à intervalles rapprochées et/ou à fortes doses conduisent à des signes neurologiques traduisant une atteinte centrale et/ou périphérique, des signes vasculaires thrombotiques ou des symptômes cardiaques plus prononcés, ainsi que des manifestations psychiatriques pathologiques^{1,4-6}. Ces différentes manifestations cliniques sont à mettre en évidence pour le diagnostic d'une intoxication au protoxyde d'azote lorsque l'anamnèse n'est pas contributive et comme soutien à la prise en charge vu la nécessité d'un traitement adapté à la symptomatologie. Il en découle également le besoin éventuel d'une collaboration pluridisciplinaire.

CAS CLINIQUE

Une femme de 23 ans est amenée en ambulance, appelée par un proche après plusieurs jours sans contact ; elle a été retrouvée au domicile dans un mauvais état général tenant des propos délirants. Elle se plaint de céphalées, de photophobie et d'une dyspnée. A l'anamnèse systématique, elle ne rapporte pas de douleur thoracique ni abdominale. Aucun trouble urinaire ni du transit n'est rapporté. La famille raconte qu'elle n'a plus de contact avec la patiente depuis 5-6 jours et qu'elle serait en dépression suite à une rupture amoureuse. Elle rapporte également qu'elle consomme quotidiennement du protoxyde d'azote depuis plusieurs mois, qu'elle commande par bonbonne de 6 litres sur internet. Le seul antécédent notable est une récente hospitalisation un mois plus tôt pour une aphtose buccale sans sérologie contributive, traitée empiriquement par aciclovir pendant une semaine. La patiente n'a aucun antécédent de chirurgie bariatrique ni maladie inflammatoire malabsorptive du tube digestif.

Une pyrexie à 38.4°C est objectivée, la fréquence cardiaque est de 100 bpm, la saturation en oxygène de 100 % et la tension artérielle mesurée à 114/62 mmHg. L'examen clinique est dominé par une bradypsychie et une confusion sans altération de conscience, sans déficit ni latéralisation. Aucun signe méningé n'est rapporté. La force musculaire des 4 membres est cotée à 5/5 selon l'échelle du *Medical Research Council of the United Kingdom*. La patiente est eupnéique à l'air ambiant, semble déshydratée avec une hygiène déplorable. Les deux genoux sont chauds, rouges et douloureux avec présence de plaies non compliquées bilatéralement. Une plaie en cicatrisation est également présente au niveau du pied gauche avec signes d'érysipèle.

Les examens biologiques d'admission (tableau) mettent en évidence une pancytopenie avec une anémie normocytaire non régénérative, un syndrome inflammatoire très élevé, une coagulopathie avec une nette majoration des D-dimères, une hyperbilirubinémie avec une élévation légère des LDH marqueur d'un phénomène hémolytique. A ce stade, les résultats orientent vers un diagnostic d'intoxication sévère au protoxyde d'azote ayant causé une carence profonde en cobalamine se traduisant par une pancytopenie avec une hémolyse et des troubles de coagulation. Aucun autre facteur métabolique n'est en cause pour expliquer le tableau clinique de la patiente car la fonction rénale est conservée, il n'y a pas de signe d'insuffisance hépatique, aucun trouble ionique ni glycémique n'est mis en évidence.

La pancytopenie fébrile est expliquée par la carence associée au sepsis. De plus, la patiente ne présente aucun antécédent oncologique ni maladie hématologique connue. Le syndrome inflammatoire est attribué à une cellulite des membres inférieurs ainsi qu'un sepsis urinaire ; un traitement antibiotique par pipéracilline-tazobactam empirique est débuté et est relayé par de l'amoxicilline clavulanate après les résultats bactériologiques.

Résultats principaux de la patiente le jour de son admission aux urgences.

	A l'admission	Antérieur (1 mois avant)	normes	unités
Hémoglobine	7,5	13,6	11,5-15,0	g/dL
MCV	83,5	84,2	75,0-96,0	fL
Globules blancs	2,12	3,4	3,8-11,4	10 ³ /μL
Neutrophiles	0,17	0,74	1,4 - 7,7	10 ³ /μL
Lymphocytes	1,64	2,01	1,0-4,8	10 ³ /μL
Monocytes	0,19	0,57	0,2-1,0	10 ³ /μL
Eosinophiles	0,11	0,07	0,02-0,6	10 ³ /μL
Basophiles	0	0,01	0,0-0,11	10 ³ /μL
Erythroblastes	1,8	0		%
Plaquettes	133	251	150-445	10 ³ /μL
Schizocytes	absence			
Réticulocytes	10,2	ND	20-100	10 ⁹ /L
PTT	53	91	>70	%
INR	1,4	1	<1,2	
Temps de céphaline activée	29,8	26	19,5-29,0	secondes
Ddimères	2,38	ND	<0,5	mg/L
Glucose	80	79	74-100	mg/dL
Sodium	137	136	136-145	mmol/L
Potassium	4	4,88	3,50-5,10	mmol/L
Chlore	99	98	98-107	mmol/L
Bicarbonates	19,1	ND	22,0-29,0	mmol/L
Calcium total	2,24	ND	2,10-2,55	mmol/L
Phosphore	0,84	ND	0,74-1,52	mmol/L
Urée	41	24,7	15-40	mg/dL
Créatinine	0,74	0,72	0,57-1,11	mg/dL
LDH	354	411	125-220	UI/L
Bilirubine totale	1,76	0,54	0,20-1,20	mg/dL
Bilirubine directe	0,8	0,16	0-0,5	mg/dL
Fer	18	ND	50-170	μg/dL
Ferritine	1240,14	ND	4,63-204,00	μg/dL
Transferrine	1,54	ND	1,80-3,82	g/L
Acide folique	13,39	ND	3,10-20,50	μg/L
Vitamine B12	<148	ND	187-883	ng/L
CRP	381	179,1	0,0-5,0	mg/L
troponine I ultrasensible	<5,1	ND	0,0-15,6	ng/L
Homocystéine	207,1	ND	<10,0	μmol/L
Haptoglobine	2,69	ND	0,35-2,50	g/L
βHCG	<2	<2	0-5	UI/L
Ethanol	<0,1	ND	<0,1	g/L
Acide méthylmalonique	919	ND	<47	μg/L
ND = non dosé				

L'aciclovir est rajouté le lendemain de l'admission vu l'hospitalisation récente pour mucite herpétique.

Une gazométrie faite à l'air ambiant montre une hypocapnie sans hypoxémie ni hyperlactatémie. L'examen microscopique de urines révèle une leucocyturie légère (sans nitrite ni hématurie).

Un scanner cérébral et thoraco-abdominal met en évidence une embolie pulmonaire bilatérale lobaire inférieure droite et segmentaire postéro-basale du lobe inférieur gauche. Aucune répercussion cardiaque ni pulmonaire n'est retrouvée et une échographie cardiaque montre une fonction préservée sans dysfonction droite ni élévation des pressions de remplissage. Une anticoagulation thérapeutique par HBPM (héparine de bas poids moléculaire) est débutée et sera relayée par un NOAC (nouveau anticoagulant oral). Une thrombose veineuse profonde est exclue au doppler échographique. Un immunophénotypage sanguin ne montre aucune anomalie. La recherche des clones pour l'hémoglobine paroxystique nocturne est négative.

Une ponction lombaire n'est pas réalisée immédiatement au vu de l'anticoagulation et étant donné le diagnostic alternatif d'intoxication, elle est faite quelques semaines plus tard et se révèle normale. Une IRM cérébrale exécutée le lendemain de l'admission ne montre aucune lésion structurelle plaidant en faveur d'une encéphalite, le traitement par aciclovir est tout de même poursuivi pour un total de 8 jours.

Le bilan de thrombophilie révèle une hyperhomocystéinémie attribuée à l'intoxication. Le bilan carenciel est dominé par une vitamine B12 inférieure à 148 ng/L (norme 187-883). Un dosage d'acide méthylmalonique se révèle fortement positif avec 919 µg/L (norme < 47 µg/L). Un bilan immunologique par FAN et ANCA revient négatif et aucun toxique urinaire ni sanguin n'est retrouvé.

La pancytopenie et le tableau d'encéphalopathie sont principalement attribués à la carence en cobalamine et une nette amélioration est constatée après supplémentation intraveineuse en B12 pour un total de 10 jours associée à une prise orale d'acide folique. Les diagnostics différentiels des pancytopenies sont rapidement exclus au vu de l'amélioration rapide avec la supplémentation en vitamine B12. Une ponction de moëlle permet d'exclure une origine hématologique centrale. Les sérologies VIH et syphilis reviennent négatives.

Une encéphalopathie légère persiste avec des épisodes de confusion et l'évolution est marquée par une faiblesse des membres inférieurs. Une pathologie psychiatrique sous-jacente n'est pas exclue au vu de l'état précaire et dépressif de la patiente, mais on met en évidence une paraparésie douloureuse avec une hypoesthésie et des dysesthésies sous L1. Une électromyographie des membres inférieurs révèle des vitesses de conduction ralenties et le déficit est plus marqué pour le membre inférieur gauche. Une IRM de moëlle et un scanner de la hanche gauche se montrent normaux. Un traitement par amitriptyline

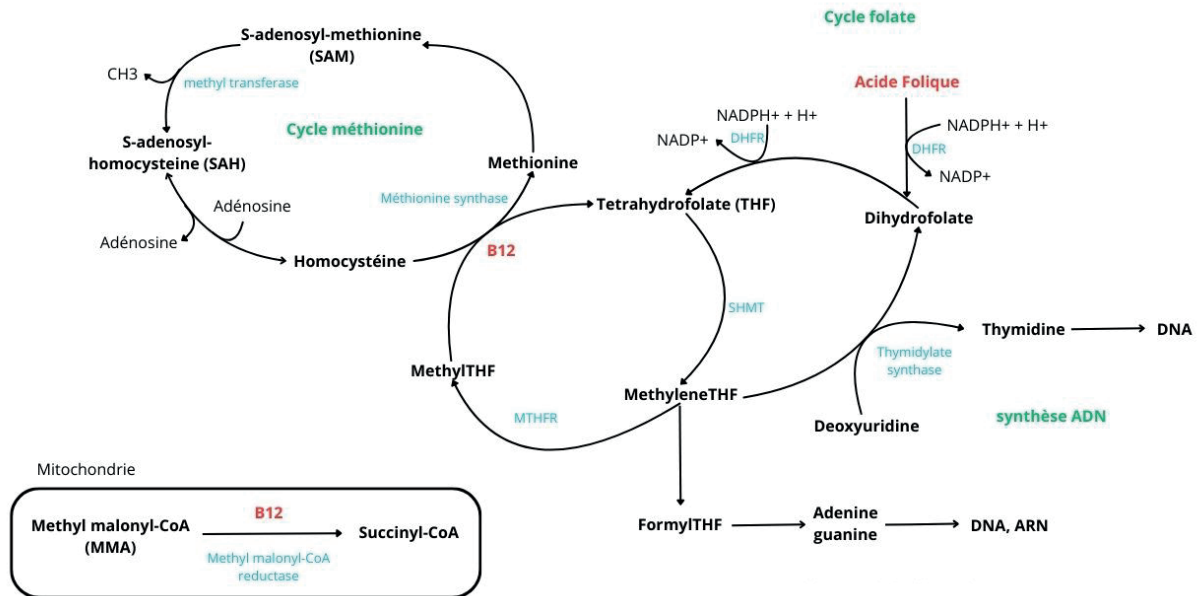
et prégabaline est instauré et la supplémentation en cobalamine est poursuivie pendant encore un mois après sa sortie à raison d'1 mg par jour *per os*.

La patiente a bénéficié d'une prise en charge multidisciplinaire avec kinésithérapie, ergothérapie, neuropsychologie, diététique et soins de nursing. La récupération lentement progressive est marquée par la persistance d'une parésie du membre inférieur gauche et d'une marche en équin. La patiente est autonome pour les transferts et les activités de la vie journalière, capable de marcher sans béquilles à plat et sur plusieurs dizaines de mètres avec le port d'orthèses de Liberty qui compensent la parésie des muscles releveurs des pieds. Une consultation de suivi 8 mois après sa sortie de revalidation relate une persistance de difficultés à la marche du fait de troubles de l'équilibre avec parésie des releveurs du pied, le déficit étant objectivé bilatéralement à 2/5 au niveau des muscles tibiaux antérieurs, avec une position en équin bilatéral irréductible avec une marche caractérisée par un dandinement et un steppage bilatéral. Les orthèses sont mal tolérées au niveau cutané, l'indication d'un allongement chirurgical du tendon d'Achille est proposée, ainsi que la confection de bottines orthopédiques compensatrices de l'équin. La patiente continue la kiné et les étirements sportifs, est autonome pour les activités de la vie journalière, conduit et peut monter et descendre les escaliers même avec ses courses en main.

DISCUSSION

La vitamine B12 fonctionne comme coenzyme de la méthionine synthase (MS) et de la méthylmalonyl-CoA mutase (MCM), toutes deux impliquées dans des processus de conversion menant à la synthèse de précurseurs jouant un rôle dans la production de nombreuses protéines. La méthionine synthase (MS) convertit l'homocystéine en méthionine, indispensable à la méthylation de la protéine de base de la myéline, de l'ADN et des lipides entre autres. La 5-méthyl-tétrahydrofolate (méthylTHF) est convertie par la MS en tétrahydrofolate (THF), forme circulante du folate, composants nécessaires à la synthèse des bases de l'ADN (purines et pyrimidines). Le protoxyde d'azote agit comme un oxydant sur l'atome Cobalt de la méthylcobalamine, vitamine B12 sur laquelle a été transférée un groupe méthyle lors de la réaction couplée avec la MS, la rendant alors inactive et empêchant la réaction dans le cytosol de la cellule⁵⁻⁸. La méthylmalonyl-CoA (MCM) transforme le propionyl-CoA en succinyl-CoA au sein de la mitochondrie pour ensuite l'intégrer au cycle de Krebs. Par le même processus d'oxydation, l'adénosyl-cobalamine voit son activité de cofacteur inhibée pour la réaction avec la MCM (figure 1).

L'inactivité de la méthylcobalamine dans le cytosol implique une augmentation du taux d'homocystéine et du méthyl THF, tout comme l'inhibition de l'adénosyl-cobalamine dans la mitochondrie mène à une majoration du taux d'acide méthylmalonique (MMA), dérivé de la méthylmalonyl-coA. La cobalamine inactivée réduite



MTHFR = méthylène tétrahydrofolate réductase ; SHMT = sérine hydroxyméthyltransférase ; DHFR = dihydrofolate réductase ; THF = tétrahydrofolate

en analogue oxydé provoque une carence tissulaire car elle reste liée à l'haptocorrine (HC) et ne peut alors être transportée dans les cellules par la transcobalamine (TC)^{8,9}. Le taux total de cobalamine dosé dans le sang associe les formes actives et inactives ce qui explique qu'un défaut de production de vitamine B12 active peut permettre un taux total normal selon le taux de protéines de liaison. Les réserves sont ainsi réduites et l'excrétion des formes inactives probablement augmentée^{5,10}. La réaction cytosolique est la première touchée en cas d'exposition au protoxyde d'azote participant dès lors au phénomène de toxicité aiguë, tandis que la réaction au niveau de la mitochondrie est plus sensible à un contact répété avec le gaz et induirait un ralentissement du fonctionnement des cellules en particulier les cellules nerveuses⁵. Un impact est également relaté au niveau des neurotransmetteurs de différentes voies de conduction (NMDA, GABA et opioïdes). Ces voies ont notamment pour conséquence une action analgésique et anxiolytique, propriétés toujours utilisées aujourd'hui sous forme de MEOPA (gaz médical constitué de 50 % de protoxyde d'azote et 50 % d'oxygène) ou pour une anesthésie générale¹⁰. Le couplage des réactions enzymatiques du folate et de la méthionine induit un phénomène de piégeage du folate. L'inhibition de la synthèse de la méthionine engendre une diminution de S-adenosylméthionine (SAM), cofacteur des réactions de méthylation pour la synthèse de myéline et de neurotransmetteurs. Afin de protéger la SAM, les cofacteurs foliques sont redirigés vers des voies métaboliques qui favorisent la reméthylation de l'homocystéine en méthionine plutôt que vers d'autres voies métaboliques nécessaires à la synthèse de l'ADN^{8,11}.

Les effets toxiques du protoxyde d'azote sont liés au déficit en vitamine B12 (cobalamine) impliquant principalement des manifestations cliniques neurologiques et hématologiques. La neurotoxicité est due à une synthèse inadéquate de la myéline par l'inhibition de la méthionine synthase (MS) et les anomalies sanguines résultent d'un processus retardé par indisponibilité des bases d'ADN en quantité suffisante ce qui implique un délai de renouvellement périphérique des cellules sanguines¹. Les effets à court terme rapidement réversibles et les manifestations psychoactives comportent des risques immédiats dès la première consommation, comme l'asphyxie par manque d'oxygène, des vertiges et/ou une perte de connaissance avec risque de chute mécanique, une brûlure par le froid du gaz expulsé, un risque de fausse déglutition, des symptômes cardio-respiratoires (hypotension et tachycardie) et des troubles digestifs type nausées et vomissements.

Les effets en cas de consommation régulière à intervalles rapprochés et/ou à fortes doses conduisent à un tableau clinique associant myélopathie (atteinte médullaire) et neuropathie (atteinte centrale). On peut retrouver une encéphalopathie avec bradypsychie liée à des symptômes psychiatriques tels que la paranoïa, des hallucinations, un délire et une modification du comportement^{1,5,7,8}. On peut observer une dégénérescence de la moëlle épinière cervicale ainsi qu'une atteinte des nerfs moteurs périphériques, ce qui se manifeste par des paresthésies des membres inférieurs (plus affectés que les membres supérieurs), une parésie et des troubles de la marche^{5,8}. Parmi les autres perturbations décrites, on note l'ataxie, les signes de Romberg, de Lhermitte et de Babinski⁵.

La dose inhalée (niveau d'exposition) et la durée d'exposition au protoxyde d'azote semblent être des facteurs déterminants dans la probabilité de développer des symptômes neurologiques.

La carence en vitamine B12 et acide folique provoque une anémie mégaloblastique via une synthèse d'ADN défectueuse. Cette modification d'ADN affecte *in fine* toutes les lignées, menant à une leucopénie et une thrombopénie, d'autant plus marquée que la carence en vitamine est prolongée^{11,12}. Plusieurs cas d'évènements thromboemboliques artériels ou veineux ont été rapportés, liés à la consommation prolongée. L'inhibition de la méthionine synthase induit une hyperhomocystéinémie, facteur de risque cardiovasculaire établi^{5,9,10}. Quelques phénomènes dermatologiques sont également décrits comme de l'hyperpigmentation cutanée au niveau des mains ou des pieds et un ictère quand l'anémie est associée à une hémolyse^{5,8}.

Devant un tableau clinique suggérant une intoxication au protoxyde d'azote, un bilan biologique comprenant le dosage de certains biomarqueurs sensibles mais non spécifiques est indispensable. Le taux de la vitamine B12 peut être diminué, mais n'est pas corrélé à la gravité de l'intoxication ni la preuve d'une consommation régulière, il peut être normal ce qui n'exclut pas une carence tissulaire^{5,10,13}. Il est alors intéressant de mesurer les taux d'homocystéine et d'acide méthylmalonique (MMA) qui s'accumulent suite à l'inactivation de la réaction par leurs enzymes respectives^{5,6}. Le dosage de l'homocystéine semble systématiquement augmenté et on considère qu'un taux supérieur ou égal à 13 $\mu\text{mol/L}$ est pathologique pour une norme inférieure à 10 $\mu\text{mol/L}$ ¹³. Le folate et la vitamine B12 sont nécessaires à la synthèse de méthionine c'est pourquoi leurs carences impliquent toutes deux une élévation de l'homocystéine⁸. Le MMA est plus sensible car il est uniquement augmenté en cas de déficit en vitamine B12 et non en folate et semble avoir une meilleure corrélation avec la gravité de l'intoxication^{8,13}. Ce dernier dosage est actuellement peu disponible en Belgique. Une valeur supérieure à 47 $\mu\text{g/L}$ est considérée comme anormale. Un relevé hématologique complet, une coagulation avec une mesure des D-dimères, ainsi qu'une biochimie classique comprenant un bilan carenciel permet d'orienter la prise en charge du patient (autres examens complémentaires mais aussi une décision d'hospitalisation versus un retour à domicile).

Lors d'une présentation caractérisée par une atteinte neurologique, une mise au point d'imagerie par résonance magnétique (IRM) ainsi qu'un examen de conduction nerveuse (EMG) sont préconisés⁵. L'IRM cérébrale peut être normale ou montrer une légère altération de la substance blanche liée à une démyélinisation surtout au niveau des lobes frontaux, ce qui explique la plupart des symptômes neuropsychiatriques^{5,8}. L'IRM de la colonne vertébrale et en particulier cervicale permet de mettre en évidence l'atteinte de la moëlle épinière avec un hypersignal bilatéral symétrique typique d'une dégénérescence subaiguë. Les EMG se révèlent toujours anormaux

en cas de symptômes neurologiques, en cause une dégénérescence axonale liée ou non à une démyélinisation impliquant principalement une dysfonction motrice et parfois des anomalies sensorielles associées.

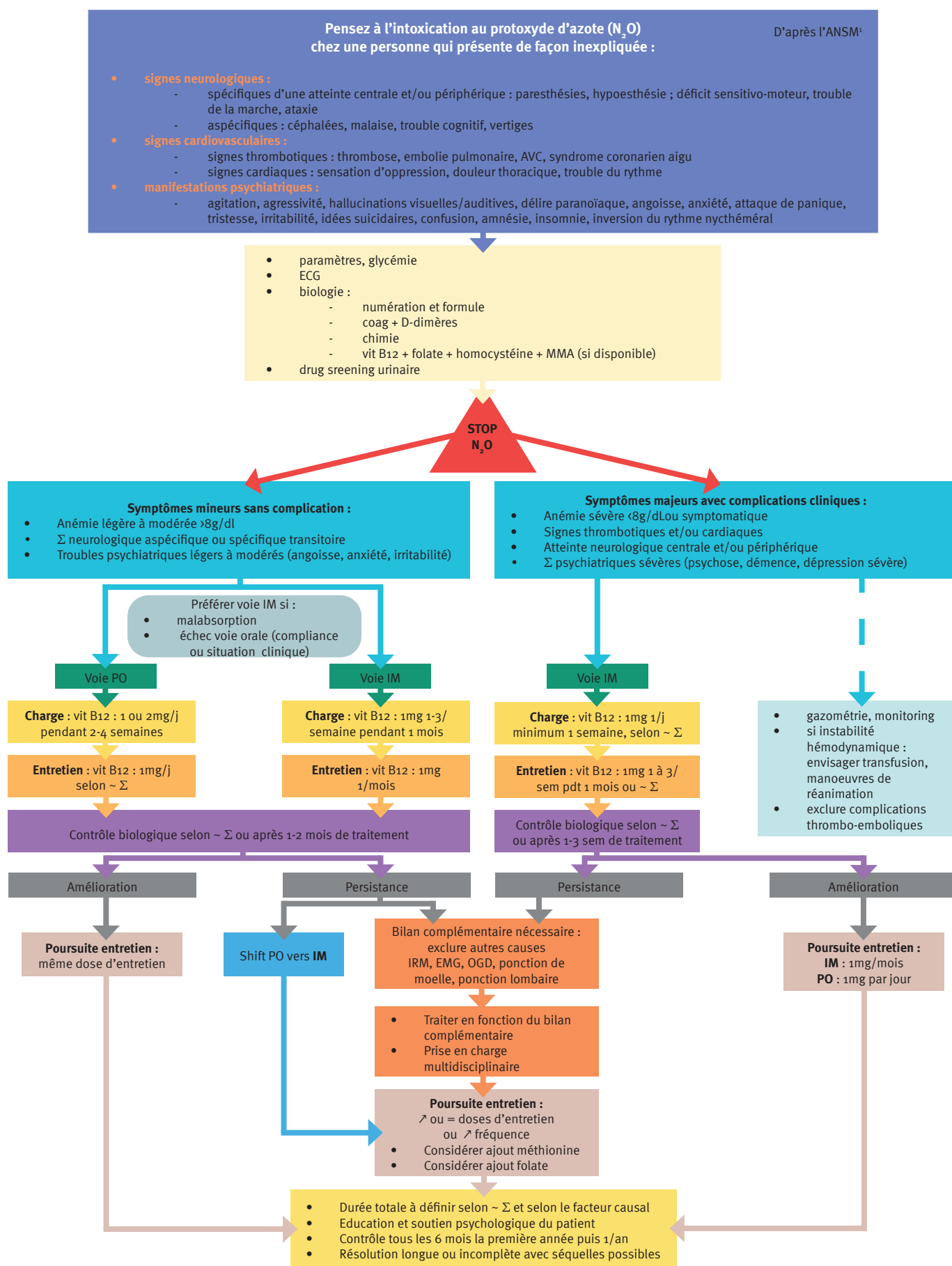
Même si le remède principal est l'arrêt de la consommation du gaz, il faut recourir à une cure de vitamine B12 à la suite d'intoxications à doses élevées ou prolongées. L'administration de vitamine B12 est proposée selon différentes voies et posologies suivant la gravité des symptômes et altérations, les recommandations sont variées dans la littérature^{5,7,11,12}. Il n'existe pas de procédure standardisée mais on commence par une dose de charge et puis une dose d'entretien dont la durée ou l'intervalle varie en commençant par une administration fréquente pour ensuite passer à une supplémentation plus espacée (figure 2). La vitamine B12 (sous forme de cyanocobalamine) dont nous disposons en Belgique peut s'administrer par voie parentérale (intramusculaire), sous-cutanée, intraveineuse et orale ; une ampoule de 1 ml contient 1 mg soit 1000 μg . Plusieurs études ont montré que la vitamine B12 orale (PO) à haute dose (1000 à 2000 μg) a une efficacité et une sécurité similaire à l'injection intramusculaire (IM)⁷. Dans une méta analyse de 13 études¹⁴ comparant les différentes voies d'administration, aucune n'a montré de supériorité notamment pour la correction des troubles hématologiques et du taux d'homocystéinémie. Cependant, la voie orale peut nécessiter des doses supérieures. Les voies intranasales et intraveineuses ne sont pas utilisées car elles présentent trop d'inconvénients : inconfort, difficulté d'absorption, excrétion urinaire trop rapide et risque d'anaphylaxie. Les auteurs concluent qu'une administration en IM est préconisée, surtout si une malabsorption est suspectée, en cas d'état clinique ne permettant pas une supplémentation orale ou en cas de non-réponse au traitement oral initialement instauré^{8,11}. La thérapie est maintenue jusqu'à disparition ou stabilisation des symptômes ou anomalies biologiques, la durée n'est donc pas définie⁸.

L'amélioration voire stabilisation ou disparition des symptômes neurologiques est progressive à condition que l'utilisation du gaz soit stoppée complètement. Il peut néanmoins y avoir une dégradation transitoire après instauration de la supplémentation, le temps que les voies de la cobalamine se rééquilibrent¹⁴⁻¹⁶. Il peut persister des séquelles selon la gravité de l'atteinte et de la durée du déficit avant thérapie pour lesquelles une poursuite de la correction ne semble pas indiquée¹⁵. On observe chez notre patiente, une dégradation neurologique précoce et une persistance de séquelles à long terme malgré la correction carencielle. Si la correction du déficit ne montre pas d'amélioration de la symptomatologie neurologique, des traitements par méthylprednisolone et plasmaphérèse permettent parfois d'améliorer spectaculairement les déficits¹⁷.

En cas de non-réponse thérapeutique, il convient d'investiguer d'autres causes carencielles (anémie de Biermer, chirurgie bariatrique ou maladie du tube

FIGURE 2

Algorithme de prise en charge d'un patient intoxiqué au protoxyde d'azote (d'après^{5,8,12,21}).



Σ = symptômes ; N₂O = protoxyde d'azote ; IM = intramusculaire ; PO = per os ; MMA = acide méthylmalonique ; ~ = évolution ;
IRM : imagerie par résonance magnétique ; EMG : électromyographie ; OGD : gastroscopie ; 1 ampoule de vit B12 = 1mg.
Dose recommandée de méthionine: 1g 3x/jour pendant 4-6 jours ou jusqu'à amélioration des symptômes

digestif) ou neurologiques⁸. L'anémie pernicieuse (Biermer) est provoquée par une maladie auto-immune qui affecte l'absorption de la vitamine B12¹¹. Un traitement prolongé par metformine ou par des inhibiteurs de la pompe à protons ainsi qu'un régime restrictif végétalien peuvent précipiter une carence en vitamine B12^{8,11,12}.

Il apparaît judicieux de s'abstenir d'ajouter de l'acide folique jusqu'à normalisation du taux de vitamine B12 car cette association pourrait être responsable d'une accentuation des symptômes et d'un retard d'amélioration^{5,17-19}. En effet, son administration permettrait la formation de THF circulant empêchant alors le blocage ou piégeage du méthylTHF dans la réaction avec la MS qui permet de favoriser la voie de la méthionine en cas d'inactivation par le protoxyde d'azote. Ceci masquerait une déficience réelle en vitamine B12 par restauration partielle des anomalies hématologiques mais aggraverait le tableau clinique neurologique qui ne peut se corriger par le traitement unique en acide folique. La supplémentation en folate serait préconisée dans un second temps afin d'éviter une carence secondaire sur le même principe de

blocage de cette réaction couplée (figure 1)^{5,8,11}. L'ajout précoce d'acide folique chez notre patiente peut expliquer en partie l'aggravation de son état initial.

Certains recommandent d'instaurer une supplémentation complémentaire en méthionine lorsque la vitamine B12 seule n'améliore pas suffisamment les symptômes²⁰. Cela permettrait de fournir plus rapidement un substrat pour la méthylation de la myéline en attendant sa production adéquate endogène et éviter ainsi l'aggravation initiale de l'état neurologique²⁰.

Enfin, une réadaptation physique et un soutien psychosocial sont souvent nécessaires. La prévention consiste en une information des risques et complications avec une possibilité d'instaurer une supplémentation prophylactique pour les profils à haut risque dans l'attente d'un suivi psychiatrique en addictologie.

Nous proposons ci-joint (figure 2) un algorithme de prise en charge (d'après ^{5,8,12,21}) reprenant les différentes possibilités thérapeutiques en fonction de l'atteinte clinique et de son évolution.

CONCLUSION

L'utilisation du gaz hilarant est en augmentation ces dix dernières années surtout chez les jeunes. Son faible coût et sa disponibilité aisée en font une drogue de choix. Plusieurs effets sont liés à une consommation régulière prolongée ou à des doses élevées. Outre les effets hématologiques liés à la carence en vitamine B12 induite, les atteintes neuropathiques peuvent se révéler sévères avec des risques de séquelles. Le dosage de marqueurs biologiques sensibles permet un appui diagnostique et une meilleure orientation thérapeutique. La réalisation d'examens complémentaires en lien avec les différentes atteintes systémiques rend également possible une prise en charge adaptée pluridisciplinaire. La thérapie réside principalement dans une supplémentation en cobalamine, débute avec une dose de charge suivie d'une posologie d'entretien variable selon les schémas proposés, toujours en lien avec la sévérité de l'atteinte et l'évolution de celle-ci. Un suivi régulier est recommandé ainsi qu'une prise en charge psychosociale. Des études cliniques restent nécessaires afin de proposer un schéma de traitement clair concernant les durées et les dosages ainsi que l'efficacité d'autres thérapies comme la méthionine, l'acide folique et les corticoïdes.

Conflits d'intérêt : néant

BIBLIOGRAPHIE

1. ANSM [Internet]. [cité 23 févr 2024]. 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. Disponible sur: <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>
2. Wagner SA, Clark MA, Wesche DL, Doedens DJ, Lloyd AW. Asphyxial deaths from the recreational use of nitrous oxide. *J Forensic Sci.* 1992;37(4):1008-15.
3. asbl E, Hogge M. Eurotox asbl. 2022 [cité 15 mars 2024]. L'usage détourné de protoxyde d'azote en Belgique francophone : mise à jour de la situation épidémiologique. Disponible sur: <https://eurotox.org/2022/02/01/lusage-detourne-de-protoxyde-dazote-en-belgique-francophone-mise-a-jour-de-la-situation-epidemiologique/>
4. Masson E. EM-Consulte. [cité 15 mars 2024]. Protoxyde d'azote : la toxicomanie qui monte, qui monte... Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1355615/article/protoxyde-d-azote-la-toxicomanie-qui-monte-qui-mon>
5. 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.
6. Inhalant misuse in children and adolescents - UpToDate [Internet]. [cité 14 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.uptodate.com/contents/inhalant-misuse-in-children-and-adolescents>
7. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med.* 2013;368(2):149-60.
8. Clinical manifestations and diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency - UpToDate [Internet]. [cité 14 avr 2024]. Disponible sur: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-vitamin-b12-and-folate-deficiency?search=Clinical%20manifestations%20and%20diagnosis%20of%20vitamin%20B12%20and%20folate%20deficiency&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1
9. Imberger G, Orr A, Thorlund K, Wetterslev J, Myles P, Møller AM. Does anaesthesia with nitrous oxide affect mortality or cardiovascular morbidity? A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BJA Br J Anaesth.* 2014;112(3):410-26.
10. Aerts L, Morais J, Evans-Brown M, Jorge R, Gallegos A, Christie R *et al.* Recreational use of nitrous oxide: a growing concern for Europe. *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction.* 2022.
11. Treatment of vitamin B12 and folate deficiencies - UpToDate [Internet]. [cité 5 mai 2024]. Disponible sur: https://www.uptodate.com.ezproxy.ulb.ac.be/contents/search?search=Treatment%20of%20vitamin%20B12%20and%20folate%20deficiencies&sp=0&searchType=PLAIN_TEXT&source=USER_INPUT&searchControl=TOP_PULLDOWN&autoComplete=false
12. CBIP [Internet]. [cité 4 mai 2024]. Résultat de la recherche vitamine B12. Disponible sur: <https://www.cbip.be/fr/keywords/vitamine+B12?type=substance>
13. Grzych G, Deheul S, Gernez E, Davion JB, 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.
14. Abdelwahab OA, Abdelaziz A, Diab S, Khazragy A, Elboraay T, Fayad T *et al.* Efficacy of different routes of vitamin B12 supplementation for the treatment of patients with vitamin B12 deficiency: A systematic review and network meta-analysis. *Ir J Med Sci.* 2024;193(3):1621-39.
15. Lin RJ, Chen HF, Chang YC, Su JJ. Subacute combined degeneration caused by nitrous oxide intoxication: case reports. *Acta Neurol Taiwanica.* 2011;20(2):129-37.
16. 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.
17. Ji R, Xie Z, Wang K, Zheng X. Glucocorticoid treatment of myeloneuropathy induced by nitrous oxide toxicity. *Neurol India.* 2018;66(4):1167-9.
18. 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.
19. Reynolds EH. The risks of folic acid to the nervous system in vitamin B12 deficiency: rediscovered in the era of folic acid fortification policies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88(12):1097-8.
20. Richardson PG. Peripheral neuropathy following nitrous oxide abuse. *Emerg Med Australas EMA.* 2010;22(1):88-90.
21. Paris A, Lake L, Joseph A, Workman A, Walton J, Hayton T *et al.* Nitrous oxide-induced subacute combined degeneration of the cord: diagnosis and treatment. *Pract Neurol.* 2023;23(3):222-8.

Travail reçu le 10 juin 2024 ; accepté dans sa version définitive le 24 octobre 2024.

AUTEUR CORRESPONDANT :

P. LAMBERT
CHIREC – Site Braine-l'Alleud
Service des Urgences
Rue Wayez, 35 à 1420 Braine-l'Alleud
E-mail : linepoche@gmail.com

Fiche Pratique : Mésusage du protoxyde d'azote



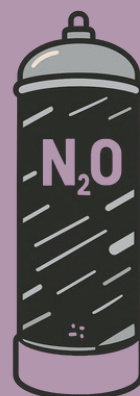
Michael Hogge, Eurotox et Lou Richelle, DMG-ULB

CONTEXTE

Le protoxyde d'azote (N_2O) est **un gaz incolore au goût légèrement sucré**, utilisé en médecine **pour ses propriétés anxiolytiques, sédatives et analgésiques**. Il fait aussi l'objet d'un usage détourné en raison de ses effets euphorisants et des rires incontrôlables qu'il peut provoquer, d'où son surnom de « **gaz hilarant** ». Initialement vendu sous forme de petites capsules pour siphon à chantilly, le N_2O est aujourd'hui disponible dans des formats plus volumineux spécifiquement destinés à l'usage récréatif (bonbonnes ou « tanks »).

En Belgique francophone, environ **3 % des élèves de l'enseignement secondaire supérieur** déclarent avoir déjà consommé **au moins une fois** du N_2O ¹. Chez les **étudiant.e.s de l'enseignement supérieur**, l'usage au cours des 12 derniers mois s'élève de **3 à 4 %**^{2,3}. Dans ces populations, la consommation est majoritairement occasionnelle. Chez les **personnes consommatrices de drogues**, la prévalence rapportée est **plus élevée (5,7 % au cours des 12 derniers mois)**⁴.

La législation belge interdit la vente de capsules de N_2O aux mineur.e.s **depuis 2022**. Depuis **2024**, **l'usage détourné ainsi que la vente en vue d'un usage détourné sont également passibles de sanctions**.



EFFETS RECHERCHÉS

Lorsqu'il est utilisé à des fins récréatives, le gaz est généralement libéré dans un ballon de baudruche, puis inhalé. **L'effet euphorisant** se manifeste rapidement, mais ne dure que quelques instants. Il peut s'accompagner de **distorsions sensorielles**, de **bouffées de chaleur**, d'une **lourdeur corporelle** et d'une **faiblesse musculaire transitoire**. À fortes doses, un **effet dissociatif** peut apparaître, caractérisé par une **indifférence aux stimulations corporelles**, voire une **incapacité à mobiliser le corps**.

COMPLICATIONS ET MANIFESTATIONS CLINIQUES

En utilisation aiguë : il y a un risque de brûlures par le froid⁵, d'embolie pulmonaire, voire d'asphyxie⁶, en particulier en cas de mauvaise utilisation (e.g. consommation du gaz sans réchauffement préalable, consommation dans un endroit confiné ou via un masque). Des accidents sont également possibles suite à la modification de l'état de conscience et du comportement. D'autres effets indésirables peuvent survenir (vertiges, nausées et vomissements).

En utilisation chronique : des complications graves peuvent survenir, généralement après plusieurs semaines ou mois d'usage chronique :

- **Complications neurologiques** : myélopathies, neuropathies sensorimotrices périphériques, et plus rarement, encéphalopathies⁷. Ces atteintes, les plus fréquentes en usage chronique, sont principalement dues à une inactivation fonctionnelle de la vitamine B12 (en raison de l'oxydation de l'atome cobalt) qui va entraîner une perturbation de la conversion de l'homocystéine en méthionine, laquelle est indispensable à la synthèse de myéline. Les signes cliniques incluent paresthésies, troubles moteurs, faiblesse généralisée et, dans les cas les plus graves, anomalies des réflexes. On observe aussi une réduction de la force et de la sensibilité, ainsi qu'une perturbation des sensations douloureuses et thermiques. Un déclin cognitif peut également être observé (désorientation, MMSE déficitaire), de même que certaines manifestations psychiatriques, généralement en cas d'encéphalopathie (paranoïa, délire, hallucinations). Le plus souvent, ces symptômes disparaissent progressivement en cas d'arrêt de la consommation et de mise en place d'un traitement adéquat. L'amélioration peut toutefois s'étaler sur plusieurs mois et des séquelles peuvent subsister.
- **Complications hématologiques** : l'inactivation de la vitamine B12 peut entraîner une hyperhomocystéinémie et une anémie macrocytaire mégaloblastique, augmentant le risque thrombotique (embolie pulmonaire, AVC)^{8,9}. Une hyperpigmentation cutanée sur la face dorsale des doigts et des orteils est également parfois rapportée.
- **Un trouble lié à l'usage de N_2O (TUP) est désormais documenté dans la littérature**¹⁰, bien que relativement peu fréquent.

AVEC LA PARTICIPATION DE LA FAMGB

DIAGNOSTIC

L'exposition au N₂O doit être systématiquement envisagée dans le cadre du diagnostic différentiel lorsqu'on est en **présence de signes neurologiques évocateurs** (polyneuropathie périphérique, myélopathie, encéphalopathie), notamment chez des patient.e.s jeunes. **Le bilan sanguin ne révélera pas forcément une carence en vitamine B12**, en raison du fait qu'il s'agit d'une **inactivation fonctionnelle**, d'autant plus que certains patient.e.s suppléent une potentielle carence via des apports extérieurs (inutiles). En revanche, des **taux élevés d'homocystéine** et d'**acide méthylmalonique** (AMM) constituent de marqueurs biologiques plus fiables. L'augmentation de l'AMM **n'est toutefois pas systématique**, et est surtout observée en cas de **symptomatologie importante**¹¹. Ces taux ne sont pas forcément corrélés à la gravité de la symptomatologie. Les taux de méthionine ne sont quant à eux pas forcément déficitaires. L'**IRM** et l'**EMG** peuvent être utilisés en complément pour objectiver les atteintes neurologiques.

TRAITEMENT

En présence de symptômes neurologiques, même légers, **l'arrêt immédiat de la consommation** est essentiel afin de ne pas compromettre davantage le pronostic. **L'administration de vitamine B12** est également recommandée, mais elle s'avère inutile en cas de poursuite de la consommation. Un accompagnement en **addictologie** ou en **psychiatrie** doit être envisagé en cas de TUP et/ou de comorbidités psychiatriques. Une revalidation fonctionnelle peut s'avérer nécessaire, selon la sévérité et le caractère invalidant des symptômes. Une récupération, partielle ou complète, est généralement observée après plusieurs mois.

Recommandations à l'attention des médecins généralistes

- ✓ En cas de **paresthésies**, de **myélopathie**, de **neuropathie périphérique**, d'**encéphalopathie**, de **trouble cardiovasculaire inexpliqué** et/ou de **déclin cognitif**, questionner via l'**anamnèse** l'usage actuel ou récent de N₂O.
- ✓ **Faire un bilan sanguin complet**, et **doser les taux d'homocystéine plasmatiques** et d'**AMM plasmatiques** (via de préférence un centre universitaire). Le dosage d'AMM urinaire s'avère moins sensible.
- ✓ Prévoir en cas de symptômes sévères une **IRM cervicale, voire cérébrale, ainsi qu'un EMG afin d'objectiver les lésions neurologiques**.
- ✓ En cas de confirmation d'exposition au protoxyde d'azote :
 - Préconiser un **arrêt immédiat de la consommation**.
 - **Administrer de la vitamine B12** : doses PO (ou injections IM) quotidiennes de 1 mg pendant 1 à 2 semaines, suivies de doses hebdomadaires de 1 mg par voie parentérale ou des doses quotidiennes de 2 mg par voie orale, jusqu'à la disparition des symptômes. Cette administration n'est efficace sur les symptômes neurologiques qu'en cas d'arrêt complet de la consommation.
 - Certains auteurs^{12,14} recommandent d'**administrer de la méthionine** (1 g par voie orale 3 fois par jour pendant au minimum 4-6 semaines), mais l'efficacité de ce traitement est moins documentée, d'autant plus que les taux ne sont pas forcément déficitaires chez les patient.e.s. L'administration d'acide folique est en revanche non recommandée, car elle peut aggraver les symptômes neurologiques¹⁵.
 - Envisager un **soutien en addictologie et/ou psychiatrie** en cas de TUP, de polyconsommation ou de comorbidités.

Références

- (1) SIPES (2025). Enquête HBSC 2022. Consommation de drogues autres que le cannabis au cours de la vie. Bruxelles : ULB.
- (2) Billaux, P., Gautier, M., & Maurage, P. (2023). Rapport de l'enquête sur la consommation d'alcool et d'autres substances chez les étudiant.e.s de l'UCLouvain. Données récoltées en Octobre-Novembre 2022. Louvain-La-Neuve : UCLouvain.
- (3) Van Damme, J., Thienpondt, A., Rosiers, J., Tholen, R., Soye, V. et al. (2023). In hogere sferen Volume 5. Een onderzoek naar middelengebruik bij de Vlaamse studenten. Brussels: VAD.
- (4) Drug Vibes 2024. The Belgian Web Survey on Drugs. Bruxelles: Sciensano.
- (5) Liu, Y., Svennersten, K., Schwartz, D., Huss, F., & Falk-Delgado, A. (2023). Frostbite injuries related to recreational nitrous oxide use: incidence, management, and complications in a Swedish case series. JPRAS Open, 42, 162-169.
- (6) Bäckström, B., Johansson, B., & Eriksson, A. (2015). Death from nitrous oxide. Journal of Forensic Sciences, 60, 1662-1665.
- (7) Garakani, A., Jaffe, R.J., Savla, D., Welch, A.K., Protin, C. A. et al. (2016). Neurologic, psychiatric, and other medical manifestations of nitrous oxide abuse: a systematic review of the case literature. The American Journal on Addictions, 25: 358-369.
- (8) Garrigues, P., De Raigade, R., Crouchu, G., El Aoud, S., Saksela, D., & Mourad J.J. (2023). Embolie pulmonaire secondaire à une intoxication au protoxyde d'azote : à propos d'une observation et revue de la littérature. La Revue de Médecine Interne, 44(2), A509.
- (9) Oulkadi, S., Peters, B., & Vliegen, A-S. (2022). Thromboembolic complications of recreational nitrous oxide (ab)use: a systematic review. Journal of Thrombosis and Thrombolysis, 54:686-699.
- (10) Back, S., Kroon, E., Colyer-Patel, K., & Cousijn, J. (2024). Does nitrous oxide addiction exist? An evaluation of the evidence for the presence and prevalence of substance use disorder symptoms in recreational nitrous oxide users. Addiction, 119(4):609-618.
- (11) Grzych, G., Deheul, S., Gernez, E., Davion, J.B., Dobbelaere, D., Carton, L., et al. (2023). Comparison of biomarker for diagnosis of nitrous oxide abuse: challenge of cobalamin metabolic parameters, a retrospective study. Journal of Neurology, 270(4):2237-2245.
- (12) De Halleux, C. & Juurlink, D.N. (2023). Diagnostic et prise en charge des effets toxiques du protoxyde d'azote utilisé à des fins récréatives. Canadian Medical Association Journal, 195: E1449-E1456.
- (13) Tossens, B., Ponthot, R., Slijter, S.M., Gruson, D., Haufroid, V. et al. (2023). Consommation de protoxyde d'azote et neurotoxicité. Louvain Médical, 142, 428-432.
- (14) Zou, X., Yi, F., Zhou, W., Dong, Y., Alhaskawi, A. et al. (2024). Mechanisms and recent advances in the diagnosis and treatment of nitrous oxide-induced peripheral neuropathy: a narrative review. Frontiers in Neurology, 15:1381938.
- (15) Reynolds, E.H. (2017). The risks of folic acid to the nervous system in vitamin B12 deficiency: rediscovered in the era of folic acid fortification policies. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 88, 1097-1098.