



**HAL**  
open science

# Le protoxyde d'azote : usage médical et usage détourné

Gaëlle Delille

► **To cite this version:**

Gaëlle Delille. Le protoxyde d'azote : usage médical et usage détourné. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03467533

**HAL Id: dumas-03467533**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03467533>**

Submitted on 6 Dec 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UNIVERSITÉ  
CAEN  
NORMANDIE

U.F.R. Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

## THESE

Pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

### LE PROTOXYDE D'AZOTE : USAGE MÉDICAL ET USAGE DÉTOURNÉ

Présentée par

Gaëlle DELILLE

Soutenue publiquement le 08/07/2021  
devant le jury composé de

Mme Mathilde LECHEVREL	Docteur en Pharmacie, Maîtresse de conférences des universités, Université de Caen Normandie	Président du jury / Directrice de thèse
M Reynald LE BOISSELIER	Docteur en Pharmacie, Directeur du Centre d'AddictoVigilance (CEIP-A) de Caen Bretagne-Normandie, CHU de Caen, Service de Pharmacologie	Co-directeur de thèse
Mme Marie VAN DER SCHUEREN	Médecin tabacologue, Cheffe de service d'addictologie, CHU de Caen, Pôle médecine de spécialités	Examineur

Thèse dirigée par Mathilde LECHEVREL et Reynald LE BOISSELIER

## LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS

### **Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques**

Professeur Michel BOULOUARD

### **Assesseurs**

Professeur Pascale SCHUMANN-BARD

Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

### **Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

### **Directrice administrative adjointe**

Madame Emmanuelle BOURDON

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES

<b>BOULOUARD Michel</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>BUREAU Ronan</b> .....	Biophysique, Chémoinformatique
<b>COLLOT Valérie</b> .....	Pharmacognosie
<b>DALLEMAGNE Patrick</b> .....	Chimie médicinale
<b>DAUPHIN François</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>DELEPEE Raphaël</b> .....	Chimie analytique
<b>FABIS Frédéric</b> .....	Chimie organique
<b>FRERET Thomas</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>GARON David</b> .....	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
<b>GIARD Jean-Christophe</b> .....	Bactériologie, Virologie
<b>MALZERT-FREON Aurélie</b> .....	Pharmacie galénique
<b>ROCHAIS Christophe</b> .....	Chimie organique
<b>SCHUMANN-BARD Pascale</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>SICHEL François</b> .....	Toxicologie
<b>SOPKOVA Jana</b> .....	Biophysique, Drug design
<b>VOISIN-CHIRET Anne-Sophie</b> .....	Chimie médicinale

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

<b>ANDRE Véronique – HDR</b> .....	Biochimie, Toxicologie
<b>BOUET Valentine – HDR</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>CAILLY Thomas – HDR</b> .....	Chimie bio-inorganique, Chimie organique
<b>DENOYELLE Christophe – HDR</b> .....	Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie
<b>DHALLUIN Anne</b> .....	Bactériologie, Virologie, Immunologie
<b>ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR</b> .....	Parasitologie, Mycologie médicale
<b>GROO Anne-Claire</b> .....	Pharmacie galénique

<b>KIEFFER Charline</b> .....	Chimie médicinale
<b>KRIEGER Sophie</b> (Praticien hospitalier) – <b>HDR</b> .....	Biologie clinique
<b>LAPORTE-WOJCIK Catherine</b> .....	Chimie bio-inorganique
<b>LEBAILLY Pierre</b> – <b>HDR</b> .....	Santé publique
<b>LECHEVREL Mathilde</b> – <b>HDR</b> .....	Toxicologie
<b>LEGER Marianne</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>LEPAILLEUR Alban</b> – <b>HDR</b> .....	Modélisation moléculaire
<b>N'DIAYE Monique</b> .....	Parasitologie, Mycologie médicale, Biochimie clinique
<b>PAIZANIS Eleni</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>POTTIER Ivannah</b> .....	Chimie et toxicologie analytiques
<b>PREVOST Virginie</b> – <b>HDR</b> .....	Chimie analytique, Nutrition, Education thérapeutique du patient
<b>QUINTIN Jérôme</b> .....	Pharmacognosie
<b>RIOULT Jean-Philippe</b> .....	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
<b>SAINT-LORANT Guillaume</b> (Praticien hospitalier).....	Pharmacie clinique
<b>SINCE Marc</b> .....	Chimie analytique
<b>VILLEDIEU Marie</b> – <b>HDR</b> .....	Biologie et thérapies innovantes des cancers

**PROFESSEUR AGREGÉ (PRAG)**

<b>PRICOT Sophie</b> .....	Anglais
----------------------------	---------

**PERSONNEL ASSOCIÉ À TEMPS PARTIEL (PAST)**

<b>SEDILLO Patrick</b> .....	Pharmacie officinale
<b>SEGONZAC Virginie</b> .....	Pharmacie officinale

**Enseignants titulaires du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie**

## **Remerciements**

Je remercie mes directeurs de thèse Mathilde LECHEVREL et Reynald LE BOISSELIER pour m'avoir accompagnée durant ce travail. Merci pour votre réactivité et votre implication. Merci à Marie VAN DER SCHUEREN d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

Merci à toute ma famille de m'avoir soutenue toutes ces années d'étude.

Merci à mes deux amies pour la vie, Émilie et Léanna, pour tous ces moments inoubliables, sur les bancs de la fac, et en dehors.

Et merci à Clément, pour son soutien indéfectible, sa patience et son amour.

## Sommaire

Introduction.....	12
Partie 1 : Usage médical du protoxyde d'azote.....	13
I. Propriétés physico-chimiques du protoxyde d'azote.....	13
II. Propriétés pharmacocinétique et pharmacodynamique.....	13
III. Histoire du protoxyde d'azote.....	14
IV. Réglementation en France.....	16
A. Identification et stockage des bouteilles.....	18
B. Mode d'administration du MEOPA.....	18
C. Exposition professionnelle.....	19
V. Propriétés médicales.....	20
A. Propriétés anesthésiques et utilisation en anesthésie.....	20
B. Propriétés analgésiques.....	21
C. Propriétés anxiolytique, analgésiques et la sédation consciente.....	22
VI. Mécanisme d'action.....	23
A. Le système opiacé et action analgésique.....	23
a. Présentation du système opiacé.....	23
b. Activité du protoxyde d'azote sur les récepteurs opioïdes.....	24
c. Libération de peptides opioïdes endogènes.....	26
d. Les voies nociceptives supra-spinal et infra-spinal impliquées.....	29
e. Phénomène de tolérance et traitement de la dépendance aux opioïdes.....	33
B. Antagonisme des récepteurs NMDA et action anesthésique.....	34
C. Altération de la fonction des récepteurs GABA-A et effet anxiolytique.....	36
D. Autres hypothèses.....	39
VII. Effets indésirables.....	39
A. Carence en vitamine B12.....	39
B. Complications cardiovasculaires.....	42
C. Nausées et vomissements postopératoires.....	43
D. Effets sur la reproduction.....	43
E. Diffusion au sein des cavités.....	45
VIII. Interactions médicamenteuses.....	45
IX. Contre-indications.....	46
X. Sécurité d'utilisation du protoxyde d'azote.....	46
Partie 2 : Usage récréatif.....	48

I. Épidémiologie.....	48
A. La situation en France.....	48
B. La situation au niveau de la Normandie.....	52
C. La situation au niveau mondial.....	55
II. Moyens d'acquisition et réglementation.....	56
A. Les différents conditionnements du protoxyde d'azote et leurs réglementations.....	56
a. Les cartouches pour siphon à chantilly.....	57
b. Les bonbonnes.....	59
c. Les ballons pré-remplis.....	59
d. Les aérosols d'air sec.....	59
e. Industrie automobile.....	59
B. Trafic de protoxyde d'azote.....	60
III. Techniques pour l'inhalation.....	60
A. L'utilisation d'un cracker ou d'un siphon à chantilly et d'un ballon.....	60
B. Autres interfaces utilisées.....	61
IV. Les effets recherchés.....	62
V. Les effets non recherchés à court terme et leur prise en charge.....	63
A. Traumatismes.....	63
B. Pneumothorax et pneumomédiastin.....	64
C. La conduite automobile.....	65
D. Contaminations.....	65
E. Décès.....	66
VI. Les effets non recherchés à long terme et leurs prises en charge.....	67
A. Effets neurotoxiques.....	67
B. Troubles cognitifs.....	73
C. Effets psychiatriques.....	74
D. Effets hématologiques.....	75
E. Effets cardiovasculaires.....	75
F. Effets cutanés.....	77
VII. Observation concernant les effets graves rapportés par le Centre d'Addictovigilance de Caen sur les régions Normandie et Bretagne.....	78
VIII. Réduction des risques et des dommages.....	82
Partie 3 : L'addiction au protoxyde d'azote.....	86
I. Définition d'une addiction.....	86

A. Diagnostic d'une addiction.....	87
B. Les trois étapes de la transition vers l'addiction.....	88
C. Les facteurs de l'addiction.....	90
a. Facteurs de risque liés aux produits.....	90
b. Facteurs de risque individuels de vulnérabilité.....	91
c. Facteurs de risque environnementaux.....	92
D. Le renforcement.....	92
E. La dépendance.....	93
F. <i>Le circuit de la récompense</i> .....	94
a. La dopamine.....	97
G. Interaction du système opioïdergique avec le circuit de la récompense.....	98
H. L'implication du système sérotoninergique dans l'addiction.....	99
I. Autres neurotransmetteurs interagissant avec le circuit de la récompense.....	101
J. L'allostasie hédonique.....	102
II. Les preuves du potentiel addictif du protoxyde d'azote.....	103
A. Conclusion des études pré-cliniques sur le potentiel addictif du protoxyde d'azote.....	103
a. Les études d'auto-administration.....	103
b. Les études de préférence/aversion de place conditionnée.....	103
c. Les études de dépendance physique.....	105
B. Impact du protoxyde d'azote sur le circuit de la récompense.....	105
C. Impact du protoxyde d'azote sur le circuit du stress.....	106
D. Observations chez l'Homme.....	108
a. La tolérance.....	108
b. Perte de contrôle sur la quantité et le temps dédié à la consommation.....	108
c. Propriétés renforçantes.....	109
d. Rechute et craving.....	109
e. Syndrome de sevrage.....	110
f. Les facteurs de risques individuels de vulnérabilité.....	110
g. Diagnostic d'addiction chez l'Homme.....	111
Conclusion.....	113



## Liste des abréviations

L/min = litre par minute

BHE = barrière hémato-encéphalique

ENIGMA = evaluation of nitrous oxide in the gas mixture for anesthesia

OMS = organisation mondiale de la santé

Ppm = particule per million

AMM = autorisation de mise sur le marché

ATU = autorisation temporaire d'utilisation

MEOPA = mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote

PGR = plan de gestion des risques

L = litres

ANSM = agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

VLEP = valeur limite d'exposition professionnelle

VLCT = valeur limite à court terme

SNC = système nerveux central

CAM = concentration alvéolaire minimale

NMDA = N-méthyl-D-aspartate

mg = milligramme

RCPG = récepteurs couplés aux protéines G

POMC = pro-opiomélanocortine

LCR = liquide céphalo-rachidien

SGPA = substance grise péri-aqueducule

NO = oxyde nitrique

NO synthase = oxyde nitrique synthase

ACTH = Adrénocorticotropine

CRF = corticotrophin releasing factor

GABA = acide gamma-aminobutyrique

Na<sup>+</sup> = cation sodium

K<sup>+</sup> = cation potassium

Ca<sup>2+</sup> = cation calcium

AMPA = acide 2-amino-3-(5-méthyl-3-hydroxy-1,2-oxazol-4-yl)propanoïque

Cl<sup>-</sup> = anion chlorure

NO = monoxyde d'azote

NOS = monoxyde d'azote synthase  
PKG = protéine kinase dépendante du GMPc  
TREK=1 = TWIK1-related K<sup>+</sup> channel  
KO = Knock-out  
µg = microgrammes  
ADN = acide désoxyribonucléique  
dTMP = acide désoxythymidylique  
AVC = accident vasculaire cérébral  
GnRH = gonadolibérine  
SF6 = hexafluorure de soufre  
C3F8 = octafluoropropane  
C2F6 = hexafluoroéthane  
TREND = tendance récentes et nouvelles drogues  
OFDT = observatoire français des drogues et toxicomanies  
LSD = diéthyllysergamide  
ANSES = agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail  
CAP = centre anti-poisons  
COSYS = French Study on COgnitive Enhancement and Consumption of Psychoactive Substances Among Youth Students  
CEIP-A = Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance  
MDMA = 3,4-méthyl énedioxy méthamphétamine  
ADUC = alcool et drogues à l'Université de Caen Normandie  
NoTS = notifications spontanées  
DIVAS = divers autres signalements  
GDS = global drug survey  
mm = millimètres  
g = grammes  
SCM = sclérose combinée de la moelle épinière  
IRM = imagerie par résonance magnétique  
MMSE = mini mental state evaluation  
BH4 = tétrahydrobioptérine  
SIDA = syndrome d'immunodéficience acquise

MILDECA = Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives

NIDA = national institute on drug abuse

DSM = diagnostic and statistical manual of mental disorders = manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

CIM = classification internationale des maladies

ATV = aire tegmentale ventrale

NA = noyau accumbens

5-HT = 5-hydroxytryptamine

SERT = transporteurs de la sérotonine

ISRS = inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

axe HHS = axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien

## Liste des Figures et Tableaux

- Figure 1 : Mécanisme d'action analgésique du protoxyde d'azote au niveau d'une synapse.
- Figure 2 : Mécanisme d'action analgésique du protoxyde d'azote.
- Figure 3 : Mécanisme d'action anxiolytique du protoxyde d'azote.
- Figure 4 : Rôle de la vitamine B12.
- Figure 5 : Boîtes contenant des cartouches de protoxyde d'azote usagées et ballons usagés, retrouvés dans les rues de Lille en 2018.
- Figure 6 : Nombre de cas déclarés relatifs au protoxyde d'azote par année.
- Figure 7 : Répartition des NoTS et DIVAS déclarées par année.
- Figure 8 : Evolution par année du pourcentage de NoTS et DIVAS concernant le protoxyde d'azote sur le nombre total de cas annuels.
- Figure 9 : Nombre de cas déclarés par département toute année confondue.
- Figure 10 : Une cartouche de protoxyde d'azote en acier pour siphon à chantilly.
- Figure 11 : Cracker à cartouche de protoxyde d'azote.
- Figure 12 : Répartition des effets observés par le Centre d'Addictovigilance de Caen.
- Figure 13 : Répartition des effets neurologiques observés par le Centre d'Addictovigilance de Caen.
- Figure 14 : Répartition des effets cardiovasculaires observés par le Centre d'Addictovigilance de Caen.
- Tableau 1 : Fréquence des effets graves par rapport au nombre d'effets rapportés et par rapport au nombre de cas.
- Figure 15 : Affiche n°1 de la campagne par la MILDECA.
- Figure 16 : Affiche N°2 de la campagne par la MILDECA.
- Figure 17 : Affiche n°3 de la campagne par la MILDECA.
- Figure 18 : Affiche n°4 de la campagne par la MILDECA.
- Figure 19 : Affiche n°5 de la campagne par la MILDECA.
- Tableau 2 : Réduction des risques et des dommages concernant le protoxyde d'azote.
- Figure 20 : Comparaison des classifications CIM-10 et DSM-5.
- Figure 21 : Le circuit de la récompense.
- Figure 22 : La synapse sérotoninergique.

## Introduction

Le protoxyde d'azote est un gaz, dont la découverte date du XVIIIème siècle. Sa découverte a permis des avancées dans le domaine de la médecine grâce à ses principales propriétés : anesthésiantes, analgésiques et anxiolytiques. Le protoxyde d'azote fait partie des médicaments les plus anciens encore largement utilisés de nos jours en France et dans le monde.

Actuellement, le protoxyde d'azote fait de plus en plus parler de lui dans un autre contexte : celui de son utilisation récréative. En effet, il devient de plus en plus populaire dans les milieux festifs où il est appelé « proto » ou « ballon ». Il est très facilement accessible et encore considéré comme sans danger par la majeure partie de ses consommateurs. Les cas de décès ces dernières années ont particulièrement attiré l'attention sur sa consommation récréative.

Comment le protoxyde d'azote, qui est un médicament réservé à l'usage des professionnels de santé, est-il passé d'un usage médical à un usage détourné ? Et quels sont les risques de son usage détourné ? En particulier, peut-on parler d'addiction au protoxyde d'azote ? Dans une première partie, l'usage médical du protoxyde d'azote sera exposé puis dans une seconde partie, l'usage détourné du protoxyde d'azote sera étudié et enfin dans une troisième partie l'addiction au protoxyde d'azote sera développée.

## Partie 1 : Usage médical du protoxyde d'azote

### I. Propriétés physico-chimiques du protoxyde d'azote

Le protoxyde d'azote, aussi appelé oxyde nitreux ou oxyde de diazote, se compose de deux atomes d'azote et d'un atome d'oxygène (1). On le retrouve sous la forme d'un gaz incolore, au goût et à l'odeur légèrement sucré. Il n'est pas irritant pour les voies aériennes supérieures. Ce gaz est stable dans les pressions et températures normales. Il est soluble dans l'eau et ses vapeurs sont plus lourdes que l'air, sa densité est de 1,5. Le protoxyde d'azote est un gaz non combustible mais il peut accélérer l'embrassement des matériaux combustibles dans un incendie. Le protoxyde d'azote est un gaz oxydant puissant.

### II. Propriétés pharmacocinétique et pharmacodynamique

Chez l'Homme, il est absorbé par inhalation principalement. Son absorption est rapide, à un rythme de 1 L/min dans les deux premières minutes pour une concentration de 80 % de protoxyde d'azote. Il s'échange avec l'azote et diffuse ainsi dans les espaces corporels contenant de l'air, ce qui augmente le volume de protoxyde d'azote contenu dans notre corps et augmente la pression dans les espaces clos comme le péritoine ou les ventricules cérébraux. Étant plus soluble dans l'eau que l'oxygène, il diffuse plus rapidement à travers la membrane basale alvéolaire résultant en une entrée rapide dans la circulation sanguine. Cette diffusion rapide entraîne aussi une dilution du gaz alvéolaire ce qui peut conduire à une diminution de l'apport en oxygène aux tissus, aussi appelée hypoxie. Après dissolution dans la circulation sanguine, il se distribue dans tous les tissus, particulièrement dans les tissus richement vascularisés comme le cerveau, le cœur, les reins ou les glandes endocrines. Il passe la barrière hémato-encéphalique (BHE) et atteint le cerveau en seulement quelques secondes. Il passe aussi la barrière placentaire chez la femme enceinte. Le protoxyde d'azote atteint une concentration plasmatique chez le fœtus d'environ 80 % de la concentration plasmatique maternelle (2). Le protoxyde d'azote n'est pas métabolisé par notre organisme, il est éliminé sous forme inchangée par les poumons, même si de faibles quantités sont excrétées par les urines et la peau. On estime qu'il est complètement éliminé du sang seize heures après l'exposition. Chez le nouveau-né, il est éliminé rapidement par les poumons avec les

premières respirations à la naissance quand le protoxyde d'azote est administré pendant l'accouchement.

### III. Histoire du protoxyde d'azote

La découverte du protoxyde d'azote est attribuée à Joseph Priestley (1733-1804), chimiste et physicien anglais, en 1772. Le protoxyde d'azote est synthétisé par chauffage du nitrate d'ammonium qui sous l'effet de la chaleur se décompose en protoxyde d'azote et en eau. En 1799, le chimiste et physicien anglais Humphry Davy (1778-1829) l'expérimente sur lui-même et fait la découverte des effets psychotropes, anxiolytique et euphorique, du protoxyde d'azote. Humphry Davy nomme alors le protoxyde d'azote : « gaz hilarant » suite à ses expériences (3). Jusqu'alors, on savait seulement que les animaux à sang chaud qui respiraient ce gaz pur mouraient en quelques minutes. Il publie ses observations sur le protoxyde d'azote dans un livre « Reasearches, chemical and philosophical ; chiefly concerning nitrous oxide : or dephlogisticated nitrous air, and its respiration » en 1800. Il observe alors les effets du gaz pur mais il essaye aussi des mélanges dilués avec de l'oxygène ou de l'air. Il observe que le protoxyde d'azote améliore les symptômes du sevrage alcoolique, effet qu'il observe aussi sur lui-même. Dans le même temps, il administre aussi ce gaz aux visiteurs de la Pneumatic Institute à Bristol (Angleterre), qui est une organisation formée pour exploiter l'utilisation des gaz respiratoires récemment découverts pour la pratique médicale. Humphry Davy fait aussi découvrir le gaz hilarant à ses amis et associés dont les poètes Samuel Taylor Coleridge et Robert Southey. C'est ainsi qu'au début du XIXème siècle, bien avant son utilisation médicale, le protoxyde d'azote est utilisé à des fins récréatives dans la haute société britannique. Il est aussi utilisé comme divertissement populaire dans les foires.

En 1844, un dentiste américain, Horace Wells (1815-1848), assiste à une démonstration des effets du protoxyde d'azote à Hartford aux États-Unis. Pendant l'intervention, l'homme qui inhale le protoxyde d'azote se blesse à la jambe mais ne remarque pas sa blessure avant que les effets du protoxyde d'azote ne disparaissent. Horace Wells, préoccupé par la question des douleurs dentaires lors de ses interventions, découvre alors le potentiel anesthésique et analgésique de ce gaz. Il supervise ainsi la première opération avec du protoxyde d'azote, qui était l'extraction de sa propre molaire, et ne ressent aucune douleur. C'est la première application du protoxyde d'azote dans le domaine médical. Malheureusement, lors de la présentation de sa découverte aux médecins de la Faculté de médecine de Boston (États-

Unis), l'opération d'extraction dentaire ne fut pas sans douleur (4). Le protoxyde d'azote fut alors délaissé pendant quelque temps, au profit de l'utilisation de l'éther et du chloroforme. Cependant, ces gaz étant dangereux d'utilisation, vers la fin des années 1860, les chirurgiens expérimentèrent de nouveau le protoxyde d'azote avec succès. C'est le début de l'utilisation du protoxyde d'azote en dentisterie pour ses propriétés anesthésiantes.

Au XXème siècle, le protoxyde d'azote est étudié dans un autre domaine médical : la psychiatrie. On expérimente son utilisation pour l'investigation et le traitement des maladies psychiatriques. Tout d'abord, en utilisant des concentrations anesthésiques puis dans les années 1980, en utilisant des concentrations plus faibles pour éviter l'anesthésie des patients et pour des raisons de sécurité (5).

Outre ses utilisations récréationnelles et médicales, le protoxyde d'azote est largement utilisé dans l'industrie alimentaire. C'est en effet un agent idéal car il est non inflammable, bactériostatique, sans couleur et presque sans goût et sans odeur (3). Il est utilisé comme agent moussant et agent de mélange dans la production industrielle de crème chantilly. Il est aussi utilisé comme agent propulseur d'aérosol alimentaire, notamment pour faire de la crème chantilly maison. Il est alors vendu sous forme de cartouches pour siphon à chantilly.

Il est utilisé dans les moteurs de voitures de course et de fusées pour augmenter la poussée en raison de sa propriété de soutenir la combustion. Dans les laboratoires, il est aussi utilisé comme agent comburant pour la flamme en spectrométrie d'absorption atomique. On le retrouve enfin dans l'industrie électronique dans la fabrication de semi-conducteurs (1). Le protoxyde d'azote serait aussi utilisé pour préparer les plongeurs à des plongées profondes. En effet, le protoxyde d'azote imiterait la désorientation et les changements de comportements qui apparaissent lorsqu'un plongeur refait surface trop rapidement depuis les profondeurs (6).

Dans la littérature, ce n'est pas avant la moitié du XXème siècle que la sécurité du protoxyde d'azote commence à être mise en cause. Lassen *et al* rapportent en 1956 un risque potentiel de suppression de la moelle osseuse avec l'anesthésie au protoxyde d'azote (7). On découvre aussi des problèmes de santé chez les professionnels de santé qui utilisaient ce gaz sans protection, des systèmes de ventilation sont alors mis en place. En 2010, l'essai ENIGMA (Evaluation of Nitrous oxide In the Gas Mixture for Anesthesia) I puis en 2015 l'essai ENIGMA II explorent l'impact d'une exposition à des taux anesthésiques de protoxyde d'azote



sur la survenue d'ischémie myocardique. Aujourd'hui, et depuis quelques années, on remonte dans la littérature des cas de déficits neurologiques et d'autres problèmes de santé, suite à un usage récréatif du protoxyde d'azote qui devient un problème sanitaire en France et partout dans le monde (8, 9). Le protoxyde d'azote reste néanmoins toujours utilisé pour ses propriétés médicales. Aujourd'hui, il fait toujours partie de la Liste des Médicaments Essentiels de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

Le protoxyde d'azote est naturellement présent dans notre atmosphère, il représente aujourd'hui une concentration atmosphérique de 0,327 ppm (particule per million). C'est un puissant gaz à effet de serre, son potentiel de réchauffement est d'ailleurs 310 fois supérieur à celui du dioxyde de carbone. Il est l'un des principaux contributeurs à la destruction de la couche d'ozone. Les émissions, en augmentation depuis des années, proviennent principalement de l'utilisation d'engrais azotés, qui sont responsables des phénomènes de nitrification/dénitrification, dans l'agriculture. Le Protocole de Kyoto, à visée internationale, a d'ailleurs comme objectif de diminuer les émissions de protoxyde d'azote au même titre que les émissions de dioxyde de carbone ou de méthane (10).

#### IV. Réglementation en France

En France, le protoxyde d'azote à usage médical est disponible sous deux formes. Une première forme pure et une deuxième forme mélangée avec de l'oxygène en quantité équimolaire. Sous ses deux formes, le protoxyde d'azote appartient à la catégorie des anesthésiques généraux. Sous sa forme pure, le protoxyde d'azote à usage médical est réservé à l'usage hospitalier, il appartient à la réserve hospitalière. Il est classé dans la liste I. Le protoxyde d'azote obtient son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en 2001 après avoir obtenu une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) en 1998. Sous sa forme pure, il ne peut être utilisé qu'au bloc opératoire et en salle de travail. En dehors de ces emplacements, la deuxième forme doit être utilisée. Le mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote (abrégié en MEOPA) consiste en un mélange à part égale à 50 % d'oxygène et à 50 % de protoxyde d'azote. Ce mélange obtient aussi son AMM pour la réserve hospitalière en 2001 et est classé dans la liste I.

En 2009, une AMM est obtenue pour une utilisation du MEOPA en dehors de l'hôpital. Cette AMM ne concerne pas la mise à disposition de protoxyde d'azote pur. En ville, le MEOPA est

réservé à l'usage professionnel, il ne peut pas être délivré aux patients. Cette mise à disposition en ville s'est accompagnée de la mise en place d'un plan de gestion des risques (PGR). Il fait suite à la classification du protoxyde d'azote comme pouvant produire une dépendance. Le PGR consiste en différents points : réalisation d'une surveillance de pharmacovigilance et de pharmacodépendance renforcée, sécurisation et traçabilité de la distribution et de la récupération avec notamment vérification à la commande de la qualité et de la formation du demandeur, sécurisation de l'utilisation avec un volume des bouteilles limité à 5L et sécurisation des bouteilles, réalisation d'un plan de formation des professionnels, mise à disposition d'un document d'information destiné aux patients (en cas de stockage à domicile). De plus, le protoxyde d'azote à usage médical suit la réglementation des produits stupéfiants en France, avec entre autre la mise en place d'un stockage sécurisé et l'obligation de divulgation de vol (11).

Le protoxyde d'azote déplace l'oxygène dans un espace clos, conduisant à l'asphyxie, c'est-à-dire qu'une quantité insuffisante d'oxygène est fournie aux tissus et aux organes. C'est pourquoi on le retrouve mélangé à l'oxygène en ville, afin de garantir sa sécurité d'utilisation. En France, quatre médicaments contenant ce mélange existent sur le marché : Antasol, Entonox, Kalinox et Oxynox.

En France, les indications du MEOPA telles que décrites dans les AMM sont :

- Analgésie de courte durée des actes douloureux ou en cas de douleur légère à modérée chez l'adulte et l'enfant de plus d'un mois (ex : ponction lombaire, myélogramme, aide médicale d'urgence lors d'un traumatisme, réduction de fractures simples ou de certaines luxations périphériques, petite chirurgie superficielle, ponction veineuse, brûlure ou pansement de brûlure, transport).
- Sédation en soins dentaires chez les nourrissons, enfants et adolescents, les patients anxieux ou les patients handicapés.
- Analgésie en obstétrique, en milieu hospitalier exclusivement, dans l'attente d'une analgésie péridurale, ou en cas de refus ou d'impossibilité de la réaliser.

Et les indications du protoxyde d'azote pur sont donc : adjuvant de l'anesthésie générale, en association avec tous les agents d'anesthésie administrés par voie intraveineuse ou par inhalation, adjuvant de l'analgésie au bloc opératoire ou en salle de travail.

## *A. Identification et stockage des bouteilles*

Le protoxyde d'azote est stocké dans des bouteilles sous la forme de gaz comprimé. Le protoxyde d'azote pur se présente sous la forme d'une bouteille avec un corps blanc, un chapeau blanc, et une coloration bleue au niveau de l'ogive. Le MEOPA se présente sous la même forme mais avec une ligne bleue sur fond blanc au niveau de l'ogive. La présence de deux couleurs sur l'ogive signifie généralement la présence d'un mélange de deux gaz dans une bouteille. Ces bouteilles sont à différencier des bouteilles d'oxygène qui sont totalement blanches, des confusions entre ces deux bouteilles ont été observées d'après l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). De plus, une étiquette mentionne sur chaque bouteille la nature du gaz qu'elle contient.

Les bouteilles de MEOPA doivent être stockées à des températures positives (supérieure à 0°C). En effet, une exposition à des températures négatives entraîne une dissociation du protoxyde d'azote et de l'oxygène, car à des températures négatives le protoxyde d'azote se liquéfie en partie. Cela entraîne un risque de surdosage en protoxyde d'azote, car le début de l'administration de ce mélange comportera trop d'oxygène et la fin de l'administration trop de protoxyde d'azote. Elles doivent aussi être stockées dans un espace bien ventilé pour ne pas entraîner d'accumulation éventuelle de protoxyde d'azote dans l'environnement.

Les bouteilles de MEOPA pleines doivent être stockées en position horizontale pendant 48 heures au moins avant une première utilisation. Dans toutes les autres situations, elles doivent être stockées en position verticale avec arrimage systématique, notamment pendant leur utilisation et leur transport. Elles doivent être stockées à l'écart de toute source de chaleur, de matières inflammables et ne doivent pas être graissées. Elles doivent être stockées dans un local fermé à clef et réservé à l'usage des gaz à usage médical.

## *B. Mode d'administration du MEOPA*

L'administration du protoxyde d'azote se fait par l'intermédiaire d'un masque, qui permet une administration du gaz par voie buccale et voie nasale. Mais on peut aussi retrouver une administration avec seulement un embout buccal ou seulement un masque nasal. Le masque nasal est notamment utilisé lors de soins dentaires car cela permet d'avoir un accès à la sphère buccale tout en administrant le gaz.

Lors de l'administration du MEOPA, le débit du gaz est établi uniquement par rapport à la ventilation spontanée du patient. Deux modes d'administration existent. Le premier mode d'administration se nomme le débit contrôlé. Le professionnel de santé sélectionne un débit au niveau du débitmètre présent sur le robinet des bouteilles de MEOPA. Le patient reçoit un débit continu de MEOPA. Il existe aussi un deuxième mode d'administration qui se nomme débit à la demande ou débit libre. Dans ce cas, un dispositif d'auto-administration appelé « valve à la demande » est placé à la sortie du robinet des bouteilles de MEOPA. Cette valve à la demande régule le débit en fonction du besoin du patient. Quand le patient inspire, la valve permet l'inspiration de MEOPA et quand le patient expire, la valve interrompt le débit. Ce débit est donc discontinu. Ce mode d'administration permet aussi de limiter la libération de MEOPA dans l'environnement et ainsi limiter l'exposition du personnel médical à ce gaz.

Quand le professionnel de santé choisit l'utilisation d'un masque facial, il est préférable que le patient maintienne lui-même le masque sur son visage, cela s'appelle l'auto-administration. Ainsi, si le patient reçoit une dose de protoxyde d'azote trop élevée et que le patient perd conscience, le masque tombera et cela permettra au patient de respirer de l'air ambiant. C'est un dispositif de sécurité afin de prévenir le surdosage. Dans tous les cas, la durée de l'inhalation du MEOPA ne doit pas dépasser 60 minutes en continu par jour. Et si l'exposition devait se faire sur plusieurs jours, elle ne doit pas dépasser 15 jours.

### *C. Exposition professionnelle*

Le protoxyde d'azote étant plus lourd que l'air, il peut s'accumuler facilement dans un lieu confiné, mal ventilé. Il s'accumulera alors au niveau du sol. En France, l'exposition au protoxyde d'azote est réglementée par la circulaire du 10 octobre 1985 (12). D'après cette circulaire, les concentrations de protoxyde d'azote doivent être inférieures à 25 ppm pendant la phase d'entretien durant une anesthésie à proximité du patient et du personnel soignant. Généralement, les polluants présents dans l'air sur les lieux de travail sont réglementés par la valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP). La VLEP définit une concentration atmosphérique limite à ne pas dépasser et qui ne représente pas de risque d'altération de la santé. Il existe deux types de VLEP. La valeur limite à court terme (VLCT) prévient des effets néfastes sur la santé liés aux pics d'exposition à un polluant. La VLCT est souvent établie sur une durée de quinze minutes. On retrouve aussi la valeur limite sur huit heures ou valeur limite de moyenne d'exposition, qui prévient des effets néfastes sur la santé sur une exposition

à plus long terme. Or, en France, il n'existe pas dans la réglementation actuelle une VLCT ou une valeur limite sur huit heures. Par comparaison, aux États-Unis, la réglementation a fixé une valeur limite d'exposition professionnelle sur huit heures qui est de 50 ppm. Dans le monde, les valeurs pour des expositions de huit heures varient entre 25 et 100 ppm (13).

De plus, la réglementation en France définit une valeur pour une utilisation au bloc opératoire, cependant le protoxyde d'azote est aujourd'hui beaucoup utilisé en dehors du bloc opératoire. Et pour cette utilisation aucune valeur réglementaire d'exposition n'existe aujourd'hui. Des études récentes menées dans des hôpitaux ont mis en évidence des concentrations nettement supérieures à la valeur de 25 ppm en dehors des blocs opératoires (13, 14).

## V. Propriétés médicales

### A. *Propriétés anesthésiques et utilisation en anesthésie*

Le protoxyde d'azote entraîne une dépression du système nerveux central (SNC). Il présente des propriétés anesthésiantes, c'est-à-dire qu'il entraîne une perte réversible de la conscience (aussi appelée narcose) associée à une abolition ou une diminution des réflexes et un relâchement musculaire. L'anesthésie est associée à une perte de la sensibilité à la douleur (analgésie), à une dépression respiratoire et à des perturbations cardiovasculaires. L'anesthésie est découpée en trois grandes phases : l'induction, l'entretien de l'anesthésie et le réveil.

Le protoxyde d'azote entraîne un faible relâchement musculaire. Il est considéré comme un agent anesthésique à faible pouvoir anesthésique. En anesthésiologie, la puissance des agents volatils est définie par la concentration alvéolaire minimale (CAM ou MAC en anglais). La CAM désigne la concentration dans l'alvéole pulmonaire permettant de prévenir les mouvements lors de l'incision chirurgicale chez 50 % des patients. La CAM du protoxyde d'azote est de 105 % chez l'Homme. Il ne peut pas seul induire une profondeur d'anesthésie suffisante pour effectuer un acte chirurgical. Il est donc toujours utilisé en combinaison avec d'autres agents anesthésiques, c'est un adjuvant de l'anesthésie.

Le protoxyde d'azote entraîne ce que l'on appelle l'effet « second gaz ». En phase d'induction, comme le protoxyde d'azote a une diffusion sanguine rapide, il augmente la concentration alvéolaire des autres gaz administrés simultanément, en particulier les halogénés et l'oxygène.

Il permet une induction de l'anesthésie plus rapidement. Il accélère aussi le réveil par le mécanisme inverse, en accélérant la diminution des concentrations en halogénés (15).

Le protoxyde d'azote permet aussi de diminuer les consommations des anesthésiques volatils et injectables pour obtenir le même effet. Ces diminutions sont d'environ 30 % pour les halogénés et d'environ 25 % pour le propofol, un agent anesthésique injectable. Il permet ainsi de réduire le coût financier des opérations.

Le protoxyde d'azote a longtemps été considéré comme un facteur pouvant réduire le risque de mémorisation peropératoire. La mémorisation peropératoire désigne le souvenir d'événements survenus pendant la période opératoire, souvent sous la forme d'impressions sensorielles, en général des sons ou des paroles prononcées. Elle est le résultat d'une anesthésie de profondeur insuffisante. Aujourd'hui, la diminution de ce risque est controversée (15).

L'hyperalgésie est définie comme une douleur amplifiée anormalement suite à un stimulus douloureux. Des études ont rapporté un phénomène d'hyperalgésie post-opératoire suite à des opérations sous anesthésie générale chez l'animal. Des observations similaires ont été rapportées chez l'Homme. Le récepteur NMDA (N-méthyl-D-aspartate) aurait un rôle essentiel dans ce phénomène et les médicaments opioïdes seraient responsables du développement de cet effet. Le protoxyde d'azote a un effet anti-hyperalgésique qui est intéressant lors de son utilisation comme adjuvant de l'anesthésie.

## *B. Propriétés analgésiques*

En 1937, Seevers *et al* publient la première étude qui démontre l'effet anti-nociceptif du protoxyde d'azote en montrant une élévation dose dépendante du seuil de la douleur (16). Le protoxyde d'azote présente des propriétés analgésiques, c'est-à-dire qu'il prévient ou diminue la sensation de douleur. Il réduit en effet le seuil de perception de différents stimuli douloureux. Les propriétés analgésiques du protoxyde d'azote sont concentrations dépendantes. Elles démarrent avec une concentration de 10 % en protoxyde d'azote. Au-delà d'une concentration de 40 %, les propriétés hypnotiques sont prédominantes et il est difficile d'évaluer ses propriétés analgésiques propres. Une concentration de 20 % de protoxyde d'azote serait équivalent à 15 mg de morphine en sous-cutanée (17).

Une des principales caractéristiques du protoxyde d'azote est qu'il a une action analgésique rapide. On considère qu'après trois minutes d'inhalation, l'effet analgésique est obtenu pour effectuer un acte douloureux. Et en quelques minutes après l'inhalation, le niveau d'analgésie retourne à l'état normal. Son faible pouvoir anesthésique permet de préserver un état d'éveil chez les patients lorsqu'il est utilisé pour ses propriétés analgésiques.

### *C. Propriétés anxiolytique, analgésiques et la sédation consciente*

La sédation consciente est une technique très utilisée dans le domaine de l'odontologie (18, 19). Elle permet d'obtenir un état de dépression du SNC, d'où le terme de sédation, tout en maintenant les réflexes de protection des voies aériennes du patient. On parle de sédation qui est consciente car le patient est conscient et peut répondre à des ordres. Les caractéristiques retrouvées sont : une conscience du patient, une respiration normale, des mouvements oculaires normaux, une participation du patient, une dépression du SNC, une augmentation du seuil de la douleur, une perte de la notion du temps. L'objectif de la sédation consciente est le contrôle de l'anxiété du patient. Le protoxyde d'azote est l'agent idéal de la sédation consciente, grâce à l'association de ses propriétés anesthésiques faibles et de ses propriétés analgésiques et anxiolytiques. Dans le cadre de cette technique, les concentrations de protoxyde d'azote utilisées varient de 20 à 50 %. Les concentrations de protoxyde d'azote sont titrées en fonction du patient jusqu'à l'effet désiré. Le praticien commence en général avec une concentration en protoxyde d'azote de 20 % puis augmente de 10 % toutes les minutes jusqu'à l'effet désiré.

Les avantages de la sédation consciente en odontologie sont multiples. La réduction de l'anxiété du patient à consulter peut contribuer à un accès précoce aux soins dentaires, permettant ainsi des actions de prévention et de dépistage. L'accès précoce aux soins induit aussi des soins moins invasifs, moins longs et donc moins coûteux. Les propriétés pharmacocinétiques du protoxyde d'azote présentent aussi des avantages, avec une rapidité d'action et un temps de récupération court.

## VI. Mécanisme d'action

### A. *Le système opiacé et action analgésique*

#### a. *Présentation du système opiacé*

La découverte du système opioïde endogène ou système opiacé dans les années 1970 a permis l'émergence des premières hypothèses quant au mécanisme d'action du protoxyde d'azote. De multiples études montrent que le protoxyde d'azote utiliserait le système opioïde endogène pour son activité analgésique.

Le système opioïde endogène contrôle de nombreuses réponses de l'organisme dont la perception de la douleur ou la nociception. Ce système est constitué de trois types de récepteurs aux opiacés ou récepteurs opioïdes (les récepteurs  $\mu$ , les récepteurs  $\delta$  et les récepteurs  $\kappa$ ) et de peptides opioïdes endogènes (enképhalines, endorphines, dynorphines). Des molécules exogènes peuvent se lier aux récepteurs opioïdes et activer ce système, dont la plus célèbre est la morphine. Les récepteurs opioïdes appartiennent à la famille des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) de type Gi/Go. Les RCPG sont des récepteurs trans-membranaires composés de sept domaines trans-membranaires. Ces récepteurs permettent d'activer une protéine G qui module ensuite l'activité d'une enzyme ou d'un canal ionique. Les RCPG de type Gi/Go conduisent à une inhibition de l'adénylate cyclase.

Concernant les peptides opioïdes endogènes, il existe trois précurseurs de ces peptides : la pro-opiomélanocortine (POMC), la pro-enképhaline et la pro-dynorphine. Ces trois précurseurs vont se cliver en :  $\beta$ -endorphines, met- et leu-enképhaline, et dynorphines et néoendorphines respectivement. Les  $\beta$ -endorphines auront une activité préférentielle avec les récepteurs  $\mu$ , les met et leu-enképhalines auront une activité préférentielle avec les récepteurs  $\delta$ , tandis que les dynorphines et néoendorphines auront une activité préférentiellement sur les récepteurs  $\kappa$ .



## *b. Activité du protoxyde d'azote sur les récepteurs opioïdes*

Une des premières observations d'une intervention du système opioïde endogène dans l'effet analgésique du protoxyde d'azote est que l'administration d'antagonistes opioïdes peut atténuer cet effet analgésique. Un antagoniste est une substance qui bloque un récepteur en se fixant sur un de ses sites d'action. L'agoniste du récepteur ne peut alors plus exercer son effet. Les principaux antagonistes des récepteurs opioïdes sont la naloxone et la naltrexone. La naloxone et la naltrexone sont des antagonistes des récepteurs  $\mu$ ,  $\delta$  et  $\kappa$ . Chez les animaux, on ne parle pas d'effet analgésique d'une substance, car les animaux ne peuvent pas exprimer une réduction de la sensation de douleur, on parle plutôt d'effet anti-nociceptif.

En 1976, une expérience remarque que l'injection de naloxone chez le rat et la souris réduit fortement les effets anti-nociceptifs du protoxyde d'azote (20). Durant cette expérience, les concentrations nécessaires pour atténuer l'effet anti-nociceptif sont élevées par rapport aux concentrations nécessaires pour contrer l'effet anti-nociceptif de la morphine. D'autres études confirment ces observations chez la souris et le rat Wistar (21, 22, 23). Une autre étude chez la souris a montré que la naloxone et la naltrexone atténuent l'activité locomotrice induite par le protoxyde d'azote (24). En 1979, une étude chez l'Homme montre que l'administration de naloxone inverse partiellement l'effet analgésique du protoxyde d'azote (25). En 1980, l'application d'une douleur expérimentale aiguë chez l'Homme associée à de la naloxone à faible dose a diminué significativement l'analgésie au protoxyde d'azote (26). Une autre étude montre qu'à faible dose, la naloxone peut atténuer l'analgésie au protoxyde d'azote sur une douleur chronique chez l'Homme (27).

Cependant, ils existent des études contradictoires avec ces dernières. Chez le rat Sprague Dawley mâle, l'administration de naloxone n'a pas inhibé l'anti-nociception du protoxyde d'azote (28). Mais certains auteurs affirment que ces études utilisent des concentrations de naloxone qui bloquent normalement les effets anti-nociceptifs de la morphine, alors que le protoxyde d'azote requiert des doses plus importantes de naloxone que la morphine pour diminuer les effets anti-nociceptifs (29). L'administration de naloxone n'a pas réussi à diminuer la réponse analgésique au protoxyde d'azote lors d'une douleur dentaire postopératoire chez l'Homme (30). Cependant, dans cette dernière étude, la douleur est évaluée à quarante minutes après l'injection de naloxone, alors que les concentrations cérébrales de naloxone baissent énormément après quinze minutes, ce qui pourrait être un

biais à l'étude. Gillman soutient d'ailleurs que certaines de ces études qui n'ont pas réussi à mettre en évidence une inversion de l'effet anti-nociceptif suite à l'administration d'antagonistes opioïdes n'ont pas pris en compte la demi-vie de la naloxone (31). Selon une autre étude, la naloxone ne bloquerait pas l'effet analgésique du protoxyde d'azote chez l'Homme, mais ne modifierait pas aussi les effets subjectifs ou cognitifs du protoxyde d'azote (32). De plus, dans certaines études, la naloxone atténue mais potentialise aussi les effets analgésiques du protoxyde d'azote (33). Les études d'administration d'antagonistes opioïdes autant chez l'animal que chez l'Homme sont donc contradictoires.

Plusieurs études mettent en évidence une liaison du protoxyde d'azote aux différents types de récepteurs opioïdes. Une étude *in vitro* de liaison à des radio-récepteurs montre que le protoxyde d'azote interfère avec la liaison de la 3H-naloxone, antagoniste des récepteurs  $\mu$ , suggérant donc une interaction avec le récepteur  $\mu$  (34). Mais dans une autre étude, le protoxyde d'azote n'interfère pas avec la liaison de la 3H-dihydromorphine, un agoniste des récepteurs  $\mu$ , amenant à la conclusion inverse de l'étude précédente (23).

Comme nous l'avons vu précédemment, de fortes doses de naloxone sont nécessaires pour diminuer l'effet analgésique du protoxyde d'azote, des doses plus fortes que celles utilisées pour la morphine. La naloxone a moins d'affinité pour le récepteur  $\kappa$  que pour le récepteur  $\mu$ , les doses de naloxone nécessaires pour bloquer les effets du récepteur  $\kappa$  sont donc plus élevées. Certains auteurs émettent donc l'hypothèse que le protoxyde d'azote exercerait son activité analgésique via l'interaction avec les récepteurs  $\kappa$ , en plus des récepteurs  $\mu$ . De plus, des travaux effectués chez la souris ont montré que la dynorphine, le ligand endogène du récepteur  $\kappa$ , pourrait être impliquée dans l'analgésie due au protoxyde d'azote (35). D'autres études démontrent que divers antagonistes des récepteurs  $\kappa$  atténuent l'analgésie au protoxyde d'azote chez la souris (36, 37). Le récepteur  $\delta$  ne semble pas impliqué dans les effets analgésiques du protoxyde d'azote, comme le montrent les études utilisant des antagonistes de ce récepteur (37, 38).

En résumé, le protoxyde d'azote serait un agoniste des récepteurs opioïdes  $\mu$  et des récepteurs opioïdes  $\kappa$  ce qui expliquerait ses propriétés analgésiques.

### *c. Libération de peptides opioïdes endogènes*

Le protoxyde d'azote pourrait ainsi agir via le système opioïde endogène en étant directement agoniste des récepteurs opioïdes. Mais il pourrait aussi agir indirectement sur les récepteurs opioïdes via la libération de peptides opioïdes endogènes qui eux-même se lieraient alors aux récepteurs opioïdes. Ces deux mécanismes peuvent coexister, comme c'est le cas pour la molécule opioïde de référence, la morphine.

Le fait que la naloxone ne soit pas totalement efficace pour contrer l'analgésie et les effets locomoteurs dus au protoxyde d'azote renforce l'hypothèse que le protoxyde d'azote entraînerait la libération de peptides opioïdes endogènes car ces derniers sont plus résistants aux antagonistes que les opioïdes exogènes. Cela signifie qu'il faut des concentrations d'antagonistes élevées pour antagoniser leurs actions. En 1985, une étude retrouve une augmentation des concentrations de met-enképhaline dans le LCR (liquide céphalo-rachidien) de rats mâles Sprague Dawley non-transgéniques exposés au protoxyde d'azote à 75 % pendant soixante minutes mais pas d'augmentation des concentrations de leu-enképhaline ou de la  $\beta$ -endorphine (39). L'augmentation des concentrations de met-enképhaline est aussi retrouvée dans le tronc cérébral, la moelle épinière, l'hypothalamus, le corpus striatum mais pas dans le cortex cérébral ou le diencéphale du rat Sprague Dawley mâle non-transgénique (40). En 1987, l'exposition à 60 % et 80 % de protoxyde d'azote chez le rat mâle Sprague Dawley non-transgénique dans une étude a entraîné une augmentation des concentrations de  $\beta$ -endorphine dans la région médiobasale de l'hypothalamus, le diencéphale ainsi que dans la substance grise péri-aqueducule (SGPA). Cette dernière étude n'a cependant pas étudié les concentrations de met-enképhaline ou de leu-enképhaline (41). En 1995, l'exposition de chiens à 65-75 % de protoxyde d'azote provoque une augmentation des concentrations de met-enképhaline dans le LCR de ces derniers, sans augmentation des concentrations de dynorphine ou de la  $\beta$ -endorphine (42). Chez le rat Sprague Dawley non-transgénique, un pré-traitement intra-cérébroventriculaire avec une forme tronquée de la  $\beta$ -endorphine (la  $\beta$ -endorphine<sub>1-27</sub>) e et qui agit en compétition avec la  $\beta$ -endorphine sur les récepteurs opioïdes, bloque partiellement les effets anti-nociceptifs du protoxyde d'azote, suggérant une intervention de la  $\beta$ -endorphine (38). De plus, l'effet analgésique du protoxyde d'azote serait sensible à l'administration d'anti-sérums contre la  $\beta$ -endorphine chez le rat Sprague Dawley mâle (43). Une étude chez le rat Wistar mâle non-transgénique n'a pas retrouvé d'augmentation des concentrations de met-enképhaline exposé à 80 % de protoxyde d'azote

pendant une à dix-huit heures, et ce dans différentes régions du cerveau (44). Chez l'Homme, l'administration de protoxyde d'azote à 70 % lors de l'induction d'une anesthésie n'a pas augmenté les concentrations de leu-enképhaline ni de  $\beta$ -endorphine dans le LCR (45).

Les différentes études ne semblent pas concordantes pour préciser le peptide opioïde endogène mis en jeu dans les effets analgésiques du protoxyde d'azote. De plus, les études animales et humaines réalisées pour identifier l'interaction du protoxyde d'azote avec le système opioïde endogène restent anciennes pour la grande majorité. En 2002, Fujinaga & Maze émettent l'hypothèse que le type de peptide opioïde endogène libéré pourrait être dépendant de l'espèce étudiée ou de la souche étudiée ou même de la région du cerveau étudiée (46).

La libération neuronale de peptides opioïdes endogènes, dont la  $\beta$ -endorphine, semblerait dépendante de l'oxyde nitrique (NO) dans le SNC (voir Figure 1). L'oxyde nitrique est connu pour être un modulateur dans la libération neuronale de différents neurotransmetteurs et d'hormones endocrines. L'oxyde nitrique synthase catalyse la conversion de la L-arginine en oxyde nitrique. L'effet anti-nociceptif du protoxyde d'azote peut être inhibé par des inhibiteurs de l'oxyde nitrique synthase (NO synthase) chez la souris mâle NIH Suisse non-transgénique exprimant tous les récepteurs opioïdes ainsi que chez le rat (47, 48). L'effet était même inversé par une pré-administration de L-arginine au niveau intracérébroventriculaire. L'administration intracérébroventriculaire du précurseur de l'oxyde nitrique, la L-arginine ou du donneur de l'oxyde nitrique, 3-morpholinosydnoimine (ou SIN-1) entraîne un effet anti-nociceptif chez la souris. Et cet effet a été antagonisé par un anti-sérum contre la dynorphine, ce qui amène à la conclusion que l'oxyde nitrique pourrait stimuler la libération de dynorphine et provoquer une anti-nociception (49).

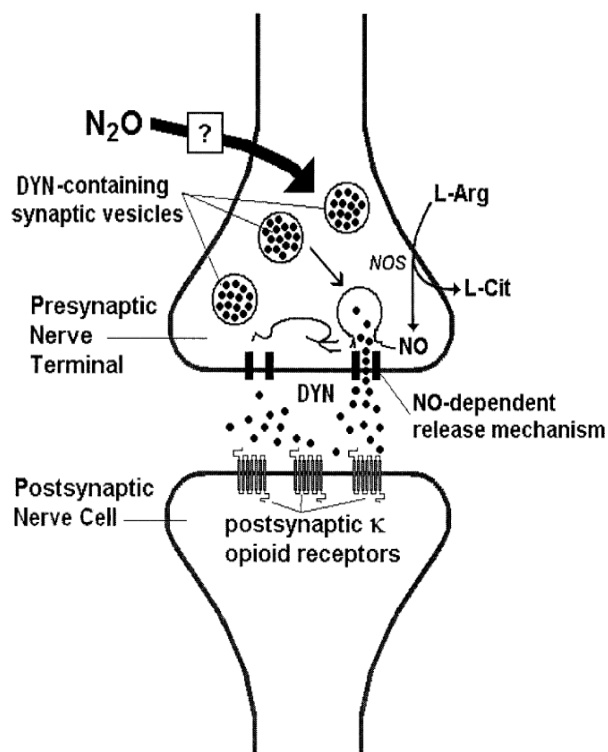


Figure 1: Mécanisme d'action analgésique du protoxyde d'azote au niveau d'une synapse

Le protoxyde d'azote (N<sub>2</sub>O) stimulerait la libération de peptides opioïdes endogènes, dont la dynorphine (DYN). Le neurone pré-synaptique convertit la L-Arginine (L-Arg) en L-Cystéine (L-Cit) grâce à la NO synthase (NOS). Cette réaction entraîne aussi la formation de monoxyde d'azote (NO). La libération de dynorphine serait aussi sous le contrôle d'un mécanisme dépendant du monoxyde d'azote. Une fois libérée dans l'espace synaptique, la dynorphine se lie aux récepteurs membranaires opioïdes post-synaptiques  $\kappa$ .

N<sub>2</sub>O : protoxyde d'azote, DYN-containing synaptic vesicles : vésicules synaptiques contenant la dynorphine, L-Arg : L-Arginine, NOS : NO synthase, L-Cit : L-Cystéine, NO : monoxyde d'azote, presynaptic nerve terminal : terminaison nerveuse pré-synaptique, NO-dependent release mechanism : mécanisme de libération dépendant du monoxyde d'azote, postsynaptic nerve cell : cellule nerveuse post-synaptique, DYN : dynorphine, postsynaptic  $\kappa$  opioid receptors : récepteurs opioïdes post-synaptiques  $\kappa$

Source : Emmanouil DE, Quock RM. *Advances in understanding the actions of nitrous oxide.* *Anesth Prog.* 2007;54(1):9-18.

Une exposition au protoxyde d'azote chez le rat Sprague Dawley *in vivo* a augmenté les niveaux des métabolites de l'oxyde nitrique, à savoir de nitrite et nitrate, mais aussi de  $\beta$ -endorphine dans le LCR. Un pré-traitement par un inhibiteur de la NO synthase, L-NAME, a entraîné une abolition de l'augmentation de ces concentrations (50). Cela suggère une association entre l'augmentation de l'activité de l'oxyde nitrique et la libération de  $\beta$ -endorphine lors de l'exposition des rats au protoxyde d'azote et donc avec pour hypothèse que l'oxyde nitrique stimulerait la libération de  $\beta$ -endorphine. Cette libération de métabolites de l'oxyde nitrique et de  $\beta$ -endorphine serait localisée au niveau du noyau arqué de l'hypothalamus et de la SGPA du mésencéphale (51).

#### *d. Les voies nociceptives supra-spinal et infra-spinal impliquées*

La SGPA constitue un regroupement de neurones localisés au niveau du mésencéphale dans le tronc cérébral. Elle a un rôle clé dans l'intégration des entrées nociceptives ascendantes et des sorties inhibitrices descendantes. Les sorties inhibitrices descendantes sont importantes pour la modulation de la douleur par le système endogène. Au niveau de la SGPA, le contrôle inhibiteur descendant s'exerce par l'intermédiaire de peptides opioïdes endogènes, notamment la  $\beta$ -endorphine. Une étude a constaté que des lésions de la SGPA ventrale et caudale, par de l'acide kaïnique, a presque complètement atténué les effets anti-nociceptifs du protoxyde d'azote chez le rat Sprague Dawley (52). De plus, l'injection d'un antagoniste opioïde  $\mu$ -sélectif dans la SGPA a entraîné une réduction dose dépendante des effets anti-nociceptifs du protoxyde d'azote toujours chez le rat (38). Une autre étude a réussi à bloquer partiellement l'effet anti-nociceptif du protoxyde d'azote chez le rat Sprague Dawley suite à l'injection de naloxone dans la SGPA (53). En 2008, une étude a démontré qu'un pré-traitement avec la  $\beta$ -chlornaltrexamine, un antagoniste irréversible des récepteurs opioïdes, dans la SGPA a entraîné un antagonisme dose-dépendant de l'anti-nociception induite par le protoxyde d'azote cette fois-ci chez la souris (54).

La POMC est le peptide précurseur de la  $\beta$ -endorphine et de l'ACTH (adrénocorticotrophine ou hormone adrénocorticotrope). Le noyau arqué de l'hypothalamus contient une concentration importante de neurones POMC. Une étude a mis en évidence que l'exposition au protoxyde d'azote pourrait avoir un effet stimulant sur les neurones POMC centraux du noyau arqué pour libérer la  $\beta$ -endorphine (41). Une voie majeure des neurones POMC se projette vers la SGPA du mésencéphale. La voie noyau arqué de l'hypothalamus – SGPA est importante au niveau pharmacologique dans le soulagement de la douleur. Cette voie semblerait intervenir dans l'effet analgésique du protoxyde d'azote. Il semblerait aussi que le protoxyde d'azote induise une libération de CRF (corticotrophin releasing factor) au niveau de l'hypothalamus chez le rat (55) et cette libération de CRF activerait les neurones opioïdes de la SGPA.

Plusieurs études mettent en évidence une action des neurones noradrénergiques au niveau supra-spinal. Une étude démontre que l'injection intra-péritonéale de yohimbine, un antagoniste des récepteurs adrénérgiques  $\alpha_2$  capable de franchir la barrière hémato-encéphalique, a presque complètement bloqué l'effet anti-nociceptif du protoxyde d'azote chez

le rat, alors qu'un autre antagoniste  $\alpha_2$  non capable de franchir la barrière hémato-encéphalique n'a pas réussi à atténuer l'effet anti-nociceptif. Cela implique que les récepteurs adrénergiques sont impliqués au niveau supra-spinal dans l'effet anti-nociceptif du protoxyde d'azote (28). De plus, une étude démontre que le protoxyde d'azote active les noyaux noradrénergiques pontins chez le rat (56). Les noyaux noradrénergiques pontins sont les sites majeurs qui interviennent dans la voie descendante inhibitrice noradrénergique. Plus particulièrement, une étude démontre qu'une lésion du *locus coeruleus* atténue l'effet anti-nociceptif du protoxyde d'azote chez le rat (29). Le *locus coeruleus*, situé dans le tronc cérébral, contient le principal noyau de neurones noradrénergiques. Et ces neurones noradrénergiques du *locus coeruleus* du tronc cérébral activent aussi les neurones opioïdes de la SGPA.

Une étude a démontré qu'en transectant la moelle épinière au niveau T3-T4 l'effet anti-nociceptif du protoxyde d'azote à 70 % était complètement éliminé chez le rat, ce qui indique bien une intervention des voies inhibitrices descendantes dans l'effet analgésique du protoxyde d'azote (57). Les voies inhibitrices descendantes sont inhibées au repos par des inter-neurones GABAergiques (acide gamma-aminobutyrique) inhibiteurs, situés au niveau de la SGPA. Ainsi, l'entrée nociceptive activerait les voies inhibitrices descendantes en supprimant cette inhibition par d'autres neurones inhibiteurs, comme par exemple les neurones opioïdiques. Donc, dans le cas du protoxyde d'azote, la libération de peptides opioïdes endogènes par l'activation des neurones opioïdes dans la SGPA inhibe l'inhibition des inter-neurones GABAergiques inhibiteurs. Ce qui stimule ainsi les voies inhibitrices descendantes entraînant donc une modulation de la douleur et du processus nociceptif dans la moelle épinière, notamment au niveau de la corne dorsale.

Il existe trois grands types de neurones inhibiteurs descendants : les neurones noradrénergiques, les neurones sérotoninergiques et les neurones opioïdiques. Concernant les neurones inhibiteurs descendants opioïdiques, une étude n'a pas réussi à provoquer une inhibition de l'anti-nociception induite par le protoxyde d'azote lors de l'administration de naloxone au niveau de la moelle épinière chez le rat (58). Cependant, l'administration de naloxone intra-péritonéale et intra-cérébroventriculaire a entraîné un effet inhibiteur sur l'antinociception produite par le protoxyde d'azote, toujours chez le rat. Ces résultats suggèrent une implication des récepteurs opioïdes au niveau supraspinal mais pas au niveau de la moelle épinière chez le rat. Mais, une autre étude démontre une implication des

récepteurs opioïdes au niveau de la moelle épinière chez la souris (36). Les neurones inhibiteurs descendants opioïdergiques pourraient être impliqués chez certaines espèces mais pas d'autres.

D'après une étude, les neurones inhibiteurs descendants sérotoninergiques seraient aussi activés par le protoxyde d'azote chez le rat car l'administration du gaz augmente les concentrations de sérotonine dans la corne dorsale de la moelle épinière (59). Cependant, une autre étude ne retrouve pas d'inhibition de l'effet anti-nociceptif du protoxyde d'azote après l'administration de deux antagonistes des récepteurs sérotoninergiques chez le rat (60). Mais, chez la souris, un antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5HT<sub>3</sub> a inhibé l'effet anti-nociceptif du protoxyde d'azote (61). Comme pour les neurones inhibiteurs descendants opioïdergiques, les neurones inhibiteurs descendants sérotoninergiques pourraient être activés par le protoxyde d'azote chez certaines espèces et pas d'autres.

Concernant les neurones inhibiteurs descendants noradrénergiques, c'est une voie qui serait aussi impliquée dans l'effet anti-nociceptif du protoxyde d'azote. Une étude met en évidence une action des récepteurs adrénergiques dans l'effet anti-nociceptif du protoxyde d'azote au niveau de la moelle épinière, en administrant un antagoniste des récepteurs  $\alpha_2$  au niveau de la moelle épinière chez le rat (58). Cette étude rapporte aussi que le protoxyde d'azote augmente les concentrations de noradrénaline significativement dans la moelle épinière et que cette augmentation peut être bloquée par une injection intra-péritonéale de naltrexone. De plus, quand la noradrénaline est diminuée dans la moelle épinière par une injection de neurotoxine adrénergique, qui conduit à une dégénérescence aiguë des terminaisons nerveuses noradrénergiques centrales et périphériques, le protoxyde d'azote n'a plus d'effets anti-nociceptifs chez le rat. Les neurones noradrénergiques inhibiteurs descendants sont donc activés dans la corne dorsale de moelle épinière chez le rat. Ces neurones iront inhiber directement ou indirectement, par l'intermédiaire d'un inter-neurone GABA, l'information nociceptive au niveau des neurones afférents primaires et des neurones de second ordre (6). Il semblerait que les récepteurs adrénergiques  $\alpha_2$  post-synaptique participent aux effets anti-nociceptifs au niveau de la moelle épinière, d'après des expériences réalisées chez le rat (58). Mais les récepteurs  $\alpha_1$  situés au niveau des inter-neurones GABAergiques sembleraient aussi impliqués.



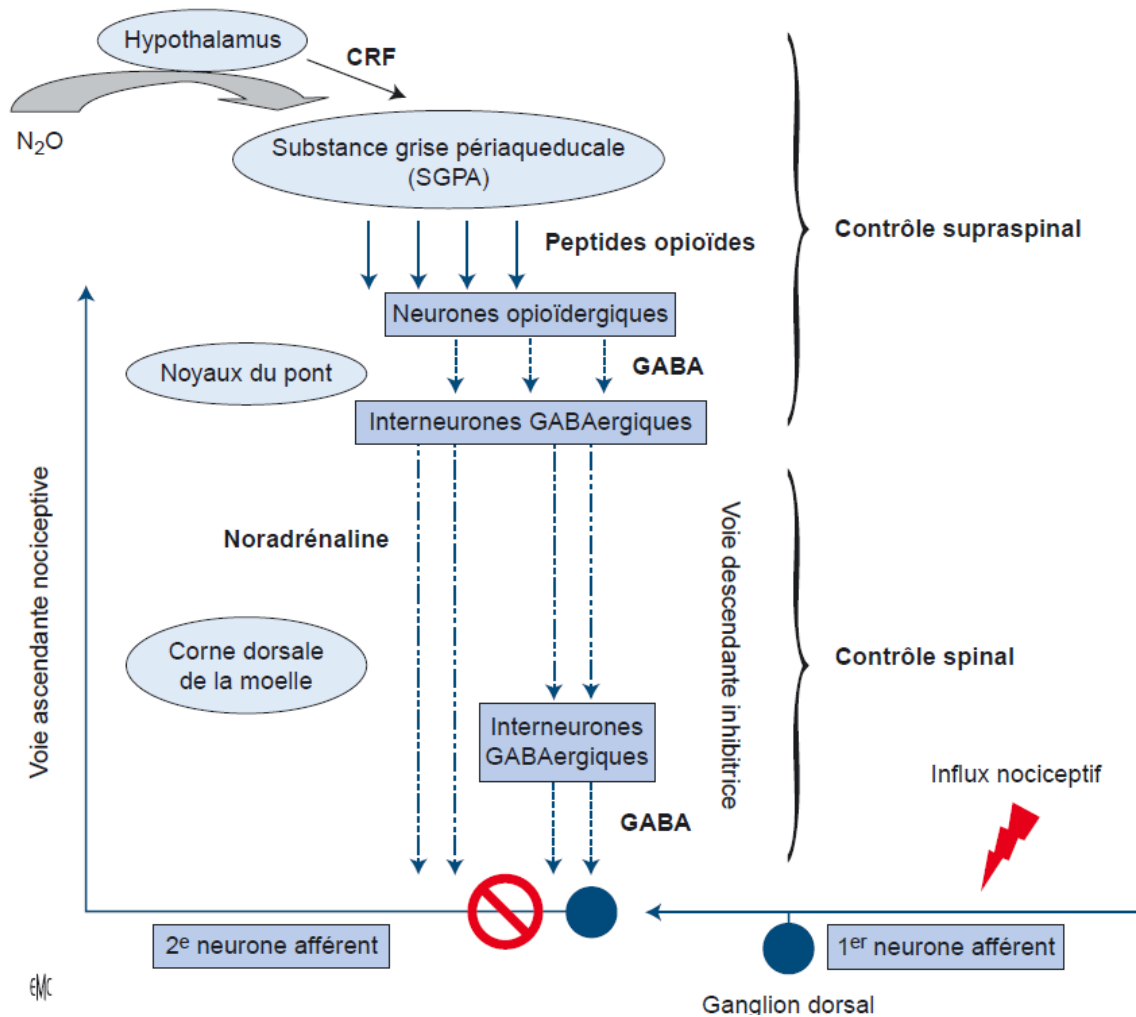


Figure 2: Mécanisme d'action analgésique du protoxyde d'azote

Le protoxyde d'azote stimulerait le noyau arqué de l'hypothalamus, entraînant la libération du CRF. Le CRF stimulerait la libération de peptides opioïdes par la SGPA. Les peptides opioïdes stimuleraient alors les neurones opioïdériques au niveau des noyaux du pont. Les neurones opioïdériques agissent par l'intermédiaire d'interneurones GABAergiques, qui exercent eux-même une inhibition de la voie descendante inhibitrice en absence de stimulation de la part des neurones opioïdériques. La voie descendante inhibitrice, située au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière, est constituée de neurones noradrénergiques principalement. Les neurones noradrénergiques iront inhiber directement ou indirectement, par l'intermédiaire d'interneurones GABAergiques, l'information nociceptive au niveau des neurones afférents primaires et des neurones de second ordre.

N2O : protoxyde d'azote, CRF : corticotropin releasing factor, GABA : acide gamma-aminobutyrique.

Source : Le Guen M., Baugnon T. Protoxyde d'azote. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Anesthésie-Réanimation, 36-279-A-10, 2010.

Le protoxyde d'azote emprunte le système opiacé pour exercer son action analgésique. Selon les études réalisées *in vitro* et *in vivo* chez les animaux ainsi que chez l'Homme, il serait agoniste des récepteurs opioïdes  $\mu$  et  $\kappa$ . Au niveau neuronal, le protoxyde d'azote activerait la voie noyau arqué de l'hypothalamus – SGPA du mésencéphale. L'activation de cette voie entraînerait la libération de  $\beta$ -endorphine, un peptide opioïde endogène. L'effet analgésique du protoxyde d'azote impliquerait aussi les récepteurs adrénergiques ainsi qu'opioïdériques au

niveau supra-spinal. Concernant les voies inhibitrices descendantes, les voies inhibitrices noradrénergiques ainsi qu'opioïdiques et sérotoninergiques seraient impliqués dans ce même effet, comme l'indique la Figure 2. L'implication de ces différents médiateurs de l'activité analgésique du protoxyde d'azote serait différente en fonction de l'espèce étudiée ainsi que de la souche étudiée au sein d'une même espèce. L'utilisation du système opioïde endogène par une molécule amène au questionnement sur le potentiel addictif de cette molécule, car ce système est impliqué dans différents phénomènes responsables d'effet addictif. Ces phénomènes seront explorés dans le paragraphe suivant.

#### *e. Phénomène de tolérance et traitement de la dépendance aux opioïdes*

La tolérance est définie comme la diminution de la réponse aux effets d'un médicament ou d'une substance utilisés de façon répétée. Une tolérance aiguë aux effets analgésiques du protoxyde d'azote peut être produite chez certains animaux. Une étude a montré une diminution de la densité des récepteurs aux opioïdes dans le tronc cérébral du rat après 18 heures d'exposition à 75-80 % de protoxyde d'azote, mettant ainsi en relation le phénomène de tolérance et l'implication du système opioïde dans l'effet analgésique du protoxyde d'azote (62). Ce phénomène de tolérance a aussi pu être expérimenté chez l'Homme. Une étude remarque que l'analgésie produite par le protoxyde d'azote pendant une stimulation dentaire douloureuse diminue après plusieurs administrations, avec des administrations qui sont espacées de 10 minutes seulement, provoquant ainsi une tolérance aiguë (63). Il serait cependant possible que le mécanisme d'action pour les propriétés analgésiques du protoxyde d'azote soit différent en fonction des souches animales étudiées, car le phénomène de tolérance aux effets analgésiques n'est pas observé chez toutes les espèces animales.

Une tolérance croisée est observée entre le protoxyde d'azote et la morphine. En effet, l'analgésie normalement produite par le protoxyde d'azote est réduite suite à la mise en place d'une tolérance à la morphine (64). Ceci impliquerait donc que l'analgésie produite par le protoxyde d'azote empreinte les mêmes voies nociceptives que l'analgésie produite par la morphine, donc le système opioïde. Cette tolérance ne semble pas réciproque cependant. Les rats ayant une tolérance au protoxyde d'azote ne sont pas tolérants aux effets analgésiques de la morphine (65).

Une étude affirme que la naloxone peut précipiter un état de sevrage de type opioïde chez la souris après une exposition à 70 % de protoxyde d'azote pendant 30 minutes (66). L'étude indique même que le sevrage au protoxyde d'azote peut être atténué par l'administration de la morphine. Une autre étude ne retrouve pas d'augmentation de l'intensité du syndrome de sevrage induit par l'arrêt du protoxyde d'azote suite à l'administration de naloxone ou de naltrexone (67).

Enfin, le protoxyde d'azote a été utilisé en thérapeutique dans des états d'addiction à des substances opioïdes. Ainsi, Kripke & Hechtman affirment avoir traité avec des concentrations analgésiques de protoxyde d'azote avec succès un cas de dépendance à la pentazocine, un analgésique opioïde (68). Gillman & Lichtigfeld affirment avoir traité deux cas de dépendance aux opioïdes en utilisant aussi des concentrations analgésiques de protoxyde d'azote (69).

### *B. Antagonisme des récepteurs NMDA et action anesthésique*

Les médicaments anesthésiques exercent leur action anesthésique en diminuant la production excitatrice ou en augmentant les signaux inhibiteurs dans le SNC, entraînant ainsi une perte nette d'activation neuronale. Le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur au sein du SNC. Le glutamate se lie à deux grandes classes de récepteurs : les récepteurs métabotropiques du glutamate qui sont des RCPG, et les récepteurs canaux du glutamate (ou récepteurs ionotropiques du glutamate). Les récepteurs canaux du glutamate présentent un canal ionique perméable aux cations ( $\text{Na}^+$  (sodium),  $\text{K}^+$  (potassium) et  $\text{Ca}^{2+}$  (calcium)). Il existe trois types de récepteurs ionotropiques du glutamate : les récepteurs NMDA (ou N-méthyl D-aspartate) et les récepteurs non-NMDA qui regroupent les récepteurs AMPA (acide 2-amino-3-(5-méthyl-3-hydroxy-1,2-oxazol-4-yl)propanoïque) et les récepteurs kaïnate. La particularité des récepteurs NMDA est qu'ils peuvent être activés à la fois par le glutamate mais aussi par la glycine, un autre neurotransmetteur excitateur mais présent en moindre quantité que le glutamate. Les récepteurs ionotropiques du glutamate sont composés de quatre sous-unités, ce sont des tétramères. Les quatre sous-unités de ces récepteurs sont regroupées autour d'un pore central, constituant le canal ionique. Les récepteurs NMDA et les récepteurs AMPA sont principalement des récepteurs post-synaptiques, alors que les récepteurs kaïnate sont plus souvent localisés au niveau pré-synaptique.

Le protoxyde d'azote inhibe les sous-unités NR1A et NR2A du récepteur NMDA dans les ovocytes de *Xenopus*, un genre d'amphibiens (70). Chez le nématode, *Caenorhabditis elegans*, les effets d'incoordination locomoteurs produits par le protoxyde d'azote sont réduits si le nématode présente une mutation de perte de fonction du gène *nmr-1* qui code pour un récepteur au glutamate de type NMDA (71). Chez *C. elegans*, les récepteurs NMDA sont nécessaires pour produire les effets comportementaux du protoxyde d'azote. Évidemment, on ne peut pas traduire directement les résultats obtenus chez le nématode à l'Homme, mais les récepteurs NMDA présentent une structure hautement conservée par le biais de phylums ce qui permet une certaine comparaison. Dans les neurones de l'hippocampe du rat, les récepteurs NMDA sont inhibés de manière non compétitive par le protoxyde d'azote (72). Le protoxyde d'azote inhibe aussi l'augmentation de dopamine striatale produite par les récepteurs NMDA chez le rat (73). Chez la souris, le knock-out du gène de la sous-unité  $\epsilon 1$  du récepteur NMDA n'a pas affecté l'action anesthésique du sévoflurane, un agent anesthésique volatil utilisé pour l'induction et l'entretien de l'anesthésie générale. Mais chez ces souris, l'action du protoxyde d'azote de diminuer la concentration alvéolaire minimale en sévoflurane a été altérée (74).

Les différentes études semblent donc mettre en évidence un antagonisme du protoxyde d'azote vis à vis des récepteurs NMDA. De plus, tout comme les autres molécules antagonistes des récepteurs NMDA, selon des études expérimentales, le protoxyde d'azote exerce un effet neurotoxique dépendant de l'âge et cet effet neurotoxique est atténué par des molécules qui facilitent le courant GABAergique (74, 75). Enfin, il est suggéré dans la littérature que les propriétés pharmacologiques communes de la kétamine et du protoxyde d'azote, à savoir les propriétés anesthésiques dissociatives, pourraient sous-tendre un mécanisme d'action commun passant par l'antagonisme des récepteurs NMDA, car la kétamine est un antagoniste des récepteurs NMDA.

Le protoxyde d'azote aurait aussi une action sur les récepteurs non NMDA. En effet, une étude montre que le protoxyde d'azote produit une faible inhibition des récepteurs AMPA dans les neurones de l'hippocampe du rat (72). Une autre étude montre aussi une inhibition des récepteurs AMPA mais aussi des récepteurs kainate dans les ovocytes de *Xenopus* (70). Cette antagoniste des récepteurs non NMDA serait moins important que celui des récepteurs NMDA.

En ayant une action antagoniste sur les récepteurs NMDA, cela expliquerait que le protoxyde d'azote pourrait limiter le phénomène d'hyperalgésie post-opératoire. De plus, en étant antagoniste des récepteurs NMDA, le protoxyde d'azote inhiberait la neurotransmission excitatrice glutamatergique dans le SNC, provoquant son effet anesthésique. Mais il semblerait que les effets anesthésiques généraux agissent par la combinaison de plusieurs cibles diminuant l'activation neuronale dans le SNC. Ces différentes cibles comprennent différents canaux ioniques ligands-dépendants, notamment les récepteurs GABA-A, les récepteurs de la glycine, les récepteurs de l'acétylcholine nicotinique, et les récepteurs de la sérotonine.

### *C. Altération de la fonction des récepteurs GABA-A et effet anxiolytique*

L'administration du protoxyde d'azote dans différents tests évaluant son potentiel anxiolytique chez les rongeurs a montré des effets similaires à celui de l'administration de benzodiazépines (77). De plus, l'administration d'un antagoniste du site de liaison aux benzodiazépines, le flumazénil, a inhibé les comportements anxiolytiques produits par le protoxyde d'azote chez le rongeur. Enfin, les souris rendues tolérantes aux benzodiazépines sont aussi tolérantes à la réponse comportementale de type anxiolytique produite normalement par le protoxyde d'azote (78). A partir de ces constatations, le protoxyde d'azote pourrait avoir un effet sur le récepteur GABA-A via le site de liaison aux benzodiazépines, qui médie notamment l'effet anxiolytique. Le protoxyde d'azote faciliterait la neurotransmission GABAergique inhibitrice. Le protoxyde d'azote pourrait agir directement sur le site de liaison aux benzodiazépines (qui est situé sur la sous-unité  $\alpha$ ) ou indirectement, par un intermédiaire ; aucune étude ne permet d'y répondre actuellement. Le protoxyde d'azote pourrait aussi, à la manière de son interaction avec le système opiacé où il entraîne la libération de peptides opioïdes endogènes, entraîner la libération de facteurs endogènes de type benzodiazépines pour stimuler les récepteurs GABA-A (6).

Le GABA (ou acide gamma-aminobutyrique) est le principal neurotransmetteur inhibiteur du SNC. Il existe deux types de récepteurs au GABA, les récepteurs GABA-A et les récepteurs GABA-B. Les récepteurs GABA-B sont des récepteurs métabotropiques et appartiennent à la superfamille des RCPG. Ils sont associés à une protéine G de type Go/Gi. Les récepteurs GABA-A sont des récepteurs ionotropes, aussi appelés récepteurs canaux ioniques. Les récepteurs GABA-A sont composés de 4 sous-unités :  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ . Les sous-unités peuvent

varier, ce qui crée différents types de récepteurs GABA-A. Les 4 sous-unités sont organisées autour d'un canal central perméable au chlore (Cl<sup>-</sup>). Le récepteur GABA-A possède un site de liaison aux benzodiazépines, mais aussi un site de liaison aux barbituriques, à l'alcool et à d'autres agents convulsivants. Les récepteurs GABA-A sont des récepteurs post-synaptiques tandis que les récepteurs GABA-B sont retrouvés au niveau pré-synaptique et post-synaptique. Les récepteurs GABA-A sont retrouvés en quantités plus importantes dans le SNC que les récepteurs GABA-B.

En aval des récepteurs GABA-A, le monoxyde d'azote (NO) jouerait un rôle clé dans la signalisation anxiolytique via les NOS (monoxyde d'azote synthase) neuronale. Des inhibiteurs de NOS peuvent inhiber les réponses comportementales de type anxiolytique obtenues avec le protoxyde d'azote. La voie de signalisation comprend aussi d'autres enzymes importantes comme la guanylyl cyclase soluble et la PKG (Protéine Kinase dépendante du GMPC) (6). La Figure 3 schématise ces voies de signalisation.

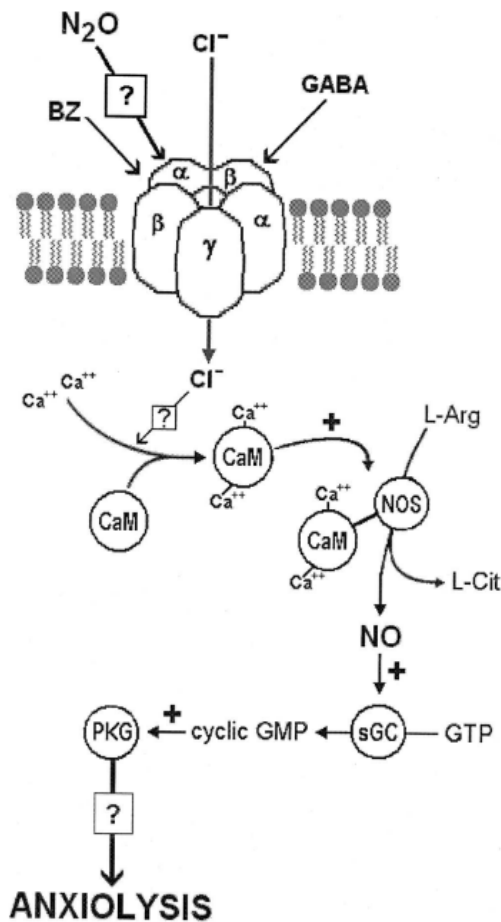


Figure 3: Mécanisme d'action anxiolytique du protoxyde d'azote.

Le protoxyde d'azote exercerait son action via le site de liaisons aux benzodiazépines (BZ), c'est-à-dire sur la sous-unité  $\alpha$  du récepteur GABAergique. L'action du protoxyde d'azote entraînerait un influx d'ion chlorure, qui s'accumulerait dans le neurone, ce qui provoquerait l'activation de la calmoduline (CaM), qui elle-même activerait l'enzyme oxyde nitrique synthase (NOS). L'enzyme NOS convertirait ensuite la L-Arginine en L-Cystéine. Cette réaction entraîne la formation de monoxyde d'azote (NO) qui activerait l'enzyme guanylate cyclase qui entraîne elle-même la formation de GMPc. Le GMPc stimulerait alors à son tour la protéine G kinase (PKG) responsable de l'effet anxiolytique du protoxyde d'azote par un mécanisme non connu à ce jour.

$\text{N}_2\text{O}$  : protoxyde d'azote, BZ : benzodiazépines,  $\text{Cl}^-$  : ion chlorure, GABA : acide gamma-aminobutyrique, CaM : calmoduline, NOS : monoxyde d'azote synthase, L-Arg : L-Arginine, L-Cit : L-Cystéine, NO : monoxyde d'azote, GTP : Guanosine triphosphate, sGC : Guanylate cyclase soluble, PKG : Protéine G kinase, anxiolysis : anxiolyse.

Source : Emmanouil DE, Quock RM. Advances in understanding the actions of nitrous oxide. *Anesth Prog.* 2007;54(1):9-18.

L'effet anxiolytique du protoxyde d'azote pourrait être attribué à son action sur le récepteur GABA-A. Mais l'interaction du protoxyde d'azote avec le récepteur GABA-A pourrait aussi être responsable des effets anesthésiques du protoxyde d'azote. A ce jour, aucune étude expérimentale ne fait réellement état d'une interaction directe entre le protoxyde d'azote et le récepteur GABA-A. Si le protoxyde d'azote n'interagit pas directement avec le récepteur GABA-A, il pourrait engendrer une libération de facteurs endogènes qui pourraient eux-

même stimuler les récepteurs GABA-A (6).

#### *D. Autres hypothèses*

Le mécanisme d'action du protoxyde d'azote serait complexe et agirait via plusieurs mécanismes. Dans la littérature, les canaux potassiques TREK-1 (TWIK1-related K<sup>+</sup> channel) sont aussi étudiés. Le canal TREK est un canal potassique, permettant de libérer le potassium de la cellule, ce qui stabilise le potentiel de membrane au repos dans les neurones. Il est donc important pour l'anesthésie, les souris KO (Knock-out) pour le canal TREK sont résistantes aux anesthésiques volatils. Il semblerait que TREK-1 soit aussi important dans divers types de perception de la douleur.

Un mécanisme au niveau des voies sérotoninergiques pourraient aussi être impliqué, le protoxyde d'azote entraîne la libération de sérotonine dans la moelle épinière du rat (59). L'antagonisme sur les récepteurs 5HT<sub>3</sub> est aussi étudié. Tout comme l'inhibition neuronale de l'acétylcholine nicotinique ou l'inhibition indirecte des canaux calciques de type T.

### VII. Effets indésirables

#### *A. Carence en vitamine B12*

La vitamine B12, aussi appelée cyanocobalamine, est une molécule complexe dont la structure entière ne fut découverte qu'au début des années 1960. C'est une vitamine hydrosoluble. Sa structure comprend un noyau corinne contenant un atome de cobalt essentiel pour son activité. La structure de la vitamine B12 est similaire à la structure tétrapyrrolique de l'hème mais avec un atome de cobalt plutôt que de fer en son centre. Notre organisme est incapable de synthétiser la vitamine B12, elle provient uniquement de l'apport alimentaire. On retrouve la vitamine B12 dans les produits d'origine animale, comme la viande, le poisson, les œufs et le lait. Les apports journaliers recommandés pour un adulte sont de 2,5 µg par jour. Ces apports sont largement couverts chez la majorité de la population. On estime que la population européenne ingère entre 5 et 30 µg de vitamine B12 par jour, sur ces apports 1 à 5 µg de vitamine B12 seront effectivement absorbés par l'organisme (79). Mais une carence en vitamine B12 est observée chez les personnes ne consommant aucun aliment d'origine animale, pour lesquels une supplémentation en vitamine B12 est alors essentielle. La carence



en vitamine B12 est aussi observée chez les patients dénutris, et en France en particulier chez le sujet âgé dénutri. La vitamine B12 est stockée dans notre organisme, essentiellement dans le foie. On estime qu'environ 2 à 10 mg de vitamine B12 est stockée, en tout, dans le corps, ce qui équivaut à plusieurs années de stockage, environ 4 ans, avant qu'une carence n'apparaisse.

La vitamine B12 alimentaire se retrouve sous forme de complexe protéique : le complexe transcobalamine-cobalamine. Après absorption gastro-intestinale, le complexe est dégradé, libérant la cobalamine sous la forme cobalamine II, qui est alors convertie en une forme active : la méthylcobalamine. La méthylcobalamine agit comme coenzyme de la méthionine synthétase (ou methionine synthase en anglais) qui intervient dans la conversion de l'homocystéine en méthionine par un processus de méthylation (voir Figure 4). Le protoxyde d'azote agit en oxydant de façon irréversible l'ion cobalt de la cobalamine. L'ion cobalt est oxydé de l'état (+)1 à l'état (+)3 de façon irréversible. La cobalamine n'est donc plus sous sa forme active, ce qui empêche la production de méthionine et entraîne l'accumulation d'homocystéine dans l'organisme. Il n'y a donc plus de conversion de méthionine en S- adénosylméthionine qui est nécessaire pour la méthylation des phospholipides de la gaine de myéline, entraînant une myélinisation défectueuse de la gaine de myéline. La méthylmalonyl-CoA mutase utilise aussi la cobalamine comme coenzyme pour la conversion de la méthylmalonyl-CoA en succinyl-CoA. Le succinyl-CoA intervient dans le métabolisme des acides gras et comme intermédiaire dans le cycle de Krebs. Des acides gras anormaux sont alors incorporés dans la gaine de myéline. Les différentes anomalies retrouvées au niveau de la gaine de myéline entraînent des troubles neurologiques tels que des picotements ou des fourmillements au niveau des extrémités. Les troubles neurologiques observés avec le protoxyde d'azote et en lien avec la vitamine B12 seront d'avantage développés dans la deuxième partie : usage récréatif du protoxyde d'azote.

La méthionine synthétase intervient aussi dans la régénération du tétrahydrofolate à partir du méthyl-tétrahydrofolate (voir Figure 4). Le tétrahydrofolate est essentiel pour la synthèse de novo de l'ADN (acide désoxyribonucléique), en particulier la biosynthèse des purines ou du dTMP (acide désoxythymidylique). Ce défaut dans la synthèse de l'ADN engendre des anémies macrocytaires mégaloblastiques. En effet, la vitamine B12 est essentielle à la multiplication cellulaire, or la moelle osseuse est un tissu à renouvellement rapide. Le défaut dans la synthèse de l'ADN perturbe les divisions cellulaires des érythroblastes. Cette carence en vitamine B12 est caractérisée par la présence d'érythroblastes de grande taille appelés

mégalo blasts. Des études proposent l'utilisation prophylactique d'acide folique pour prévenir les changements mégalo blastiques dans la moelle épinière lors d'anesthésies.

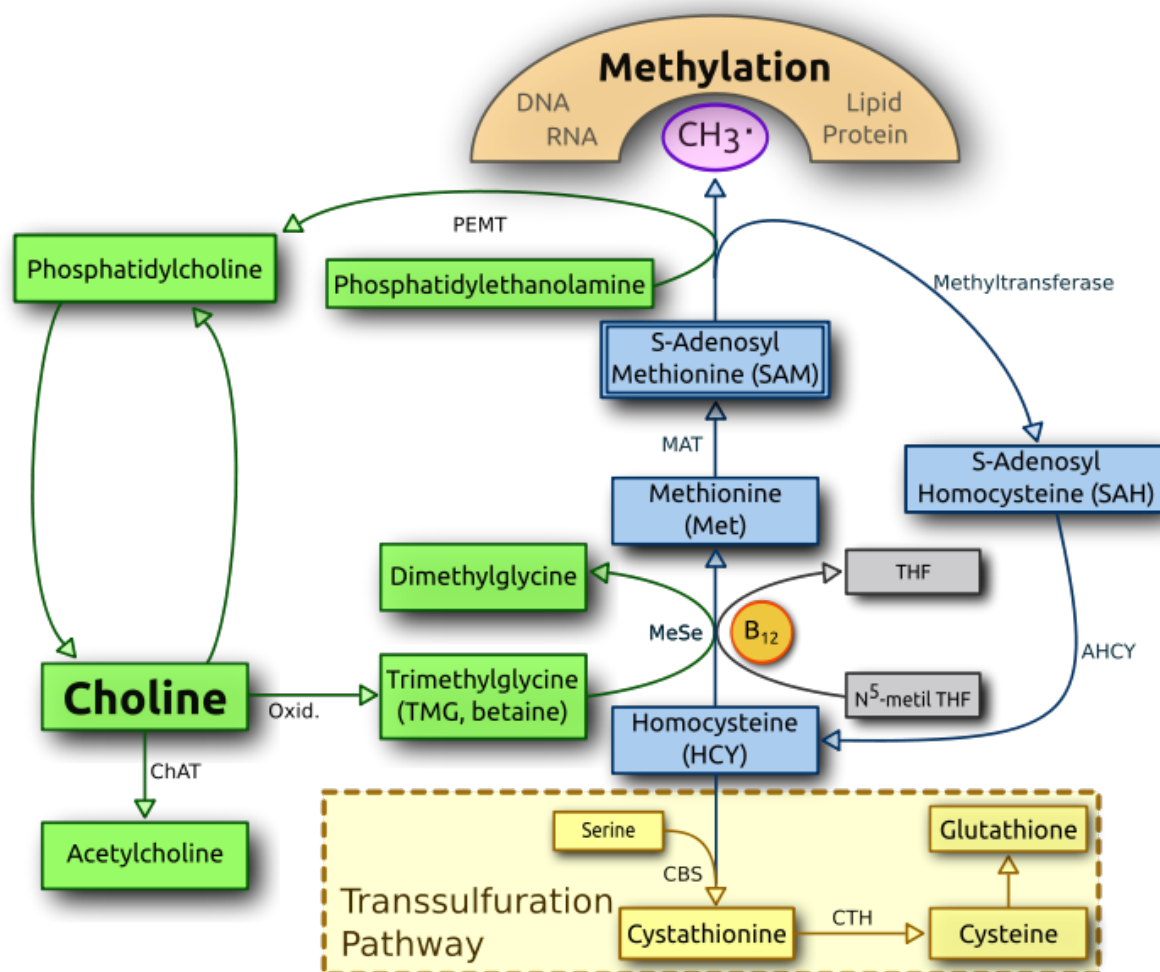


Figure 4: Rôle de la vitamine B12.

La vitamine B12 (B<sub>12</sub>) agit comme coenzyme de la méthionine synthétase (MeSe) pour convertir l'homocystéine (HCY) en méthionine (Met) ainsi que pour convertir le méthyl-tétrahydrofolate (N<sup>5</sup>-metil THF) en tétrahydrofolate (THF).

Source : [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Choline\\_metabolism-en.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Choline_metabolism-en.svg)

Les atteintes neurologiques et hématologiques suite à l'utilisation médicale du protoxyde d'azote sont le plus souvent observées chez des patients présentant un déficit en vitamine B12 mais sans symptômes cliniques. Les cas relatant des atteintes neurologiques ou hématologiques sans carence en vitamine B12 préalable à l'exposition au protoxyde d'azote sont extrêmement rares.

Des atteintes neurologiques ont été décrites chez des professionnels de santé exposés quotidiennement au protoxyde d'azote sans système d'évacuation et de recyclage des gaz. En 1981, une étude incluant 30 000 dentistes ainsi que 30 000 assistantes dentaires rapporte que les dentistes, ainsi que leurs assistantes dentaires, utilisant du protoxyde d'azote dans leur pratique quotidienne ont une incidence de troubles neurologiques augmentée. Dans cette étude, les participants (dentistes et assistantes dentaires) rapportent des signes neurologiques de type engourdissement, picotements et des faiblesses musculaires (80). Les atteintes neurologiques dues à l'exposition au protoxyde d'azote seraient donc plutôt corrélées à une exposition chronique et prolongée.

### *B. Complications cardiovasculaires*

Le protoxyde d'azote est connu pour diminuer le baroréflexe et augmenter le tonus sympathique. Il provoque aussi une dépression modérée de la contractilité des fibres myocardiques, il a un effet inotrope négatif (79). L'administration de protoxyde d'azote entraîne une inactivation de la méthionine synthétase, comme nous l'avons décrit précédemment, ce qui conduit donc à l'accumulation d'homocystéine pendant plusieurs jours après une opération. L'homocystéine est un acide aminé soufré. L'homocystéine est un agoniste des récepteurs NMDA et qui est associé au stress oxydatif et à la perturbation mitochondriale via la libération intracellulaire de calcium. L'homocystéine est un facteur de risque cardiovasculaire connu à long terme. L'homocystéine augmente la coagulabilité, ce qui potentialise le risque de thrombose veineuse et d'accidents ischémiques.

Suite à ces observations, les essais ENIGMA (Evaluation of Nitrous Oxide in the Gas Mixture for Anaesthesia) ont analysé le risque d'événements cardiovasculaires chez 2050 patients ayant subi une chirurgie non cardiaque d'une durée de plus de 2 heures et ayant reçu ou non une anesthésie avec du protoxyde d'azote. L'administration de protoxyde d'azote a été associée à un risque accru d'infarctus du myocarde à long terme mais pas de décès ou d'accident vasculaire cérébral chez les patients inclus dans cet essai (8). Les essais ENIGMA II, effectués sur 5844 patients à 1 an après leur chirurgie, ont conclu que le protoxyde d'azote n'augmente pas le risque de décès, d'infarctus du myocarde ou d'AVC (Accident Vasculaire Cérébral) (9). Une méta-analyse récente conclut cependant qu'il n'y a actuellement pas assez de preuves pour évaluer l'impact du protoxyde d'azote, en particulier dans son utilisation en anesthésie, sur le système cardiovasculaire (81).

### C. Nausées et vomissements postopératoires

De nombreuses études suggèrent que le protoxyde d'azote contribue significativement aux nausées et vomissements postopératoires. Le terme de nausées et vomissements postopératoires désigne les nausées et vomissements survenant dans les 24 heures après une intervention chirurgicale. Environ 20 à 30 % des patients souffrent de nausées et vomissements postopératoires. Les patients évaluent souvent cet effet secondaire comme étant pire que les douleurs postopératoires. Les facteurs de risques des nausées et vomissements postopératoires sont : le sexe féminin, les antécédents de nausées et vomissements postopératoires ou de mal des transports, les personnes non fumeurs, le jeune âge, la durée de l'anesthésie, les anesthésiques volatils, les opioïdes postopératoires, et le protoxyde d'azote (82).

Le mécanisme sur comment le protoxyde d'azote agit exactement sur ces nausées et vomissements n'est pas encore totalement compris. Le protoxyde d'azote pourrait influencer sur le système vestibulaire de par sa diffusion dans la cavité fermée de l'oreille moyenne. Il pourrait aussi provoquer une distension intestinale de par sa diffusion dans les cavités fermées. Mais il pourrait aussi agir de par sa libération de peptides opioïdes endogènes, comme nous l'avons vu dans le mécanisme d'action, ce qui pourrait activer l'*area postrema*, le « centre du vomissement » dans le cerveau. Il pourrait aussi agir sur les récepteurs de la dopamine et des opioïdes dans le cerveau.

Il semblerait que la co-administration de propofol, un anesthésique par voie intraveineuse avec le protoxyde d'azote diminuerait ces nausées et vomissements postopératoires (83). Une prophylaxie pour ces nausées et vomissements pourrait limiter cet effet secondaire.

### D. Effets sur la reproduction

Dès 1967, une étude chez le rat alerte sur le potentiel tératogène du protoxyde d'azote. Des rates gravides exposées à une atmosphère contenant du protoxyde d'azote ont présenté des anomalies squelettiques (notamment au niveau du développement des vertèbres et des côtes) mais aussi une mortalité fœtale plus élevée, ainsi qu'une résorption des fœtus plus élevée (84). De par son action sur la méthionine synthétase et donc sur le métabolisme de l'acide folique, le protoxyde d'azote peut modifier les concentrations et la distribution des

dérivés d'acide folique dans le tissu embryonnaire, sachant que le protoxyde d'azote passe la barrière placentaire. L'acide folique et ses dérivés ayant un rôle dans le métabolisme des bases de l'ADN (purine, thymidine) et des acides aminés, cela pourrait affecter la synthèse d'ADN et ainsi provoquer des effets tératogènes. Dans une étude, des rates gravides exposés à 50 % de protoxyde d'azote pendant 24 heures au 10ème jour de gestation ont montré une diminution de la synthèse d'ADN dans les embryons exposés (85). De même, des embryons exposés *in vitro* à 75 % de protoxyde d'azote pendant 22 heures ont montré une teneur en ADN significativement plus faible que les embryons non exposés au protoxyde d'azote (86). L'administration d'acide folique ne permet pas dans les études publiées d'éviter les effets tératogènes observés chez le rongeur. Selon une étude plus récente, le protoxyde d'azote diminuerait l'action des neurones à GnRH (gonadolibérine) impliqués dans la fonction gonadique pituitaire ce qui pourrait expliquer la fertilité réduite observée dans certaines études (87).

Ainsi, les effets tératogènes chez le rat ont été associés à une concentration élevée de protoxyde d'azote (plus de 50%) ainsi qu'à une exposition répétée et longue pendant la gestation (au moins 24 heures). Concernant les effets de l'exposition répétée à faible dose, chez le rat, une fertilité réduite a été décrite. Chez la souris ou le lapin, aucun effet tératogène n'a été décrit.

Dans les années 1970, des études sont publiées suspectant un risque d'avortement spontané en lien avec l'utilisation de gaz anesthésiques, dont faisait bien évidemment partie le protoxyde d'azote. Ces études exploraient souvent l'effet de la combinaison des différents gaz utilisés en anesthésie ce qui ne permettait pas alors de différencier les effets de chaque gaz individuellement chez l'Homme. En 1980, une étude réalisée chez des dentistes et des assistantes dentaires rapporte une augmentation des avortements spontanés chez les assistantes dentaires en lien avec une exposition au protoxyde d'azote (88). En 1992, une étude réalisée toujours chez des assistantes dentaires conclut que l'exposition professionnelle à des niveaux élevés de protoxyde d'azote peut nuire à la fertilité des femmes (85). En 1996, une étude réalisée chez des sage-femmes exposées au protoxyde d'azote conclut que le protoxyde d'azote ne présente pas un facteur de risque de fausse couche et d'infertilité (89). En 1999, une nouvelle étude chez des sages-femmes exposées au protoxyde d'azote rapporte une association significative entre l'usage du protoxyde d'azote et des naissances plus précoces et une tendance à un plus petit poids du nouveau-né à la naissance (90). Les effets sur la

reproduction du protoxyde d'azote concernent davantage le personnel exposé en continu à ce gaz plutôt que les patients dont l'exposition ponctuelle ne semble pas entraîner de dommages sur la reproduction. Le protoxyde d'azote peut donc être utilisé ponctuellement pendant la grossesse en cas de besoin.

### *E. Diffusion au sein des cavités*

Le protoxyde d'azote diffuse au sein de notre organisme en prenant la place de l'azote. Il est beaucoup plus diffusible que l'azote, à savoir trente fois plus diffusible que l'azote. Ainsi, le protoxyde d'azote rentre dans notre organisme plus vite que l'azote n'en sort. Ce mécanisme provoque une distension des cavités expansibles, comme le tube digestif, la plèvre, et une augmentation de la pression dans les cavités rigides, comme les sinus et l'oreille moyenne. Ce mécanisme est observable dès trente minutes d'exposition.

Ce mécanisme a été étudié en chirurgie digestive, car le protoxyde d'azote entraîne une augmentation des volumes des anses digestives ce qui pourrait contribuer aux difficultés chirurgicales lors de la fermeture de la paroi abdominale. Mais des études récentes ne retrouvent pas de différences significatives entre les effets indésirables sous protoxyde d'azote et sans protoxyde d'azote lors de chirurgies digestives (91).

L'oreille moyenne est particulièrement sensible à ce mécanisme. Dans une étude sur une exposition au protoxyde d'azote à 50 % pendant une chirurgie de durée médiane de 120 minutes, 48 % des patients présentaient une atteinte de la pression dans l'oreille moyenne (92).

## VIII. Interactions médicamenteuses

Le protoxyde d'azote présente peu d'interactions médicamenteuses, on peut en retenir deux types. D'une part, le protoxyde d'azote interagit avec les gaz ophtalmiques, notamment l'hexafluorure de soufre (SF<sub>6</sub>), l'octafluoropropane (C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>) et l'hexafluoroéthane (C<sub>2</sub>F<sub>6</sub>). Si le protoxyde d'azote est administré et que le gaz ophtalmique n'est pas complètement résorbé, cela entraîne une expansion brutale du gaz ophtalmique ce qui entraîne une augmentation de la pression intraoculaire, appelée hypertonie oculaire. L'hypertonie oculaire peut engendrer à terme une perte de la vision irréversible. Les gaz ophtalmiques peuvent persister, jusqu'à

plusieurs mois pour certains, dans l'œil après l'opération chirurgicale. Le C3F8 persiste environ 2 mois dans l'œil. Ainsi, l'utilisation du protoxyde d'azote est contre-indiquée jusqu'à 3 mois après une chirurgie oculaire, en particulier une chirurgie vitréo-rétinienne (93).

D'autre part, le protoxyde d'azote peut entraîner une potentialisation des effets hypnotiques des médicaments ayant une action centrale, comme les opiacés, les benzodiazépines et d'autres psychotropes. Ces associations sont classées dans la catégorie « Associations à prendre en compte » d'après le Vidal.

## IX. Contre-indications

Le protoxyde d'azote présente plusieurs contre-indications. On retrouve des contre-indications par rapport à ses effets neurotoxiques : déficit connu et non substitué en vitamine B12 ou en acide folique, anomalies neurologiques d'apparition récente et non expliquées. Il est contre-indiqué d'administrer du protoxyde d'azote à des patients nécessitant une ventilation en oxygène à 100 %, ou présentant une altération de l'état de conscience, empêchant la coopération du patient. Et enfin on retrouve des contre-indications par rapport à sa capacité à provoquer l'expansion d'autres gaz : toute condition où l'air est piégé à l'intérieur du corps et où son expansion pourrait être dangereuse (traumatisme crânien, pneumothorax, bulles d'emphysème, plongée sous-marine récente etc.). Le protoxyde d'azote est contre-indiqué en cas d'hypertension intracrânienne en raison de son effet sur le débit sanguin cérébral.

## X. Sécurité d'utilisation du protoxyde d'azote

Le protoxyde d'azote, dans son utilisation médicale, est un médicament qui présente une certaine sécurité d'utilisation. Son principal effet indésirable est l'hypoxie, effet qui est évité grâce à son mélange à l'oxygène. Il présente assez peu d'effets secondaires. Les effets secondaires principaux sont des nausées ou des vomissements. Et la plupart des effets secondaires retrouvés sont observés après une utilisation prolongée et répétée, ce qui n'est pas le cas de la plupart des situations où il est utilisé en clinique. Il présente aussi assez peu d'interactions médicamenteuses, la principale à retenir étant celle avec les anesthésiques utilisés en chirurgie ophtalmique.

En 2008, un service d'urgences sur deux utilisait du MEOPA. Sa cinétique d'action, une action rapide et un arrêt rapide de son effet après arrêt de l'inhalation, fait qu'il est très bien toléré chez la plupart des patients. Le MEOPA en particulier est un médicament largement utilisé aux urgences pédiatriques pour la prise en charge de la douleur chez les enfants pendant des soins douloureux de courte durée.

Les principaux effets sanitaires du protoxyde d'azote, observés chez les professionnels de santé exposés quotidiennement à ce gaz, sont reliés au système neurologique (et lié à un déficit en vitamine B12), ainsi qu'au système reproductif. Le contrôle de l'exposition des professionnels de santé exposés à ce gaz est essentiel pour diminuer les risques sanitaires chez ces populations.



## Partie 2 : Usage récréatif

### I. Épidémiologie

Depuis sa découverte, le protoxyde d'azote a toujours été utilisé à des fins récréatives, même avant son utilisation médicale. Au XIX<sup>ème</sup> siècle, en Angleterre, Humphry DAVY organise des « laughing parties » (« fêtes où l'on rit » en français) où il administre le gaz à ses invités de la haute société britannique (94). Le gaz est aussi rapidement utilisé comme divertissement populaire dans les foires où l'on administre le gaz à des volontaires durant le milieu du XIX<sup>ème</sup> siècle. Avec son utilisation largement répandue en médecine depuis plusieurs siècles, il semblerait que les professionnels médicaux et dentaires détournent depuis longtemps ce gaz. Il existe cependant peu de données sur ce détournement. Une étude américaine rapporte en 1979 que 20 % des étudiants américains en médecine et dentaire utilisent le protoxyde d'azote dans un usage récréatif (95).

#### A. *La situation en France*

En France, le dispositif TREND (Tendances Récentes et Nouvelles Drogues) de l'OFDT (Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies) pratique une veille concernant l'émergence de nouvelles drogues ainsi que sur les tendances dans le champs des drogues. Cette veille a pour but de limiter le temps entre la survenue de nouvelles tendances et leur prise en compte par les pouvoirs publics. D'après le dispositif TREND, il y a une émergence d'un usage détourné du protoxyde d'azote depuis 1999 en France, et ce, de façon discontinue (96).

L'usage est d'abord repéré dans des mouvements festifs alternatifs tels que les free parties ou les technivals (97). Les free parties sont des réunions festives organisées par des bénévoles et durant lesquelles sont diffusées des musiques électroniques. Le technival peut être défini comme un rassemblement de plusieurs free parties et qui se déroule sur plusieurs jours. Lors de ces rassemblements, de nombreuses drogues circulent : cannabis, LSD (diéthyllysergamide), psilocybes, cocaïne, kétamine, amphétamines etc...

En 2015, le dispositif TREND observe une première augmentation de son accessibilité, surtout sur les scènes festives alternatives. Il est alors issu de bonbonnes industrielles. Il est déconditionné dans des ballons vendus à un ou deux euros l'unité. Puis il s'étend à d'autres contextes festifs très rapidement, notamment en festival généraliste dans la région Île-de-France, et en soirée étudiante (notamment les soirées « médecine ») (96). Le bilan de 2018 des réseaux d'addictovigilance, qui analyse les données de la période septembre 2016 à décembre 2017, rapporte onze cas de consommation abusive ou de dépendance au protoxyde d'azote. Un décès sur cette période a été rapporté dans un contexte de polyconsommation (98).

En 2017, le phénomène s'accélère et le protoxyde d'azote acquiert une visibilité. La métropole lilloise est particulièrement touchée. Des cartouches vides se répandent sur les trottoirs de certains quartiers, signe du caractère massif des consommations qui se développent. On les retrouve rassemblées aux abords des épiceries de nuit, à proximité des grands ensembles urbains où se pratique le deal de drogues illicites.

En 2018 et 2019, le phénomène ne fait que prendre de l'ampleur, avec des cartouches retrouvées dans l'espace public partout en France (voir Figure 5). Le phénomène touche plus massivement les régions Hauts-De-France (le département Nord majoritairement) et Île-de-France. Dans son rapport de Juillet 2020, l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) rapporte une tendance à l'augmentation des cas d'intoxication (99). L'analyse des données des CAP (Centre Anti-Poisons) entre janvier 2017 et décembre 2019, par l'ANSES, révèle 66 cas enregistrés dont 47 cas sur l'année 2019 seulement. L'augmentation des cas d'intoxications montre l'augmentation de la consommation. En Juin 2020, le Réseau français d'addictovigilance présente un rapport de vingt-trois pages au Comité scientifique permanent « psychotropes, stupéfiants et addictions » consacré au protoxyde d'azote. Ce rapport se base sur les données de 2018 et 2019. Les réseaux d'addictovigilance rapportent que sur les 47 cas déclarés en 2019, 37 cas sont des cas graves. Un cas est désigné comme grave lorsqu'une des situations suivantes a été observée : hospitalisation, mise en jeu de pronostic vital, décès, incapacité/invalidité ou anomalie congénitale, ou autres situations médicales graves ce qui inclus la consommation de doses élevées en un temps très court et/ou la consommation quotidienne de protoxyde d'azote (98). En Janvier 2019, le bulletin de l'association des centres d'addictovigilance est consacré au protoxyde d'azote (100). Dans leur dernier bulletin de Novembre 2020, les centres

d'addictovigilances observent une persistance des signalements d'usage détourné du protoxyde d'azote (101).



Figure 5: Boîtes contenant des cartouches de protoxyde d'azote usagées et ballons usagés, retrouvés dans les rues de Lille en 2018.

Source :

[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Mosa\\_cream\\_chargers\(Nitrous\\_oxide\)\\_Cartouches\\_protoxyde\\_d%27azote\\_lille\\_2018.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Mosa_cream_chargers(Nitrous_oxide)_Cartouches_protoxyde_d%27azote_lille_2018.jpg)

Concernant les utilisateurs de ce gaz, les données de l'ANSES montrent une utilisation plus masculine que féminine. Cette tendance est déjà connue pour la consommation de drogues en général. L'âge médian des consommateurs est de 21 ans, avec un peu plus de la moitié des cas avec un âge compris entre 20 et 25 ans. La population consommatrice de protoxyde d'azote est jeune. Le milieu étudiant serait très consommateur. Selon l'étude COSYS (*French Study on COgnitive Enhancement and Consumption of Psychoactive Substances Among Youth Students*, soit en français : Étude française sur le dopage intellectuel et la consommation de substances psychoactives chez les jeunes étudiants) de 2018, la prévalence d'usage dans l'année chez les étudiants est de 6,2 % chez les hommes et de 3 % chez les femmes (102). L'étude a observé une augmentation entre 2017 et 2018, qui n'était pas statistiquement significative. Le Baromètre Santé chez les 18-24 ans rapportait une prévalence d'usage de seulement 0,3 % en 2014. Selon l'étude i-Share (étude réalisée par le CEIP-A (Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance) de Bordeaux

entre 2015 et 2017 sur 10 066 étudiants), le protoxyde d'azote et les poppers sont les deux substances les plus consommées par les étudiants après le cannabis. Selon cette étude, presque un quart en avait déjà consommé au cours de leur vie (103). Le dispositif TREND a remarqué une utilisation marquée chez les lycéens ainsi que de plus en plus chez les collégiens, donc un rajeunissement de la population consommatrice.

Les consommations sont pour la majorité des cas dans un contexte festif, dans des soirées étudiantes, des boîtes de nuit, bars ou dans un cadre privé à domicile. La plupart des consommateurs seraient des consommateurs modérés. Le nombre moyen de capsules inhalées pendant une session serait inférieur à cinq (104). Les consommations semblent cependant être très variables d'un individu à l'autre, allant de quelques cartouches de façon ponctuelle à l'occasion d'un événement, à plusieurs centaines de cartouches par jour, pendant des périodes de plusieurs mois. Certains utilisateurs rapportent des pertes de contrôle sur la quantité consommée, les réseaux d'addictovigilance ont rapporté le cas d'une consommation de quatre-cent cartouches par jour. La consommation festive avec des amis devient une consommation solitaire. De plus, d'après les réseaux d'addictovigilance, le début de la consommation est plutôt récent, avec un début de consommation depuis un an en moyenne, les valeurs allant de quatre jours à quatre ans (98).

La consommation de protoxyde d'azote peut être retrouvée dans un contexte de poly-consommations, c'est-à-dire en association avec la consommation d'autres substances psycho-actives. Dans le rapport de l'ANSES de Juillet 2020, 30 % des cas incluaient une poly-consommation. Parmi les autres substances, on retrouve l'alcool, le cannabis, la cocaïne, la MDMA (3,4-méthyl énedioxy méthamphétamine), les poppers. Les cas les plus graves étaient souvent liés à la prise concomitante d'autres substances psycho-actives. Le protoxyde d'azote pourrait être utilisé pour potentialiser les effets psychotropes des autres substances psycho-actives, mais cela pourrait aussi potentialiser les effets indésirables (99).

En 2020, l'Association française des centres d'addictovigilance publie un article : « Augmentation des complications sanitaires graves lors de l'usage non-médical du protoxyde d'azote en France ». L'Association exprime dans cet article son inquiétude concernant la situation actuelle en France, situation qui a amené à plusieurs alertes aux pouvoirs publics sur l'ampleur du phénomène (105).

## B. La situation au niveau de la Normandie

Au niveau de la région Normandie, il existe une enquête réalisée auprès des 35 000 étudiants de l'Université de Caen Normandie appelée enquête ADUC « Alcool et Drogues à l'Université de Caen Normandie » (106). Cette enquête est réalisée chaque année. Sur l'année 2020, les résultats ont montré une prévalence à vie d'environ 15% concernant la consommation d'inhalants et parmi cette population, un quart a cité spécifiquement le protoxyde d'azote dans leur consommation. Parmi les consommations de protoxyde d'azote, certaines ont été déclarées comme régulières par certains étudiants.

Le Centre d'Addictovigilance de Caen recueille les données du mésusage du protoxyde d'azote au sein des régions Normandie et Bretagne. Depuis 2015, le Centre a enregistré trente-trois cas relatifs au protoxyde d'azote (107). On peut voir sur la Figure 6 l'augmentation exponentielle du nombre de déclaration. En mai 2021, le Centre avait déjà enregistré dix cas relatifs au protoxyde d'azote. Une projection sur le reste de l'année permet d'estimer un nombre de trente cas qui pourrait être déclaré au Centre en 2021. En 2015, un seul cas avait été déclarés au centre. En 2020, onze cas ont été déclaré au centre. En cinq ans, le nombre de déclaration a été multiplié par dix.

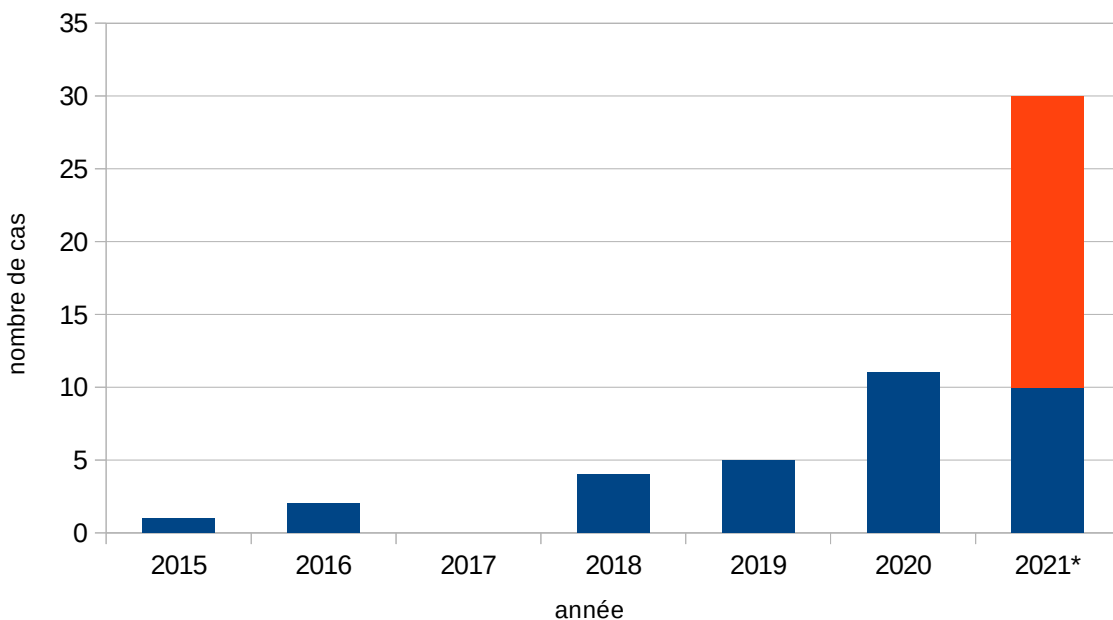


Figure 6: Nombre de cas déclarés relatifs au protoxyde d'azote par année.

Les cas rapportés au Centre d'addictovigilance de Caen se trouvent en bleu. L'année 2021 comporte une partie en orange qui est une estimation des cas qui pourraient être déclarés sur cette année. L'augmentation de la déclaration des cas entre 2015 et 2021 est exponentielle.

\* données partielles, au 06/05/2021

Les cas rapportés au Centre d'Addictovigilance de Caen concernant la consommation de protoxyde d'azote sont classés selon le type de signalement. Deux types de signalement ont été enregistrés pour le protoxyde d'azote. Les notifications spontanées (ou NoTS) constituent le principal type de signalement pour le protoxyde d'azote. Les notifications spontanées sont envoyées par les professionnels de santé, spontanément, à leur centre référent. Tout professionnel de santé doit déclarer un cas grave à son centre d'Addictovigilance référent lorsqu'il en constate, c'est une notification spontanée. Le deuxième type de signalement observé est un signalement de type DIVAS (DIVers Autres Signalements). Le signalement DIVAS constitue un signal qui ne rentre dans aucun des autres signaux prévus par le réseau d'addictovigilance. Il concerne souvent des signaux sans identification possible d'un individu ou des individus concernés. Pour le protoxyde d'azote, on retrouve par exemple des signaux de type DIVAS lorsque des cartouches de protoxyde d'azote sont retrouvées dans les rues, il est alors impossible d'identifier le ou les individus concernés. La Figure 7 représente la répartition des NoTS et DIVAS déclarées par année. On remarque que jusqu'en 2018, les signaux ne comportaient que des NoTS. Depuis 2019, plusieurs DIVAS ont été déclarées. Sur le graphique montrant l'évolution de la représentation du protoxyde d'azote parmi le nombre total de déclaration au Centre (voir Figure 7), on remarque bien que les déclarations NoTS et DIVAS représentent un pourcentage de déclaration de plus en plus important au fil des années.

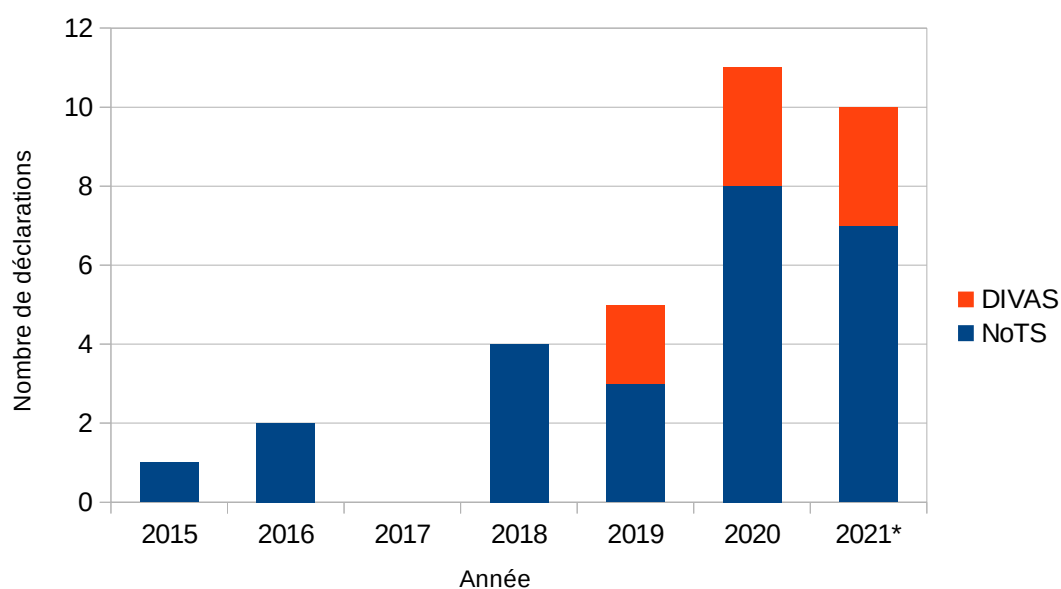


Figure 7: Répartition des NoTS et DIVAS déclarées par année.

La répartition permet d'observer la déclaration de signaux de type DIVAS (DIVers Autres Signalements) depuis 2019, alors que les signaux de type NoTS (NoTifications Spontanées) sont déclarés depuis 2015.

\* données partielles, au 06/05/2021

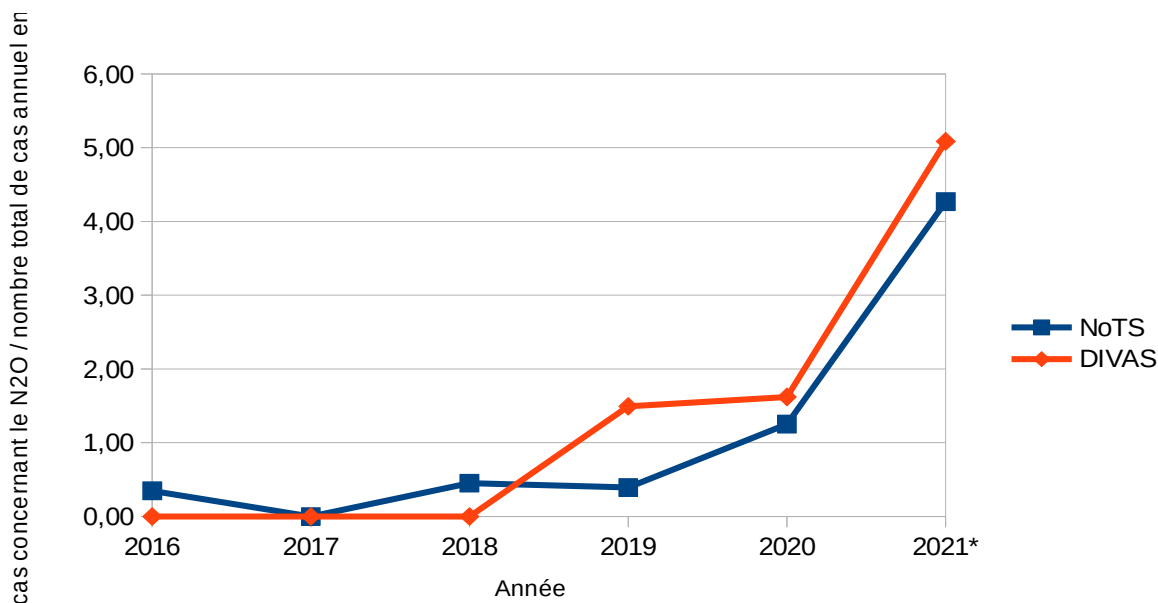


Figure 8: Evolution par année du pourcentage de NoTS et DIVAS concernant le protoxyde d'azote sur le nombre total de cas annuels.

L'évolution du pourcentage de NoTS et DIVAS concernant le protoxyde d'azote sur le nombre total de cas annuels à tendance à l'augmentation, qui est plus marquée depuis notamment depuis 2019.

\* données partielles, au 06/05/2021

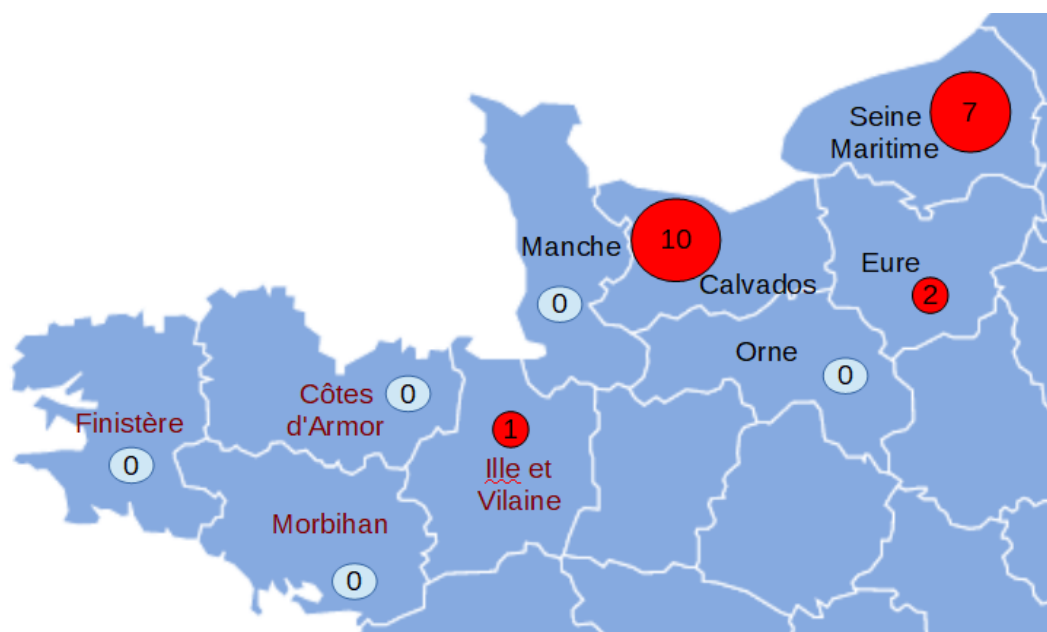


Figure 9: Nombre de cas déclarés par département toute année confondue.

Les départements les plus représentés sont les départements du Calvados et de la Seine-Maritime.

Concernant la répartition géographique des cas au sein de la Normandie et de la Bretagne, la Figure 9 met en valeur une sur-représentation des départements du Calvados et de la Seine-Maritime.

Concernant la population consommatrice de protoxyde d'azote en Normandie et en Bretagne d'après les données du Centre d'Addictovigilance de Caen de 2015 à 2021, la moyenne d'âge est de 23 ans avec une médiane à 22 ans. Chez les femmes, la moyenne d'âge est de 21 ans et la médiane de 22 ans, alors que chez les hommes, la moyenne d'âge est de 23 ans et la médiane de 21 ans. Les consommatrices de protoxyde d'azote sont donc en moyenne plus jeune que les consommateurs de protoxyde d'azote. Dans tous les cas, les consommations de protoxyde d'azote se font dans une population jeune, telle que décrite dans les données au niveau national. Le ratio H/F est de 2,7, cela signifie qu'il y a presque trois fois plus d'hommes consommateurs que de femmes. Ici encore, ces données rejoignent les données observées au niveau national.

Concernant la gravité des effets observés, le Centre a enregistré quatorze effets graves pour dix-neuf effets non graves. Cela signifie que 42 % des cas déclarés au Centre concernent des effets graves. En rappel, un cas est défini comme grave s'il a entraîné : une hospitalisation, une mise en jeu du pronostic vital, un décès, une incapacité/invalidité ou une anomalie congénitale, ou d'autres situations médicales graves. Les quatorze cas concernant des effets graves rapportés au Centre de Caen depuis 2015 sont à prendre en compte tout en sachant qu'il existe un problème de sous-notification des cas graves en France. Ce problème est dû à de multiples raisons. D'une part chaque professionnel de santé a, selon la loi, l'obligation de déclarer les cas graves qu'il rencontre. Cependant, il existe une partie des professionnels de santé qui ne connaît pas cette obligation. D'autre part, il y a une méconnaissance des centres d'addictovigilance. Les professionnels de santé ne savent pas à qui s'adresser en cas de survenue de cas graves. Le nombre de quatorze cas graves rapportés serait donc sous-estimé par rapport à la réalité.

### *C. La situation au niveau mondial*

Les pays anglo-saxons sont particulièrement touchés par l'accentuation des consommations de protoxyde d'azote. Ce phénomène est arrivé dès les années 1980 au Royaume-Uni et aux États-Unis. En 2003, en Nouvelle-Zélande, à l'Université d'Auckland, 12 % des étudiants en première année avaient déjà utilisé le protoxyde d'azote dans un usage récréationnel. Parmi ces étudiants de première année, 3 % en abusaient au moins une fois par mois (108). Entre 2006 et 2012, dix-sept décès sont attribués au protoxyde d'azote au Royaume-Uni (109).



La Global Drug Survey (GDS) est une étude internationale qui recueille des données sur plus de 100 000 utilisateurs de drogues dans une vingtaine de pays dans le monde. En 2012, la GDS déclare que la moitié des interrogés vivant au Royaume-Uni avaient utilisé du protoxyde d'azote à un moment donné dans leur vie, et 10 % d'entre eux en avaient utilisé dans l'année précédant le questionnaire. Le taux de prévalence à vie au Royaume-Uni serait de 38,6 % et aux États-Unis de 29,4 % en 2014. Toujours au Royaume-Uni, le protoxyde d'azote est la quatrième substance la plus utilisée par les clients de boîtes de nuit et la deuxième substance la plus consommée dans le pays. En Europe, les Pays-Bas sont aussi touchés par ce phénomène, en 2018, le protoxyde d'azote est la troisième drogue la plus populaire aux Pays-Bas (110).

En dehors de l'Europe, la Chine voit aussi le nombre d'hospitalisations dues à l'usage récréatif du protoxyde d'azote augmenter et considère le phénomène comme préoccupant. Entre janvier 2018 et juin 2019, quarante-trois patients atteints de dommages neurologiques ont été hospitalisés à l'hôpital de Shanghai (111). A Taiwan, des universitaires ont même réalisé que les neuropathies induites par le protoxyde d'azote sont devenues courantes dans le service de neurologie ambulatoire (112). En 2016, d'après la GDS, le protoxyde d'azote est la septième drogue la plus utilisée dans le monde (113).

La population touchée par cet usage récréatif est la même partout dans le monde que celle retrouvée en France. Cela concerne une population jeune, dans un contexte festif pour la plupart des cas. La Crime Survey for England and Wales rapporte que la population la plus consommatrice de protoxyde d'azote se situe dans l'intervalle des 16-24 ans (114).

## II. Moyens d'acquisition et réglementation

### *A. Les différents conditionnements du protoxyde d'azote et leurs réglementations*

Au début des années 2000, le protoxyde d'azote utilisé dans les rassemblements festifs provenait de bouteilles de gaz volées dans les laboratoires et pharmacies stockant le gaz (97). L'inhalation de protoxyde d'azote à usage médical dans un usage récréatif est marginal aujourd'hui en France. Nous allons constater qu'il existe du protoxyde d'azote que l'on peut acheter légalement en France.

### *a. Les cartouches pour siphon à chantilly*

Si le protoxyde d'azote à usage médical suit une réglementation stricte, que nous avons évoquée précédemment, le protoxyde d'azote à usage non médical suit une réglementation plus souple. Le protoxyde d'azote est utilisé comme gaz propulseur dans les cartouches pour siphon à chantilly. Il peut alors être vendu à des particuliers pour un usage alimentaire, afin de pouvoir faire sa crème fouettée maison. Il est considéré comme additif alimentaire, sous l'appellation E942, selon la réglementation européenne. Les additifs alimentaires sont en vente libre, sans restriction sur le territoire européen. Ces cartouches peuvent être achetées en toute légalité.

Elles sont disponibles sur internet où l'achat est simple et rapide. Il existe de multiples sites internet proposant leur vente. Le consommateur a une grande facilité d'accès au protoxyde d'azote sur internet. Ces capsules sont aussi disponibles en magasin. Avant 2017, ces cartouches étaient plutôt vendues dans des magasins spécialisés dans la vente d'articles culinaires. Aujourd'hui, leur vente s'est étendue aux magasins de nuit et aux bureaux de tabac. On retrouve dans ces mêmes magasins ce que l'on appelle des « crackers », utilisés pour ouvrir les cartouches, ce qui démontre que les cartouches vendues dans ces magasins sont destinées à un usage récréatif et non culinaire. Sur Internet, les vendeurs appellent les crackers « mini siphon à chantilly », cependant cet appareil n'est pas fait pour produire de la crème chantilly.

Ces cartouches en acier (aussi appelées capsules) mesurent 65 mm de longueur pour 18 mm de diamètre (voir Figure 10). Elles contiennent environ 8g de protoxyde d'azote pressurisé pour un volume de 10 mL. Elles contiennent l'équivalent de 4L de protoxyde d'azote dans des conditions de température et de pression normales. Le prix de ces cartouches est bas et bon marché, ce qui facilite son accessibilité à tous. Le prix d'une cartouche de protoxyde d'azote est compris entre 0,60 euros et 0,80 euros. Les cartouches sont souvent vendues par lot de dix mais il est possible sur Internet d'acheter des lots de cent cartouches voire plus. Selon le rapport des réseaux d'addictovigilance de Juin 2020, lorsque la forme utilisée est rapportée, il est toujours mentionné l'usage de cartouches (98). Les cartouches sont la principale source de protoxyde d'azote utilisé dans un usage récréatif selon la GDS (109).



Figure 10: Une cartouche de protoxyde d'azote en acier pour siphon à chantilly

Source : <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:SparkwhipNitrousChargerBack.JPG>

Le statut légal du protoxyde d'azote pousse le consommateur à croire qu'en consommer est sans danger. Certains utilisateurs ne le considèrent d'ailleurs pas comme une drogue, comme la cocaïne ou le cannabis, du fait de son statut légal. De ce fait et devant l'augmentation des cas graves d'intoxication au protoxyde d'azote en France, la réglementation est en train d'évoluer, notamment sur la vente de protoxyde d'azote aux mineurs. Le Sénat a adopté à l'unanimité, en première lecture, en décembre 2019 la proposition de loi visant à encadrer la vente de protoxyde d'azote. En mars 2021, c'est l'Assemblée Nationale qui a adopté la proposition de loi en première lecture avec des modifications. La proposition de loi comprend l'interdiction de la vente de protoxyde d'azote aux mineurs quelque soit le conditionnement et dans tous les commerces, y compris sur internet. La proposition de loi comprend aussi l'interdiction de la mise à disposition du protoxyde d'azote dans les débits de boissons permanents (bars, discothèques...) ou temporaires (ex : soirées étudiantes), ainsi que l'interdiction de sa vente dans les bureaux de tabac (115). Cette proposition prévoit aussi une amende en cas de vente de protoxyde d'azote en quantité non expliquée par un usage traditionnel mais aussi en cas de vente ou de distribution de crackers ou de ballons pour son usage détourné. Cette proposition prévoit aussi d'imposer aux industriels d'informer, sur tous les produits contenant du protoxyde d'azote, sur la dangerosité de son usage détourné. Cette proposition de loi doit encore être examinée par le Sénat en deuxième lecture. En attendant l'interdiction de la vente aux mineurs sur l'ensemble du territoire français, plusieurs villes de France adoptent des arrêtés municipaux interdisant la vente aux mineurs depuis le début de l'année 2020 (Valenciennes, Arras, Carcassonne, Cannes etc...).

On retrouve aussi du protoxyde d'azote sous l'appellation E942 dans les bombes de crème fouettée. Ces bombes sont retrouvées dans le commerce en magasin ou en ligne. Elles contiendraient environ 3L de protoxyde d'azote.

### *b. Les bonbonnes*

Depuis peu, on retrouve sur Internet des bonbonnes de gaz contenant l'équivalent de plusieurs dizaines de cartouches de protoxyde d'azote. Des bonbonnes de 580 g de protoxyde d'azote (l'équivalent d'une centaine de cartouches) peuvent être achetées sur Internet en toute légalité. Les bonbonnes sont retrouvées au prix d'une trentaine d'euros. Certains sites proposent sa livraison « en toute discrétion ».

### *c. Les ballons pré-remplis*

Le protoxyde d'azote peut être vendu directement prêt à inhaler. Dans les festivals ou les boîtes de nuit, il est vendu dans des ballons remplis. Il est vendu au prix de un ou deux euros le ballon, ce qui en fait un prix abordable.

### *d. Les aérosols d'air sec*

Le protoxyde d'azote est retrouvé dans la composition des aérosols d'air sec. Ces aérosols sont utilisés pour dépeussier le matériel électronique (ordinateurs, imprimantes, écrans, claviers, circuits électroniques etc...). Contrairement aux capsules pour siphon à chantilly, qui contiennent uniquement du protoxyde d'azote, les aérosols d'air sec sont composés d'un mélange de gaz. On y retrouve du butane, du propane, de l'isopropane. En voulant inhaler du protoxyde d'azote, l'utilisateur inhale d'autres substances toxiques.

### *e. Industrie automobile*

Il existe de rares cas d'inhalation de protoxyde d'azote destiné à l'industrie automobile (116). La particularité de l'industrie automobile est que le protoxyde d'azote est mélangé avec du dioxyde de soufre pour dissuader sa consommation. Le dioxyde de soufre entraîne un risque de bronchoconstriction, d'œdème des voies respiratoires, d'asthme, de pneumonie bactérienne, de bronchiolite oblitérante. Il est très irritant pour les voies respiratoires (117).

## *B. Trafic de protoxyde d'azote*

Bien que l'achat de protoxyde d'azote à usage alimentaire soit légal en France, des trafics de revente de protoxyde d'azote se sont mis en place. Au Havre, le 1<sup>er</sup> septembre 2020, un homme a été arrêté avec 250kg de protoxyde d'azote en bouteille et trois cents cartouches (118). En octobre 2020, deux hommes ont été condamnés à trois et six mois de prison pour avoir transporté, détenu et cédé une substance psychotrope (119). Le protoxyde d'azote n'est pas considéré comme un stupéfiant par la justice, il est cependant considéré comme un psychotrope. Sa détention et sa revente comme substance psychotrope sont condamnables par la justice. Les cartouches et bonbonnes revendues peuvent provenir d'achat légal, mais certaines bonbonnes saisies par les autorités ont été volées dans les hôpitaux (120). Certains sites internet proposent la livraison à domicile en moins de trente minutes de bonbonnes et cartouches de protoxyde d'azote.

## III. Techniques pour l'inhalation

### *A. L'utilisation d'un cracker ou d'un siphon à chantilly et d'un ballon*

Pour inhaler le contenu des cartouches de protoxyde d'azote, le consommateur utilise couramment un « cracker ». Le cracker permet de « craquer » la cartouche pour libérer le gaz. Le cracker se présente sous la forme d'un petit cylindre, à peine plus gros que les cartouches, il mesure environ 72mm de longueur pour un diamètre d'une vingtaine de millimètres (voir Figure 11). Son coût est de quelques euros (de deux à cinq euros) et il est réutilisable d'une cartouche à l'autre. Il est donc petit, peu encombrant, et bon marché contrairement au siphon à chantilly. Le siphon à chantilly est cependant aussi utilisé, détourné de son utilisation primaire. Le siphon à chantilly est vendu entre vingt et cinquante euros.

Le cracker se dévisse afin de placer la capsule dedans. En revissant le cracker, la cartouche se perce. Un ballon de baudruche est placé sur le capuchon du cracker. Puis le cracker est dévissé lentement afin de libérer le gaz dans le ballon. Le principe est le même que le siphon à chantilly où un ballon est vissé au niveau de l'adaptateur, endroit qui sert normalement à mettre l'embout pour le motif de la chantilly. Puis la cartouche de protoxyde d'azote est vissée à l'endroit prévu à cet effet, ce qui libère le gaz dans le siphon puis dans le ballon. Certains inhalent directement le protoxyde d'azote à partir du siphon à chantilly. Une capsule est

utilisée pour remplir un ballon.



Figure 11: Cracker à cartouche de protoxyde d'azote

Il faudra attendre une vingtaine de secondes afin que le gaz qui est froid se réchauffe jusqu'à la température ambiante. Il y a ensuite deux méthodes pour inhaler le gaz. Soit l'utilisateur inhale complètement le contenu du ballon puis expire en dehors du ballon ; soit l'utilisateur inhale et expire plusieurs fois dans le ballon. Il faut environ trente secondes pour inhaler complètement le contenu du ballon. Selon la GDS, l'inhalation se fait à plus de 80 % à partir de ballons (109).

### *B. Autres interfaces utilisées*

Le protoxyde d'azote peut aussi être inhalé à partir d'un masque quand celui-ci provient de bouteilles. Le gaz est relié à la bouteille par un embout permettant son administration. C'est ce qui est pratiqué par le personnel médical lors de l'administration de protoxyde d'azote pur ou de MEOPA.

Certains consommateurs inhalent directement le gaz à la sortie du siphon à chantilly, du cracker ou de la bouteille (121) mais cette pratique est dangereuse comme nous le verrons dans le prochain chapitre.

Des cas d'utilisation de sac en plastique pour inhaler le gaz ont été signalés. Le sac en plastique est utilisé comme substitut du ballon de baudruche. Les consommateurs pourraient

obtenir un effet psychotrope plus intense et prolongé avec un sac en plastique. Les concentrations en protoxyde d'azote respirées seraient plus fortes, car le sac en plastique empêche l'inhalation d'oxygène.

Divers substituts peuvent être utilisés pour contenir le protoxyde d'azote, dans les festivals on peut le retrouver dans des préservatifs. En 1978, un technicien d'hôpital inhalait le gaz à partir de gants chirurgicaux. En 1800, Davy Humphry faisait respirer du protoxyde d'azote à partir d'un sac en soie.

#### IV. Les effets recherchés

Le protoxyde d'azote possède des propriétés psychotropes, c'est-à-dire qu'il agit sur le cerveau en entraînant une modification de la perception, des sensations, de l'humeur, de la conscience et d'autres fonctions physiologiques et comportementales.

Le protoxyde d'azote induit une euphorie, qui peut-être définie comme une sensation de bien-être, de soulagement (122). Le fou rire est très recherché par les consommateurs, c'est par cet effet qu'il est très souvent introduit. Mais ils recherchent aussi son effet relaxant et anxiolytique. Il produit aussi une désinhibition des comportements, une distorsion du son, des hallucinations. Le protoxyde d'azote est ainsi classé parmi les psychotropes dans la catégorie des hallucinogènes dissociatifs. Le terme dissociatif désigne les drogues qui induisent une sensation de décorporation, une sensation de sortir de son corps, un état de rêve, un état de « flottement ». La perception de l'image corporelle est modifiée. Le protoxyde d'azote peut être utilisé en combinaison avec d'autres drogues afin d'augmenter les effets de celles-ci.

Concernant la cinétique d'action du protoxyde d'azote, les effets apparaissent rapidement. Ils commencent en quelques secondes après l'inhalation du gaz. Le pic des effets est ressenti à environ une minute après l'inhalation. Puis les effets s'estompent en deux à trois minutes. La cinétique est semblable à celle de l'inhalation des poppers, dont l'action dure en général deux à trois minutes aussi. En comparaison, la cocaïne sniffée a une durée d'action entre trente et soixante minutes, avec un pic des effets à dix minutes. De manière générale, la voie inhalée permet d'obtenir des effets rapidement car le produit atteint rapidement la circulation sanguine, mais cela implique aussi une durée des effets plus courtes que par d'autres voies. Par exemple, les effets du cannabis ingéré peuvent durer jusqu'à quinze heures, les effets de

l'ectasy ingérée peuvent durer jusqu'à dix heures.

L'utilisateur apprécie aussi que l'inhalation ne laisse pas d'effet « gueule de bois » après l'arrêt de la consommation. Cependant, le retour à un état « normal » rapidement peut encourager le consommateur à renouveler l'expérience de multiples fois lors de soirées afin de maintenir les effets recherchés.

## V. Les effets non recherchés à court terme et leur prise en charge

Le protoxyde d'azote peut entraîner rapidement après la prise, des effets à type de nausées, vomissements, maux de tête, crampes abdominales, diarrhées.

### A. *Traumatismes*

L'inhalation de protoxyde d'azote peut entraîner divers traumatismes. Le manque d'oxygène peut entraîner des vertiges et une confusion. Les effets dissociatifs du protoxyde d'azote entraînent une déconnexion de la réalité, des hallucinations, une perturbation de l'équilibre. Tout cela conduit à un risque de chutes et de fractures. La consommation concomitante d'alcool augmente encore plus ce risque (123).

Le protoxyde d'azote contenu dans les cartouches est à sa sortie à une température très froide de -55°C. Des cas d'engelures de la cavité buccale voire des engelures des voies aérodigestives supérieures ont été rapportés après inhalation de protoxyde d'azote directement à la sortie de la cartouche ou de la bonbonne, sans passer par un intermédiaire comme les ballons (116). Les engelures de la cavité buccale peuvent entraîner un œdème obstruant les voies aériennes. Des engelures des mains ont aussi été rapportées suite à de mauvaises manipulations. Des engelures des cuisses ont aussi été rapportées, en particulier sur le côté médian des cuisses, liées au fait de tenir de grands réservoirs de protoxyde d'azote en acier entre les jambes tout en remplissant un ballon pendant des rassemblements festifs (110). L'effet analgésique du protoxyde d'azote peut amener le consommateur à ne pas se rendre compte immédiatement de l'intensité de la brûlure par le froid. Les plaies retrouvées peuvent être graves, et nécessiter plusieurs opérations chirurgicales. Elles sont complexes et profondes, touchant l'épiderme, le derme mais aussi la graisse sous-cutanée. Le Centre des brûlés de l'hôpital de la Croix-Rouge à Beverwijk aux Pays-Bas a pris en charge vingt patients



pour des engelures dues à l'utilisation récréative de protoxyde d'azote en à peine un an entre 2019 et 2020 (110).

### *B. Pneumothorax et pneumomédiastin*

De rares cas de pneumomédiastin et de pneumothorax suite à l'inhalation de protoxyde d'azote ont été observés et décrits dans la littérature (117, 118, 119). Le pneumomédiastin est défini par la présence anormale d'air dans les interstices du médiastin et entraîne comme principal symptôme une douleur thoracique. Le médiastin est une région située entre les deux poumons. Il comprend le contenu de la cage thoracique sans les poumons. Le pneumothorax est lui défini par la présence anormale d'air entre les deux feuillets de la plèvre, la membrane qui entoure le poumon. Cela entraîne un collapsus pulmonaire ce qui provoque une dyspnée et une douleur thoracique. Pneumothorax et pneumomédiastin sont diagnostiqués par une radiographie du thorax. Le pneumomédiastin ne nécessite généralement pas de traitement spécifique, le patient est gardé en observation jusqu'à la résolution spontanée du pneumomédiastin. De rares cas peuvent requérir une chirurgie mais la plupart des pneumomédiastins sont bénins et se résolvent spontanément. Le traitement du pneumothorax consiste à drainer l'air avec un tube dans le thorax.

Comme nous l'avons évoqué précédemment, le protoxyde d'azote provoque une expansion des cavités fermées dans le corps. Le protoxyde d'azote augmente la pression dans les voies respiratoires, ce qui pourrait créer des lésions. Le barotraumatisme provoqué par le protoxyde d'azote pourrait entraîner un pneumomédiastin. Le gaz inhalé sous haute pression pourrait entraîner la rupture des parois intra-alvéolaires, se répartir le long de l'arbre bronchovasculaire et ainsi provoquer un pneumomédiastin (127). Cependant, les cas rapportés dans la littérature présentent d'autres consommations, en particulier une consommation de MDMA concomitante (121, 119). La MDMA pourrait aussi être responsable de l'apparition de pneumomédiastin.

L'anesthésie au protoxyde d'azote est bien connue pour provoquer une aggravation de pneumothorax ou pneumomédiastin sous-jacent. Le protoxyde d'azote pourrait n'être qu'un révélateur d'un pneumothorax déjà présent mais dont le protoxyde d'azote aggraverait l'ampleur (125). Aucun cas aujourd'hui ne permet d'incriminer seulement le protoxyde d'azote dans la survenue de pneumothorax ou pneumomédiastin. Le protoxyde d'azote consommé

chez des sujets prédisposés à l'apparition de pneumothorax ou de pneumomédiastin serait problématique.

### *C. La conduite automobile*

L'exposition à des substances psychotropes peut modifier la conduite automobile, augmentant la mortalité routière. Si le protoxyde d'azote modifie l'état de conscience, on peut se demander si cela n'altère pas la conduite automobile. Dans la littérature, une seule étude a été publiée sur ce sujet. Cette étude mesure l'impact d'une exposition de quinze minutes à du protoxyde d'azote à 50 % et 70 % mélangé avec de l'oxygène sur un simulateur de conduite automobile sur dix étudiants en médecine dentaire (129). Dans cette étude, le nombre d'erreurs est augmenté après une exposition au protoxyde d'azote, et ce jusqu'à trente minutes après l'exposition. Le nombre de réactions incorrectes aux situations d'urgences sur la route était statistiquement plus élevé après inhalation de protoxyde d'azote à 50 % et 70 % qu'après inhalation d'air. L'expérience a mis en évidence une capacité réduite des étudiants à faire face aux situations d'urgences. De plus, aucun étudiant n'a estimé que sa capacité de conduite avait été altérée durant l'expérience. Pour les auteurs de cette étude, la conduite automobile sur la route serait encore plus altérée que celle sur le simulateur car il y a plus de distractions sur la route et la mauvaise conduite des autres conducteurs s'ajoute aussi.

Selon la police aux Pays-Bas, le protoxyde d'azote serait impliqué dans 960 accidents de la route entre janvier 2019 et août 2019 (130). En France, des accidents de la route dus au protoxyde d'azote commencent à émerger en 2020 (131).

### *D. Contaminations*

Les cartouches de protoxyde d'azote disponibles dans le commerce et sur Internet indiquent ne contenir uniquement que du protoxyde d'azote pur. En 1978, des chercheurs ont analysé par chromatographie gazeuse le contenu de cartouches de protoxyde d'azote disponibles sur le marché et ont trouvé la présence de pas moins de vingt-six autres composés. Parmi ces composés se trouvent des produits neurotoxiques, comme du trichloréthylène, du toluène et du phénol (132). Aucune étude plus récente n'a été publiée sur la présence de contaminants dans les cartouches de protoxyde d'azote vendues en magasin ou sur Internet, on ne sait donc pas si les cartouches actuelles sur le marché sont contaminées.

La recherche du protoxyde d'azote peut pousser certains utilisateurs à vouloir fabriquer leur propre protoxyde d'azote. Le protoxyde d'azote peut être fabriqué à partir de nitrate d'ammonium, acheté dans le commerce comme engrais pour le jardin. On trouve facilement, sur divers sites Internet, la méthode de fabrication du protoxyde d'azote. Ces manipulations chimiques peuvent entraîner la présence de toxines ou d'impuretés dangereuses pour son utilisateur. La réaction chimique permettant de fabriquer du protoxyde d'azote à partir de nitrate d'ammonium entraîne la libération de dioxyde d'azote et d'oxyde nitrique, deux substances toxiques pour les poumons (133). Des étapes de purification sont réalisées dans l'industrie pharmaceutique afin de supprimer ces impuretés.

### *E. Décès*

Le protoxyde d'azote, respiré dans certaines conditions, est responsable d'asphyxie due à un manque d'oxygène. Le protoxyde d'azote consommé dans un milieu ne permettant pas le renouvellement de l'air, et donc un apport suffisant en oxygène, entraîne une hypoxie voire une asphyxie conduisant au décès par arrêt respiratoire. La consommation dans une voiture fermée peut être dangereuse. Dans la littérature, un nombre important de décès au protoxyde d'azote a été constaté suite à l'inhalation de ce gaz en utilisant un sac en plastique (134). Le sac en plastique crée un espace hermétique où le renouvellement de l'air ne se fait plus. Le même constat a été fait suite à l'inhalation de protoxyde d'azote à travers un masque et avec l'utilisation de bonbonnes de protoxyde d'azote reliées aux masques. *Garakani et al* rapportent vingt-neuf cas de décès par asphyxie en lien avec le protoxyde d'azote. Les autopsies publiées dans la littérature rapportent bien des symptômes d'asphyxie lors du décès : cyanose (coloration bleutée de la peau et des muqueuses lors d'une hypoxie), pétéchies (tâches rouges sous la peau ne s'effaçant pas à la pression), ischémie myocardique (défaut d'oxygénation du muscle cardiaque). Le protoxyde d'azote n'induit pas de dépression respiratoire majeure, mais à haute concentration (c'est-à-dire à plus de 50%), il inhibe la réponse physiologique normale à l'hypoxie. L'asphyxie est la cause la plus fréquente de décès au protoxyde d'azote retrouvée (123).

Le protoxyde d'azote est aussi responsable de modifications du rythme cardiaque. Des cas de décès ont été constatés suite à une arythmie cardiaque provoquée par le protoxyde d'azote. Le protoxyde d'azote entraîne aussi une perte de réflexe de toux et de déglutition, ce qui entraîne un risque de fausse route. Ce risque de fausse route est grave en cas de vomissements car il y

a alors un risque potentiellement mortel de fausse route du vomissement vers les poumons, particulièrement en cas de perte de connaissance (122).

En France, depuis 2012, le protoxyde d'azote est impliqué dans un décès due à un œdème pulmonaire massif. Il est aussi impliqué dans deux décès mais cette fois-ci chez des polyconsommateurs.

La majorité des décès dus au protoxyde d'azote sont accidentels, dus à de mauvaises conditions d'utilisation. Cependant, de rares cas de suicides au protoxyde d'azote ont aussi été rapportés, notamment le cas d'un jeune homme de 17 ans qui a utilisé un sac en plastique et du protoxyde d'azote pour s'asphyxier (135). Depuis le début des années 2000, une nouvelle méthode de suicide est constatée par les autorités : l'utilisation de gaz pour se suicider. Le gaz est respiré dans un sac en plastique ce qui conduit à la mort par asphyxie. Pour l'instant, cela concerne surtout l'hélium (136). L'utilisation du protoxyde d'azote pour le suicide reste un phénomène isolé.

## VI. Les effets non recherchés à long terme et leurs prises en charge

### *A. Effets neurotoxiques*

Les effets neurotoxiques du protoxyde d'azote sont les effets les plus massivement rapportés dans la littérature, dont la déclaration a explosé ces dernières années. Le premier cas rencontré dans la littérature remonte à 1978 (137). Dans une étude sur quatre-vingt onze cas rapportant des effets toxiques dus au protoxyde d'azote, 80 % des cas présentaient des troubles neurologiques (134). En France, selon les réseaux d'addictovigilance, 60 % des cas rapportés entre 2018 et 2019 présentaient des complications neurologiques (98). Il est difficile d'estimer sur l'ensemble des consommateurs de protoxyde d'azote combien développeront des atteintes neurologiques, mais selon la GDS de 2015, 5,9 % des utilisateurs de protoxyde d'azote ont déjà présenté des symptômes d'atteintes nerveuses se présentant sous la forme d'engourdissements persistants (113). La moyenne d'exposition avant l'apparition des symptômes neurologiques semble très variable, les cas vont de deux mois à deux ans avec une moyenne qui se situe à sept mois (112).

Il semblerait qu'il y ait une corrélation entre la sévérité des symptômes neurologiques et la quantité de protoxyde d'azote consommé dans la plupart des cas (109). Plus le nombre de cartouches est élevé, plus l'utilisateur a de risque d'avoir des symptômes neurologiques. Mais des symptômes sévères peuvent apparaître chez des consommateurs modérés. Selon la GDS de 2015, les utilisateurs ayant rapporté des engourdissements persistants avaient une consommation en moyenne de quinze ballons par session, soit trois fois supérieur à la moyenne de cinq ballons par session (113).

Le protoxyde d'azote interfère avec la biodisponibilité de la vitamine B12, ce qui a été observé avec son utilisation médicale. Le déficit en vitamine B12 provoque une altération de la formation de la gaine de myéline dans le SNC, entraînant des démyélinisations. Le tableau clinique des effets neurologiques observés est similaire à ceux reportés pour la carence en vitamine B12, aussi appelée anémie pernicieuse. Mais les effets neurotoxiques pourraient être engendrés par des mécanismes indépendants de l'inactivation de la vitamine B12. Son antagonisme avec les récepteurs NMDA pourrait engendrer des effets neurotoxiques (138). Des travaux suggèrent que les myélopathies induites par le protoxyde d'azote pourraient provenir d'un déséquilibre entre les cytokines et les facteurs de croissance présentant un effet myélinotoxique ou myélinotrophique (139).

Les symptômes les plus fréquemment rapportés sont des engourdissements et faiblesses des extrémités, des paresthésies des membres (135, 129). On retrouve aussi des difficultés à marcher, des problèmes de coordination, des chutes, des troubles de l'équilibre, des ataxies, des signes de Lhermitte, des signes de Babinski. Plus rarement ont été observés un déclin cognitif, une dysfonction de la vessie et des intestins, un dysfonctionnement sexuel et un déclin de la vision (140).

Un cas d'encéphalite (141) secondaire à la consommation de protoxyde d'azote a été rapporté dans la littérature. La patiente présentait une fièvre persistante. Des cas de fièvre associée à des carences en vitamine B12 ont été décrits dans la littérature, mais le mécanisme n'est pas bien compris. La fièvre dans l'anémie mégalo-blastique pourrait résulter d'une hyperplasie conduisant à une activité accrue dans la moelle osseuse et une fièvre systémique.

Les effets neurotoxiques du protoxyde d'azote se manifestent sous la forme de neuropathies périphériques. Les neuropathies périphériques peuvent être définies comme des atteintes multiples des nerfs périphériques, en particulier les nerfs distaux. Les études électrophysiologiques des nerfs sont caractéristiques dans la consommation chronique de protoxyde d'azote, montrant des résultats anormaux. Elles ont permis de mettre en évidence que le protoxyde d'azote est responsable de lésions axonales (entraînant des neuropathies axonales, les plus courantes) et de lésions démyélinisantes (entraînant des neuropathies démyélinisantes). Selon Li *et al*, sur 33 cas de neuropathies périphériques dues au protoxyde d'azote : 36 % étaient des neuropathies axonales et démyélinisantes mixtes, 30 % des neuropathies axonales et 6 % des neuropathies démyélinisantes (142).

L'inactivation de la vitamine B12 entraînant une démyélinisation et une myélinisation anormale des axones est responsable d'une partie des neuropathies périphériques. Mais le protoxyde d'azote pourrait aussi être responsable d'une toxicité axonale directe et entraîner une dégénérescence axonale. La région paranodale des neurones serait affectée, médiée par une altération des canaux potassiques (143). Le mécanisme complet n'est à ce jour pas encore élucidé.

Les axones sont des prolongements des neurones, conduisant l'influx nerveux dans notre organisme. L'atteinte des axones des nerfs entraîne des troubles moteurs et/ou sensitifs des territoires des nerfs concernés, notamment des extrémités des membres supérieurs et inférieurs. Les consommateurs chroniques de protoxyde d'azote ont montré une vitesse de conduction des informations sensorielles et motrices ralenties (143). Parmi les lésions axonales, les plus courantes sont mixtes, c'est-à-dire à la fois des nerfs sensoriels et moteurs, mais des lésions axonales motrices pures et sensorielles pures sont aussi retrouvées.

D'une façon générale, dans un premier temps, la neuropathie se caractérise par une perte de la perception sensorielle. Cette perte débute généralement aux extrémités des membres inférieurs et/ou supérieurs (mains et pieds), à type de paresthésies (picotements et/ou fourmillements). Puis la neuropathie évolue avec des troubles moteurs se rajoutant aux troubles sensitifs. Le membre inférieur semble être plus touché que le membre supérieur, avec des difficultés à la marche.

Ces symptômes neurologiques sont handicapants, les engourdissements, les maladroites des mains et les troubles de l'équilibre empêchent le patient de travailler (132, 139). Les symptômes peuvent aller jusqu'à l'impossibilité totale de marcher ou même de tenir des couverts pour s'alimenter.

Le protoxyde d'azote est aussi responsable de myélopathies, pathologies touchant la moelle épinière. Parmi ces atteintes de la moelle épinière, la plus fréquente est la dégénérescence subaiguë combinée de la moelle épinière, aussi appelée sclérose combinée de la moelle (SCM). La SCM est une dégénérescence évolutive de la moelle épinière due à une carence en vitamine B12. C'est une pathologie rarement retrouvée en France, car les carences en vitamine B12 sont souvent prises en charge avant l'évolution vers la SCM. La dégénérescence est localisée au niveau de la colonne dorsale, de la colonne latérale et du tractus spinocérébelleux où l'on retrouve donc des signes de démyélinisation. Elle se caractérise par une atteinte des fibres nerveuses qui contrôlent le mouvement et la sensation. Les signes cliniques retrouvés sont une faiblesse généralisée, un picotement et un engourdissement dans les mains et les pieds, ainsi qu'une raideur des membres. De plus, les patients peuvent devenir irritables, somnolents et confus.

Le diagnostic est posé suite à la découverte d'un signal anormal sur une IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) de la moelle épinière associé à une carence en vitamine B12. L'IRM présente des lésions hyperintenses en T2 symétrique, au niveau de la colonne postérieure et latérale de la moelle cervicale et thoracique. Dans le cas de l'intoxication au protoxyde d'azote, la moelle cervicale semble plus atteinte, les niveaux de vertèbres les plus touchées étant C3, C4 et C5. La colonne postérieure semble être plus touchée que la colonne latérale (140).

Les présentations neurologiques les plus retrouvées sont des myélonuropathies, suivies des SCM, des neuropathies périphériques puis des myélopathies (134). Une atteinte à la fois de la moelle épinière et des nerfs périphériques est le plus souvent retrouvée chez les patients inhalant chroniquement du protoxyde d'azote.

Selon une étude, les patients attendraient environ un mois avant de consulter un médecin (112), ce qui retarde la prise en charge qui doit se faire le plus tôt possible. Il n'existe pas de traitement standardisé pour la prise en charge des symptômes neurologiques dus à l'abus de

protoxyde d'azote. L'arrêt de la consommation du protoxyde d'azote est essentielle pour la guérison. Le dosage de la vitamine B12 peut révéler une carence en vitamine B12. Mais cette carence n'est pas observée dans tous les cas, la vitamine B12 peut se situer dans la normale basse. Le dosage de l'homocystéine et de l'acide méthylmalonique pourraient être plus précis pour révéler la carence en vitamine B12 et l'intoxication chronique au protoxyde d'azote (139). L'homocystéine est convertie en méthionine par la forme active de la vitamine B12. En l'absence de cette dernière, l'homocystéine s'accumule car non convertie en méthionine. Le même mécanisme est observé pour l'acide méthylmalonique, qui est converti en succinyl-CoA par une autre forme active de la vitamine B12, et donc en l'absence de cette forme active, l'acide méthylmalonique n'est pas converti et s'accumule. L'hyperhomocystéinémie et l'augmentation des concentrations d'acide méthylmalonique semblent être plus spécifiques dans le cas d'une intoxication chronique au protoxyde d'azote pour mettre en évidence la carence en vitamine B12 fonctionnelle. Une explication est que la vitamine B12 serait présente mais sous forme inactivée, donc dans l'impossibilité d'exercer ses fonctions physiologiques. De plus, certains patients renseignés s'auto-supplémentent en vitamine B12 avant leur hospitalisation, entraînant une normalisation des taux de vitamine B12 (145). La vitamine B12 est un complément alimentaire en vente libre en France (146). Mais comme ces patients continuent de consommer du protoxyde d'azote, la vitamine B12 ingérée est inactivée par le gaz. Seule une administration de vitamine B12 associée à l'arrêt de la consommation du protoxyde d'azote permet d'améliorer les symptômes neurologiques.

En France, la vitamine B12 est disponible sous deux formes galéniques pour un effet systémique, sous forme de comprimés et sous forme d'ampoules buvables ou injectables par voie intramusculaire. La forme comprimé n'est pas remboursée par l'assurance maladie tandis que la forme ampoule buvable ou injectable est prise en charge à 65 % par l'assurance maladie. Dans la littérature, dans la plupart des cas, la vitamine B12 est administrée par voie intramusculaire à la dose de 1 mg par jour pendant au minimum cinq jours puis les doses sont espacées jusqu'à résolution des symptômes, avec un relais ensuite avec de la vitamine B12 par voie orale. La voie intramusculaire permettrait une meilleure biodisponibilité de la vitamine B12, même si des études contestent ces affirmations. Par voie orale, la vitamine B12 est administrée à une dose de 1 à 2 mg par jour pendant une à deux semaines puis 0,5 mg par jour pendant plusieurs mois. La durée de traitement est variable dans la littérature, elle est de manière générale de plusieurs mois. Cependant, en dehors de l'hôpital certains patients arrêtent rapidement d'eux-même leur traitement devant l'amélioration des symptômes.



La vitamine B12 peut être associée à l'administration de méthionine. D'ailleurs, certains patients n'ont pas montré d'amélioration de leurs symptômes neurologiques malgré la supplémentation en vitamine B12. Certains patients ont même eu une aggravation des symptômes après l'initiation de ce traitement (147). La méthionine permet de fournir une source immédiate du produit de la réaction de la méthionine synthétase. On retrouve aussi des cas dans la littérature où de l'acide folique est administré en association à la vitamine B12 et/ou la méthionine (148). Le traitement majoritairement observé reste l'administration intramusculaire de vitamine B12.

Concernant l'évolution des atteintes neurologiques, le traitement par vitamine B12 associé à l'arrêt de la consommation du protoxyde d'azote améliorent dans la plupart des cas les symptômes. Les paresthésies s'améliorent rapidement après le début du traitement, alors que les atteintes moteurs mettent plus de temps à s'améliorer (112). Les symptômes peuvent complètement disparaître après plusieurs mois de traitements (149). Au Havre, un homme de 24 ans s'est présenté avec des paresthésies subaiguës, ascendantes bilatérales et symétriques aux quatre membres depuis cinq jours. Le diagnostic de myélopathie cervicale longitudinale étendue de C2 à C6 avec atteinte sélective des colonnes postérieures a été posé suite à la réalisation d'une IRM. Le patient consommait 100 à 200 cartouches de protoxyde d'azote par semaine depuis deux ans. Le patient a reçu un traitement de 1 mg de vitamine B12 par jour en injection intramusculaire pendant sept jours puis une injection de vitamine B12 1 mg par semaine. Les symptômes du patient se sont résolus rapidement sans symptômes résiduels. La présence d'une hyperhomocystéinémie trois mois après le début du traitement a entraîné la poursuite du traitement par vitamine B12 à raison de 1 mg par mois, malgré l'absence de symptômes résiduels chez ce patient (150). Mais certains patients souffrent de symptômes légers après plusieurs mois de traitements (112). Certains patients souffrent de symptômes sévères après plusieurs mois de traitement, c'est le cas d'une patiente qui après six mois de physiothérapie et après un traitement par vitamine B12 avait toujours besoin d'un déambulateur pour se déplacer (151). Dans la littérature, des articles parlent de symptômes potentiellement irréversibles.

Certains marqueurs ont été identifiés comme positifs concernant l'évolution des symptômes, ils suggèrent une maladie moins sévère au moment du diagnostic : des signes de Romberg et de Babinski négatifs, une réponse des flexeurs plantaires, une absence d'anémie, une absence

de déficit sensoriel significatif, un changement sur l'IRM sur moins de sept segments de moelle épinière, une absence d'atrophie de la moelle épinière. A ces signes, on pourra rajouter d'autres facteurs de risque potentiels : un âge inférieur à 50 ans (car plus le patient est jeune, plus il a une plasticité neuronale importante), un sexe masculin, et une durée des symptômes courte (152).

Ainsi, une prise en charge rapide associée à des symptômes légers, une faible atteinte de la moelle épinière et un âge jeune sont les facteurs associés à une guérison totale des symptômes neurologiques. La prise en charge rapide repose sur, d'une part, le temps entre l'apparition des symptômes et la consultation d'un médecin par le patient et, d'autre part, sur l'éducation du corps médical à la reconnaissance des symptômes associés aux cas d'abus de protoxyde d'azote.

### *B. Troubles cognitifs*

Dans une étude sur trente-trois cas d'intoxication chronique au protoxyde d'azote, 24 % des cas présentaient des troubles cognitifs (140). Les troubles cognitifs se manifestent sous la forme de troubles de la mémoire à court terme, de troubles de l'attention, des difficultés d'apprentissage, d'inhibition de l'activité mentale. On retrouve dans la littérature le cas d'une jeune fille de 22 ans présentant un déficit cognitif aiguë attribué à la consommation de protoxyde d'azote (153). Son score MMSE (Mini Mental State Évaluation) était de 12/30, signe d'une atteinte cognitive modérée. Ses symptômes étaient des réactions brutales, des troubles en matière de calcul, d'orientation spatiale et temporelle, des troubles de la mémoire récente. Un traitement par vitamine B12 à 1 mg par jour pendant un mois a conduit à une résolution complète de ses troubles cognitifs.

La carence en vitamine B12 est connue pour entraîner des troubles cognitifs, mais dans le cas du protoxyde d'azote, le mécanisme pourrait être plus complexe. Une toxicité neurologique directe du protoxyde d'azote pourrait être responsable. La carence en acide folique ou l'hyperhomocystéinémie pourrait aussi provoquer des troubles cognitifs. Des études suggèrent qu'un déficit d'apport en vitamine B12 et en acide folique ainsi qu'un fort apport en méthionine augmentent la dégénérescence neuronale conduisant à la perte de mémoire à court terme. L'homocystéine pourrait être liée à la mort neuronale et peut-être même à des déficits cognitifs suite aux recherches sur les rongeurs. Au niveau cellulaire, les récepteurs NMDA

sembleraient impliqués dans le processus de la mémoire et de l'apprentissage. En étant un antagoniste des récepteurs NMDA, le protoxyde d'azote pourrait perturber les processus de la mémoire et de l'apprentissage.

### *C. Effets psychiatriques*

La consommation chronique de protoxyde d'azote a été associée à des effets psychiatriques chez certains consommateurs. Ces effets semblent être moins fréquents que les atteintes neurologiques. Dans une revue sur quatre-vingt onze cas retrouvés dans la littérature d'effets indésirables dus à la consommation de protoxyde d'azote, 12 % des cas décrivaient des symptômes psychiatriques (134). En France, selon le réseau d'addictovigilance, 15 % des cas rapportés entre 2018 et 2019 présentaient des effets psychiatriques (98). Les symptômes psychiatriques sont largement associés à des symptômes neurologiques et apparaissent souvent avant les symptômes neurologiques.

Ces effets se manifestent sous la forme d'hallucinations visuelles et auditives, de délires paranoïaques, d'agitations, de confusions, de troubles de l'humeur (dépression), d'idées suicidaires (100, 132). La consommation de plusieurs substances en combinaison avec le protoxyde d'azote peut rendre difficile l'incrimination du protoxyde d'azote seul (154).

Le traitement consiste en un traitement anti-psychotique avec des médicaments comme la quétiapine ou l'olanzapine afin de calmer les symptômes, souvent dans l'attente d'en déterminer les causes. Une fois qu'une consommation chronique de protoxyde d'azote est identifiée, un traitement par vitamine B12 est instauré ainsi qu'une abstinence du gaz. Il existe des cas où l'administration de vitamine B12 seule a permis une résolution des symptômes psychiatriques associée à une abstinence en protoxyde d'azote (155). Il serait possible que la carence en vitamine B12 provoquée par le protoxyde d'azote puisse engendrer ces effets psychiatriques. Le lien entre carence en vitamine B12 et effets psychiatriques est encore controversé de nos jours. La carence en vitamine B12 pourrait induire des changements de comportements comprenant des troubles de l'humeur, de la confusion, des dépressions, des hypomanies, des agitations sévères, des psychoses paranoïaques, des hallucinations auditives et visuelles, des démences (156). La survenue de symptômes psychiatriques peut être les premiers symptômes d'une carence en vitamine B12. La vitamine B12 est indirectement indispensable pour la synthèse de la dopamine ou de la sérotonine, des neurotransmetteurs

dont le déséquilibre est impliqué dans la dépression. Selon certains auteurs, la psychose résulterait d'une synthèse accrue de tétrahydrobioptérine (BH4) qui affecterait le taux de synthèse des monoamines (dopamine, noradrénaline et sérotonine) (157).

Certains effets comme les hallucinations, l'agitation et la désorientation seraient aussi attribués à l'action antagoniste du protoxyde d'azote au niveau des récepteurs NMDA. L'anoxie cérébrale provoquée par le protoxyde d'azote pourrait favoriser un état psychotique, tout comme la méthémoglobinémie, la faible pression artérielle et l'acidose aussi provoquées par le protoxyde d'azote (158).

#### *D. Effets hématologiques*

Les effets hématologiques observés depuis longtemps durant l'utilisation du protoxyde d'azote en anesthésie sont aussi observés chez les utilisateurs récréatifs chroniques. On retrouve principalement des anémies mégalo-blastiques qui sont associées aux autres symptômes pouvant être retrouvés (153, 154). L'anémie entraîne des symptômes tels que fatigue chronique, perte de force, faiblesse immunitaire. De rares cas de leucopénies ont été décrits, ainsi que des pancytopénies (145, 155). Ces effets sont dus à l'interaction du protoxyde d'azote avec la vitamine B12. Le traitement consiste donc en l'administration de vitamine B12 associée ou non à de l'acide folique.

#### *E. Effets cardiovasculaires*

L'utilisation du protoxyde d'azote en anesthésie avait déjà soulevé des interrogations sur l'impact de celui-ci sur le système cardiovasculaire. C'est en particulier l'hyperhomocystéinémie, engendrée par l'inactivation de la vitamine B12, qui était à l'origine de ces interrogations. Les essais ENIGMA II ont montré que le nombre de cas avec une hyperhomocystéinémie aiguë après une exposition au protoxyde d'azote était négligeable. Les concentrations utilisées pendant les opérations sont cependant plus faibles que celles inhalées par certains usagers récréatifs. De plus, les essais ENIGMA ont évalué l'impact d'une exposition aiguë, or dans un usage récréatif, les inhalations de protoxyde d'azote peuvent être quotidiennes. Les conditions d'exposition lors d'une opération ne sont pas transposables à certains usages du protoxyde d'azote.

Quelques cas relatant la survenue d'événements cardiovasculaires suite à l'inhalation récréative récurrente de protoxyde d'azote ont été publiés récemment dans la littérature. Ces cas ont été publiés entre 2017 et 2020, quand la consommation de protoxyde d'azote a explosé dans de nombreux pays. En France, selon le réseau d'addictovigilance sur les données de 2018 et 2019, sept cas présentaient des effets cardiaques (98). Les événements cardiovasculaires retrouvés sont : thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, infarctus cérébral. On retrouve dans la littérature un cas d'un infarctus aigu du myocarde avec sus-décalage du segment ST sans notion de prise chronique de protoxyde d'azote. La survenue de ces événements est liée à la formation de thrombus ayant entraîné une occlusion artérielle ou veineuse. Les patients présentaient tous une hyperhomocystéinémie au moment de l'événement. L'hyperhomocystéinémie peut provoquer un dysfonctionnement de l'endothélium, une activation des plaquettes, une activation de la coagulation, une altération de la fibrinolyse tout cela conduisant à favoriser un état pro-thrombotique. L'hyperhomocystéinémie est un facteur de risque cardiovasculaire à long terme. Plusieurs cas décrits dans la littérature ont bien montré que l'arrêt du protoxyde d'azote entraînait une diminution de l'hyperhomocystéinémie jusqu'à des valeurs normales, tandis que la reprise de la consommation ré-engendrait l'hyperhomocystéinémie.

La survenue d'événements cardiovasculaires reste toutefois rare, même si de nombreux consommateurs chroniques présentent des hyperhomocystéinémies. Le protoxyde d'azote favoriserait un état pro-thrombotique mais il semblerait que lui seul ne suffirait pas à provoquer les événements décrits selon les auteurs. Il semblerait plus probable que l'hyperhomocystéinémie combinée à d'autres facteurs de risque cardiovasculaires ait engendré ces événements. Par exemple, un patient ayant fait une embolie pulmonaire et une thrombose veineuse profonde avait d'autres risques cardiovasculaires comme une obésité, un manque d'activité physique et il était fumeur de treize paquets-année (162). Un autre patient ayant fait une embolie pulmonaire et une thrombose veineuse profonde avait une mutation hétérozygote du facteur II (163). Un autre patient a contracté une infection à la COVID-19, qui provoque un état pro-thrombotique. Ainsi l'infection au coronavirus additionnée à l'utilisation massive de protoxyde d'azote aurait conduit à l'apparition d'une embolie pulmonaire selon les auteurs (164). Mais il existe aussi des cas où aucun autre facteur de risque que l'hyperhomocystéinémie n'a été retrouvé (165).

Concernant la prise en charge médicamenteuse, certaines études préconisent l'administration d'acide folique, de vitamine B6 associée à la vitamine B12 afin de diminuer les concentrations d'homocystéine. Cette thérapie permettrait de diminuer l'incidence des thrombo-embolismes veineux.

### *F. Effets cutanés*

Le protoxyde d'azote serait responsable d'effets cutanés chez certains patients. C'est un effet très peu décrit dans la littérature. Dans un article sur soixante-six patients hospitalisés dans le cadre d'effets neurologiques dus à l'abus de protoxyde d'azote, seulement quatre patients présentaient des effets cutanés apparus après la consommation de protoxyde d'azote (166). Les consommations s'étalaient sur deux à vingt-quatre mois. Les effets cutanés se présentent sous la forme d'hyper-pigmentation dont l'étendue est variable allant d'une hyper-pigmentation importante sur tout le corps (tronc, membres, visage), à une hyper-pigmentation seulement sur la peau des doigts, en particulier sur les phalanges distales.

Dans la littérature, on retrouve des études qui montrent une hyper-pigmentation chez des patients anémiques et ayant une carence en vitamine B12. D'ailleurs, la supplémentation en vitamine B12, chez ces patients carencés en vitamine B12, provoque une amélioration de l'hyper-pigmentation dans les cas d'intoxication au protoxyde d'azote. Mais le traitement en vitamine B12 était aussi associé à un arrêt de la consommation du protoxyde d'azote. L'hyper-pigmentation typique due à la carence en vitamine B12 se localise sur les mains et les pieds, en particulier sur les articulations inter-phalangiennes et les phalanges distales. Mais des cas d'hyper-pigmentation sur tout le corps ont aussi été rapportés.

Le mécanisme physiopathologique n'est pas encore totalement élucidé à ce jour. Selon certaines études, il semblerait que la couche basale de l'épiderme, chez les patients ayant une hyper-pigmentation, présente une augmentation de la concentration en mélanine. La carence en vitamine B12 entraînerait une réduction de la concentration intracellulaire en glutathion. La glutathion n'inhiberait alors plus la tyrosinase, qui stimulerait la production de mélanine dans les mélanocytes.

Cependant, les consommateurs chroniques de protoxyde d'azote présentent très largement des carences en vitamine B12 et l'hyper-pigmentation de la peau a été très rarement rapportée.

Mais, seulement 19 % des patients présentant une carence en vitamine B12 développeraient une hyper-pigmentation de la peau. Le traitement par vitamine B12 ainsi que l'arrêt du protoxyde d'azote ont amélioré lentement ce symptôme. Et, aucun des patients n'a retrouvé une pigmentation de la peau normale après quelques mois de traitement, ce qui montrerait qu'il y aurait peut-être un autre mécanisme non connu à ce jour qui serait responsable de cette hyper-pigmentation.

## VII. Observation concernant les effets graves rapportés par le Centre d'Addictovigilance de Caen sur les régions Normandie et Bretagne

Parmi les effets graves rapportés par le Centre de Caen, vingt-neuf effets neurologiques ont été rapportés, huit effets psychiatriques ont été rapportés, sept effets cardiovasculaires ont été rapportés et quatre effets autres ont été rapportés (107). Les effets graves rapportés sont donc majoritairement des effets neurologiques (voir Figure 12), ce qui est concordant avec les données de la littérature. La répartition des effets neurologiques est indiquée dans la Figure 13. Les effets graves neurologiques rapportés sont aussi concordants avec les données de la littérature, des symptômes de type paresthésies sont parmi les effets les plus rapportés. Parmi les effets neurologiques les plus rapportés se trouvent aussi des effets de type malaise, perte de connaissance ainsi que des céphalées. Des atteintes de la moelle épinière, des troubles de la mémoire ainsi que des troubles de l'équilibre ont aussi été rapportés dans plusieurs cas. Les effets rapportés peuvent être déclarés dans un contexte de poly-consommations, l'incrimination du protoxyde d'azote est moins évidente dans ces cas-là. Par exemple, les trois cas de troubles de la mémoire rapportés ont été constatés dans un contexte de poly-consommation avec notamment la consommation de cannabis, qui est connu pour entraîner des troubles de la mémoire.

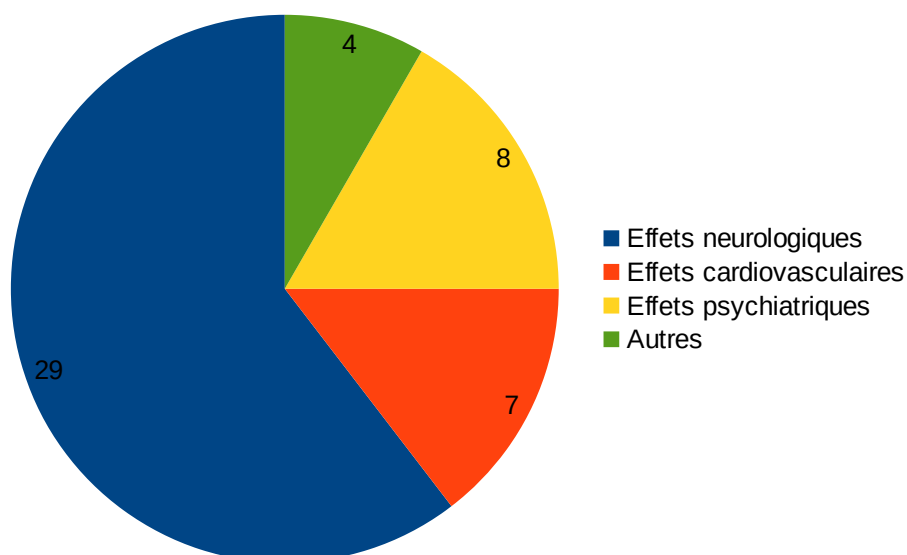


Figure 12: Répartition des effets observés par le Centre d'Addictovigilance de Caen

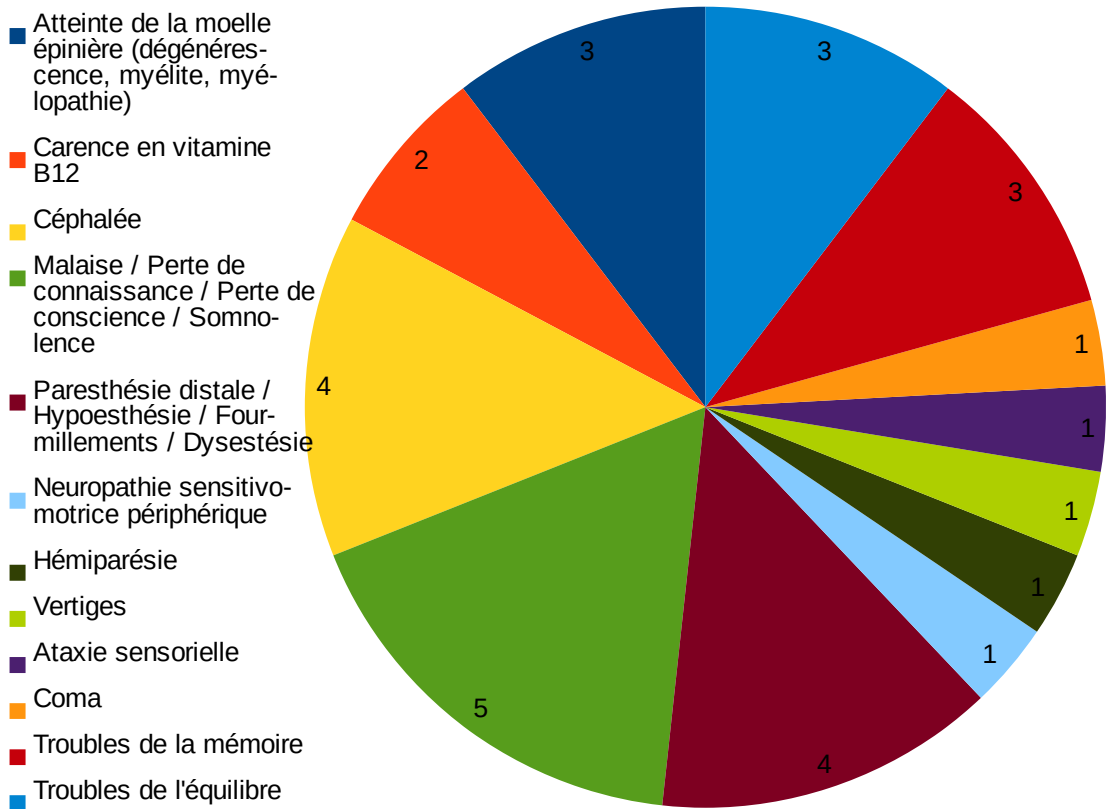


Figure 13: Répartition des effets neurologiques observés par le Centre d'Addictovigilance de Caen

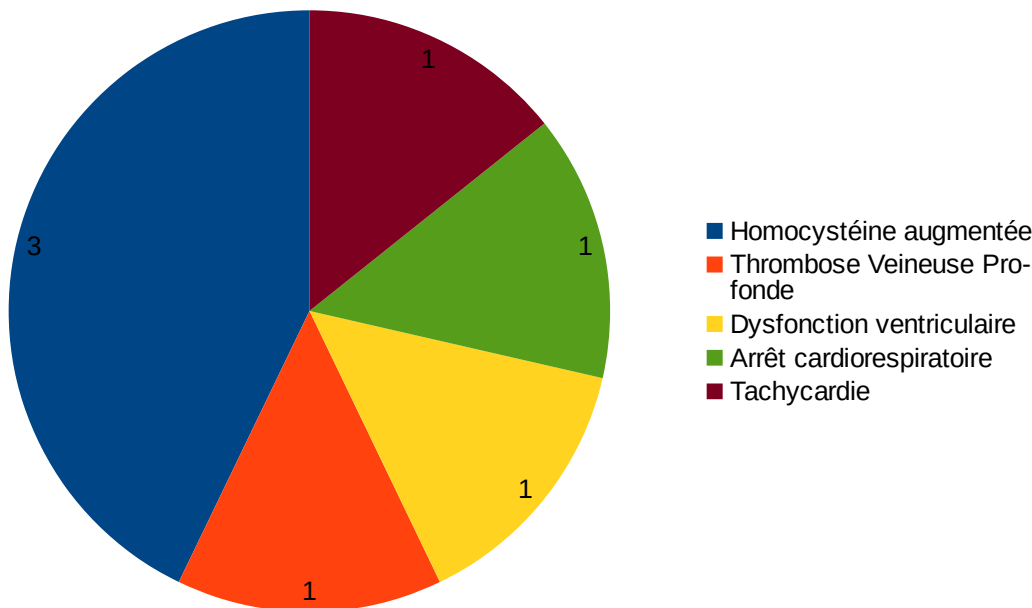


Figure 14: Répartition des effets cardiovasculaires observés par le Centre d'Addictovigilance de Caen.

Les effets cardiovasculaires observés (représentés dans la Figure 14) sont moins variés que les effets neurologiques rapportés. Un taux d'homocystéine sanguine augmentée est rapporté dans trois des cas, ce qui en fait l'effet cardiovasculaire rapporté majoritaire et ce qui est concordant avec les observations dans la littérature. Les effets psychiatriques rapportés ne



permettent pas de mettre en avant un trouble psychiatrique en particulier associé au protoxyde d'azote. Chaque effet psychiatrique rapporté n'a été rapporté que chez un patient à chaque fois. On peut y retrouver : trouble du comportement, apathie, dépersonnalisation, angoisse, anxiété, trouble de contrôle des impulsions, euphorie, trouble de la perception. Parmi les autres effets observés, on retrouve : acouphènes, vomissement à sec, douleurs musculaires et asthénie.

Tableau 1: Fréquence des effets graves par rapport au nombre d'effets rapportés et par rapport au nombre de cas.

Effets graves	Fréquence de l'effet par rapport au nombre d'effets rapportés	Fréquence de l'effet par rapport au nombre de cas
Atteinte de la moelle épinière (dégénérescence, myélite, myélopathie)	6,3 %	9,1 %
Carence en vitamine B12	4,2 %	6,1 %
Céphalée	8,3 %	12,1 %
Malaise / Perte de connaissance / Perte de conscience / Somnolence	10,4 %	9,1 %
Paresthésie distale / Hypoesthésie / Fourmillements / Dysestésie	8,3 %	9,1 %
Neuropathie sensitivo-motrice périphérique	2,1 %	3,0 %
Hémi-parésie	2,1 %	3,0 %
Vertiges	2,1 %	3,0 %
Ataxie sensorielle	2,1 %	3,0 %
Coma	2,1 %	3,0 %
Troubles de la mémoire	6,3 %	9,1 %
Troubles de l'équilibre	6,3 %	9,1 %
Homocystéine augmentée	6,3 %	9,1 %
Thrombose veineuse profonde	2,1 %	3,0 %
Dysfonction ventriculaire	2,1 %	3,0 %
Arrêt cardiorespiratoire	2,1 %	3,0 %
Tachycardie	2,1 %	3,0 %
Troubles du comportement	2,1 %	3,0 %
Apathie	2,1 %	3,0 %
Dépersonnalisation	2,1 %	3,0 %
Angoisse	2,1 %	3,0 %
Anxiété	2,1 %	3,0 %

Troubles de contrôle des impulsions	2,1 %	3,0 %
Euphorie	2,1 %	3,0 %
Trouble de la perception	2,1 %	3,0 %
Acouphènes	2,1 %	3,0 %
Vomissement à sec	2,1 %	3,0 %
Asthénie	2,1 %	3,0 %
Douleurs musculaires	2,1 %	3,0 %

Concernant l'évolution des symptômes des cas rapportés au Centre d'Addictovigilance de Caen, la résolution des symptômes n'est pas toujours complète. L'analyse des cas montrant une atteinte motrice et sensitive des membres a révélé le cas d'un patient avec une perte totale de l'autonomie à la marche. Ce patient, atteint d'une sclérose combinée de la moelle, nécessitait aussi de l'aide pour les transferts, la toilette et l'habillage. D'autres cas rapportent une bonne récupération motrice et sensitive mais avec des troubles de la sensibilité qui persistent (sans retentissement sur la qualité de vie) ou avec des troubles de l'équilibre à la marche qui persistent (tout en ayant une autonomie à la marche). Les paresthésies ont été complètement résolues dans un cas, mais dans un autre cas, les paresthésies ont persisté aux plantes des pieds. L'amélioration des symptômes moteurs et sensitifs peut être que partiels, seulement un cas rapporté au Centre a montré une bonne évolution des paresthésies. Concernant les symptômes tels que les malaises, pertes de connaissance, perte de conscience, nausées, vomissements, vision floue, céphalées, sensations de vertige, il semblerait que leur évolution soit bonne et que les examens réalisés par la suite soient normaux.

## VIII. Réduction des risques et des dommages

En France, cette politique de santé publique est née dans les années 1970-1980 et s'est développée avec l'apparition du SIDA (syndrome d'immunodéficience acquise) dans notre pays. La réduction des risques et des dommages est une pratique qui est en rupture avec un idéal d'éradication des drogues. Elle donne la possibilité à l'utilisateur de modifier son comportement vis-à-vis des substances si celui-ci a accès à des outils. Elle permet aux utilisateurs de consommer en prenant moins de risques. L'objectif de la politique de réduction des risques et des dommages est certes une diminution des risques sanitaires, mais elle englobe aussi des objectifs plus larges au niveau socio-culturel et financier avec si possible un objectif de sevrage. Le but est d'éliminer toute marginalisation de l'utilisateur et d'être dans une maîtrise des consommations.

Concernant le protoxyde d'azote, des documents relatifs à la réduction des risques et dommages commencent à émerger (122). Les recommandations et les gestes à éviter sont résumés dans le Tableau 2. A l'été 2020, la MILDECA (Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives) publie une série d'affiche afin de sensibiliser sur les réseaux sociaux les jeunes à l'utilisation de ce gaz (Figure 15, 16, 17, 18, 19).



Figure 15: Affiche n°1 de la campagne par la MILDECA



#protoxyde d'azote

## Le savais-tu ? (2/5)

La consommation du proto comporte des risques :

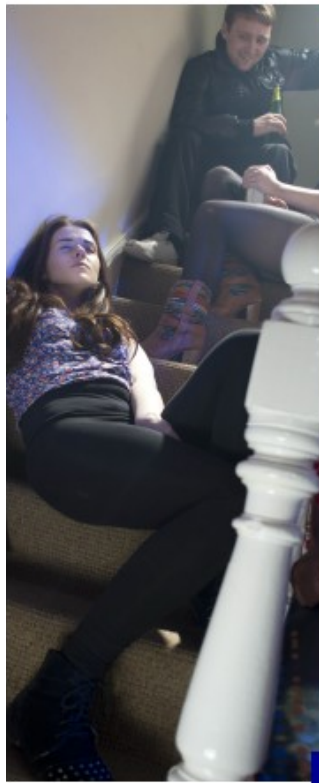
- Brûlure par le froid du gaz
- Asphyxie par manque d'oxygène
- Vertiges
- Perte de connaissance
- Chutes
- Désorientation

En cas de consommations répétées et à intervalles rapprochés et/ou à fortes doses, de **sévères troubles neurologiques, hématologiques, psychiatriques ou cardiaques** peuvent survenir

En cas d'urgence ou de symptômes inhabituels alerte les secours (15)



Figure 16: Affiche N°2 de la campagne par la MILDECA



#protoxyde d'azote

## Le savais-tu ? (3/5)

Le plus sûr est de ne pas consommer de proto

Si je choisis de consommer, je peux limiter les risques pour moi et les autres :

- je ne consomme pas debout, je pourrais tomber
- je respire bien entre chaque inhalation
- je consomme dans un ballon car le gaz très froid peut provoquer des brûlures
- je ne multiplie pas les prises même si l'effet dure peu
- je ne conduis pas après avoir consommé
- je garde les cartouches loin des flammes

Si tu as du mal à contrôler ta consommation, tu peux demander de l'aide à ton médecin ou auprès d'une structure spécialisée (consultation jeunes consommateurs) et en cas d'urgence tu appelles le 15.




Figure 17: Affiche n°3 de la campagne par la MILDECA





#protoxyde d'azote  
Le savais-tu ? (4/5)

Tu organises une soirée ?  
Tu fournis du proto à tes amis ?

Attention ! S'il y a un accident ou un incident tu pourrais être considéré comme responsable



En cas de symptômes inhabituels après consommation, en cas d'urgence, prévenir les secours (15).



Figure 18: Affiche n°4 de la campagne par la MILDECA



#protoxyde d'azote  
Le savais-tu ? (5/5)

Pas très eco-friendly de jeter par terre les ballons et les cartouches !

Bien-sûr ils seront ramassés par d'autres mais c'est un travail pénible.

Et rappelle-toi que le caoutchouc ou le latex des ballons se décomposent lentement



Figure 19: Affiche n°5 de la campagne par la MILDECA

Tableau 2: Réduction des risques et des dommages concernant le protoxyde d'azote.

Les recommandations concernant la consommation de protoxyde d'azote
<ul style="list-style-type: none"><li>- Consommer avec des personnes de confiance, dans un contexte rassurant ;</li><li>- Consommer assis ou couché afin d'éviter les risques de chutes et de traumatismes ;</li><li>- Se protéger les mains pour tenir la cartouche ou le cracker lors de l'expulsion du gaz afin de prévenir les engelures des mains ;</li><li>- Éloigner les bouteilles ou cartouches des flammes (briquet, bougie, cigarette) car le protoxyde d'azote est inflammable ;</li><li>- Aspirer de l'air avant de respirer dans un ballon ;</li><li>- Ne pas inspirer et expirer en continu dans un ballon afin d'éviter toute asphyxie ;</li><li>- Attention aux cartouches consommées, par exemple celles de couleur jaune contiennent du CO<sub>2</sub>.</li></ul>
Ce qui est à éviter concernant la consommation de protoxyde d'azote
<ul style="list-style-type: none"><li>- Ne pas inhaler directement le gaz à la sortie du siphon à chantilly, du cracker ou d'une cartouche pour éviter les gelures des lèvres, de la bouche et des cordes vocales ;</li><li>- Ne pas multiplier les prises ;</li><li>- Ne pas faire des mélanges ;</li><li>- Ne pas utiliser un sac plastique ou un masque recouvrant le nez et la bouche pour inhaler le protoxyde d'azote afin de prévenir tout risque d'asphyxie ;</li><li>- Éviter les aérosols d'air sec et les bonbonnes vendues sur Internet en raison de doutes sur leur composition ;</li><li>- Ne pas prendre le volant après la consommation de protoxyde d'azote car le seuil de vigilance est abaissé.</li></ul>

## Partie 3 : L'addiction au protoxyde d'azote

### I. Définition d'une addiction

Avant de démontrer le potentiel addictif du protoxyde d'azote, nous allons tout d'abord définir ce qu'est une addiction, comment la diagnostiquer et les changements neurobiologiques qu'elle implique.

Selon le National Institute on Drug Abuse (NIDA), une addiction est « une affection cérébrale chronique, récidivante, caractérisée par la recherche et l'usage compulsifs de drogue, malgré la connaissance de ses conséquences nocives. » L'addiction est une maladie chronique, c'est une maladie qui est durable dans le temps. Les consommations sont répétitives avec des tentatives d'arrêt et de sevrage de ces consommations. On parle de tentatives d'arrêt parce que la rechute, c'est-à-dire la reprise des consommations, est fréquente. La prévalence des rechutes dans l'année qui suit un sevrage est considérable, elle est évaluée entre 40 et 60 %. Et en l'absence de traitement, la prévalence des rechutes est de 80 % (167). Les traitements mis en place aujourd'hui dans le cadre d'une addiction ont d'ailleurs parmi leurs objectifs d'espacer les rechutes.

L'addiction engendre des effets préjudiciables sur tous les aspects de la vie d'un individu. Elle affecte sa santé, sa vie personnelle, sociale et professionnelle. Mais la connaissance ou l'expérience de ces effets préjudiciables n'est pas un frein à l'usage compulsif de la consommation. Dans le cadre de l'addiction, on utilise le terme de *craving*, qui désigne le besoin irrésistible de consommer, l'usage compulsif. Le *craving* est souvent désigné comme le symptôme central de l'addiction. Le *craving* peut se manifester après avoir consommé de petites quantités d'une substance ou bien des années après avoir arrêté la consommation de cette substance. Le *craving* peut engendrer la rechute des consommateurs. L'addiction entraîne des comportements durables qui échappent à la volonté de l'individu.

L'addiction est donc une maladie psychiatrique, engendrée par des modifications cérébrales dans plusieurs circuits neurologiques. Les circuits neurologiques affectés sont des mécanismes vitaux, comprenant la gestion du plaisir et de la souffrance ainsi que la gestion des émotions. Quatre grands mécanismes complémentaires sont nécessaires pour la mise en

place d'une addiction : la sensibilisation motivationnelle, l'apprentissage des habitudes, l'allostase hédonique et le déficit du contrôle inhibiteur. Ces quatre mécanismes reposent sur quatre circuits interconnectés et altérés chez une personne qui souffre d'addiction : le circuit de la récompense, le circuit de la motivation, les voies de la mémoire et des habitudes conditionnelles et le contrôle cortical, intellectuel et exécutif (168).

### A. Diagnostic d'une addiction

Ainsi, le diagnostic d'une addiction chez un patient par un médecin est établi à l'aide de critères diagnostics élaborés par deux grandes instances.

D'une part, le médecin peut retrouver les onze critères diagnostics du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders en anglais, abrégé en DSM) élaborés par l'American Psychiatric Association. Le DSM en est aujourd'hui à sa cinquième version (DSM-5). Dans le DSM-5, les termes abus et dépendance ne sont plus utilisés. De ce nouveau manuel émerge un nouveau terme : troubles liés à l'usage de substances.

Les 11 critères sont les suivants :

- Besoin impérieux et irrépressible de consommer la substance ou de jouer (*craving*) ;
- perte de contrôle sur la quantité et le temps dédié à la prise de substance ou au jeu ;
- beaucoup de temps consacré à la recherche de substances ou au jeu ;
- augmentation de la tolérance au produit addictif ;
- présence d'un syndrome de sevrage, c'est-à-dire de l'ensemble des symptômes provoqués par l'arrêt brutal de la consommation ou du jeu ;
- incapacité de remplir des obligations importantes ;
- usage même lorsqu'il y a un risque physique ;
- problèmes personnels ou sociaux ;
- désir ou efforts persistants pour diminuer les doses ou l'activité ;
- activités réduites au profit de la consommation ou du jeu ;
- poursuite de la consommation malgré les dégâts physiques ou psychologiques.



L'addiction est ensuite classée en fonction du nombre de critères remplis en : faible, modérée ou sévère. La présence de deux à trois critères est le signe d'une addiction faible, celle de quatre à cinq critères d'une addiction modérée et la présence de six critères ou plus correspond à une addiction sévère. Le DSM-5 aborde ainsi l'addiction comme un continuum de sévérité.

D'autre part, le médecin peut utiliser les six critères diagnostics que l'on retrouve dans la Classification Internationale des Maladies et des problèmes de santé (ou CIM) créée par l'OMS et qui en est actuellement à sa dixième version. Comme son nom l'indique, elle classe l'ensemble des maladies selon des codes bien précis.

Pour poser le diagnostic d'addiction, la CIM-10 nous dit qu'au moins trois des manifestations suivantes doivent avoir été présentes en même temps au cours de la dernière année :

- Un désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive ;
- difficultés à contrôler l'utilisation de la substance (début ou interruption de la consommation ou niveaux d'utilisation) ;
- syndrome de sevrage physiologique quand le sujet diminue ou arrête la consommation d'une substance psychoactive, comme en témoignent la survenue d'un syndrome de sevrage caractéristique de la substance ou l'utilisation de la même substance (ou d'une substance apparentée) pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage ;
- mise en évidence d'une tolérance aux effets de la substance psychoactive : le sujet a besoin d'une quantité plus importante de la substance pour obtenir l'effet désiré ;
- abandon progressif d'autres sources de plaisir et d'intérêts au profit de l'utilisation de la substance psychoactive, et augmentation du temps passé à se procurer la substance, la consommer, ou récupérer de ses effets ;
- poursuite de la consommation de la substance malgré ces conséquences manifestement nocives. On doit s'efforcer de préciser si le sujet était au courant, ou s'il aurait dû être au courant, de la nature et de la gravité des conséquences nocives.

### *B. Les trois étapes de la transition vers l'addiction*

La transition d'un individu vers l'addiction peut être résumée sous la forme d'un processus en trois étapes successives (169). Ces trois étapes sont successives mais indépendantes, l'entrée dans une étape est nécessaire mais pas suffisante pour aboutir à la

suivante. Un certain nombre de facteurs, que nous étudierons plus tard, influent sur la transition vers l'addiction.

La première étape est définie comme l'usage récréatif sporadique d'une substance. La prise de drogue est une activité récréative parmi de nombreuses activités. L'usage est irrégulier et modéré. Il a peu d'impact sur le reste des activités de l'individu. L'individu est bien intégré dans la société.

La deuxième étape est définie comme un usage intensif et soutenu. La prise de drogue augmente progressivement jusqu'à devenir stablement soutenue. La consommation de drogue devient l'activité récréative principale. Le comportement reste organisé et le sujet est toujours bien intégré dans la société. Mais la prise de drogue qui était initialement source de plaisir devient un besoin.

La troisième phase est la perte de contrôle de l'usage de drogue en dépit de la connaissance des conséquences négatives et l'addiction. La prise de drogue devient l'activité principale, l'individu perd le contrôle de sa consommation. On observe une destruction de la vie sociale avec une désorganisation du comportement de l'individu. Cette phase est aussi marquée par des rechutes même après des périodes d'abstinence qui peuvent être longues.

Ce processus en trois étapes est retrouvée dans l'approche de l'addiction par la CIM-10 et l'ancienne version du DSM (DSM-4). On parle d'approche catégorielle de l'addiction, où chaque addiction est classée dans une catégorie. La dernière version du DSM (DSM-5) évoque plutôt un continuum de sévérité avec une approche dimensionnelle de l'addiction (voir Figure 20).

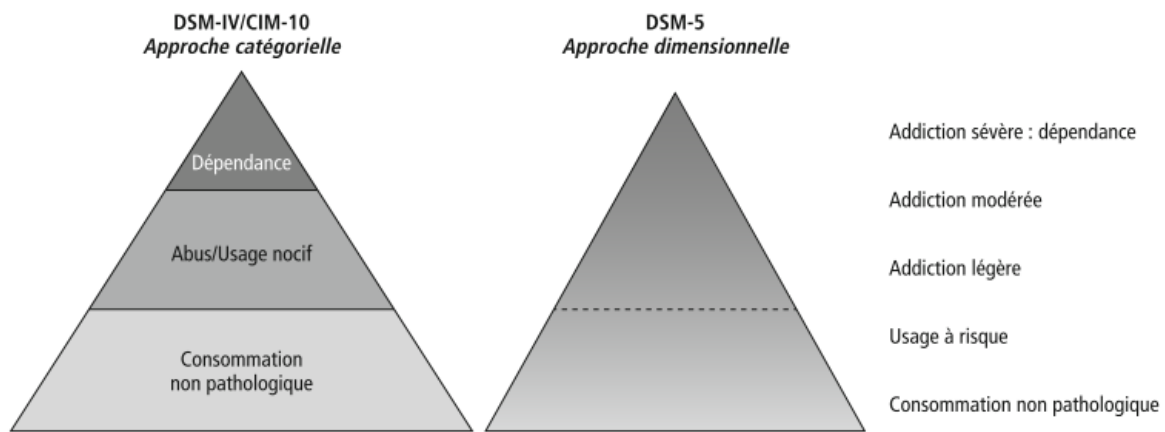


Figure 20: Comparaison des classifications CIM-10 et DSM-5.

La CIM-10 ainsi que l'ancienne version du DSM (DSM-IV) aborde une approche catégorielle de l'addiction avec une classification des usages (consommation non pathologique, abus/usage nocif, dépendance). Le DSM-5 aborde une approche dimensionnelle de l'addiction. L'addiction n'est pas classée dans une catégorie, mais est définie selon un continuum de sévérité.

Source : Michel R. 1. Comprendre les addictions: état de l'art. In: Traité d'addictologie. Lavoisier; 2016. p. 1–28.

### C. Les facteurs de l'addiction

L'émergence d'une addiction fait suite à la combinaison de différents facteurs chez un individu. Trois facteurs principaux ont été identifiés qui sont les facteurs de risque liés aux produits, les facteurs individuels de vulnérabilité et les facteurs de risque environnementaux : le produit, l'individu et l'environnement (170). La connaissance de ces facteurs permet dans les actions de prévention de cibler des individus ou groupes d'individus avec des facteurs de vulnérabilité. La connaissance de ces facteurs permet aussi le diagnostic et le pronostic des addictions.

#### a. Facteurs de risque liés aux produits

Chaque produit a une capacité à créer une dépendance qui dépend de son impact sur le circuit de la récompense. Chaque produit a un potentiel addictif plus ou moins puissant. Par exemple, le tabac est une substance très addictive, avec environ 30 % des consommateurs qui y sont dépendants. Le cannabis est moins addictif puisque 10 % des consommateurs y sont dépendants. La voie d'administration du produit peut influencer sur sa capacité à induire une dépendance. Par exemple, la cocaïne a des effets addictifs supérieurs lorsqu'elle est fumée que quand elle est sniffée.

### *b. Facteurs de risque individuels de vulnérabilité*

La variabilité génétique de chaque individu jouerait un rôle sur le développement d'une addiction. On retrouve par exemple des variabilités individuelles au niveau de l'activité des neurotransmetteurs impliqués dans l'addiction, le principal étant la dopamine. Il existe aussi une variabilité individuelle au niveau des perturbations des systèmes désorganisés dans le cas d'addiction comme le système dopaminergique, cannabinoïde ou sérotoninergique. Aucun gène de susceptibilité aux addictions en général n'a été désigné. La génétique semblerait avoir un poids modéré en général, même si elle paraît plus importante dans les formes d'addictions plus intenses, à dépendance plus marquée ou qui sont persistantes.

L'âge des débuts de consommation aurait un impact marqué sur l'addiction. Plus la consommation de substance psychoactive démarre tôt, plus le risque d'apparition d'abus et/ou l'installation d'une dépendance est élevé. L'exposition à une substance psychoactive chez l'individu en développement entraînera une maturation cérébrale altérée avec des systèmes neurobiologiques plus fragiles.

Le caractère désigne un ensemble d'attitudes, de conduites et de comportements stables dans le temps. Il a été découvert que certains caractères étaient prédictifs de la survenue de troubles de la consommation à l'adolescence. Deux groupes principaux de caractères sont à risque : la recherche de sensations et l'évitement de la souffrance, la mise à distance d'émotions trop pénibles ou angoissantes.

D'autres facteurs individuels ont été découverts tels que les troubles de la personnalité (troubles de la personnalité antisociale), les co-morbidités psychiatriques (telle que la dépression), les poly-consommations (c'est-à-dire la consommation de plusieurs substances psycho-actives), la consommation auto-thérapeutique (à visée anxiolytique, hypnotique ou anti-dépressive). Ces facteurs traduisent une vulnérabilité des individus à développer une addiction.

### *c. Facteurs de risque environnementaux*

L'environnement d'un individu influe sur l'émergence d'une addiction. L'environnement familial joue un rôle, d'abord dans la consommation du produit au sein de la famille, si une telle consommation y est banalisée. Mais le fonctionnement familial peut aussi être déterminant. Cela comprend le type d'éducation parentale, si les parents sont négligents, rejetant ou permissifs. A l'adolescence, la tolérance familiale à l'égard de la consommation d'un produit mais aussi à l'inverse l'envie de transgresser les règles familiales sont des facteurs de risque.

Les pairs, c'est-à-dire les individus faisant partie d'un groupe auquel appartient l'individu, jouent un rôle en particulier dans l'initiation de la consommation, puis dans la pression de groupe à consommer. En règle générale, l'accessibilité du produit dans l'environnement de l'individu, qu'il soit familial ou amical est un facteur de risque.

### *D. Le renforcement*

Le renforcement est un terme utilisé en psychologie, particulièrement étudié par B. F. Skinner au début du 20ème siècle. Le renforcement est la procédure qui entraîne une augmentation de la probabilité d'apparition d'un comportement, et augmente sa probabilité de répétition dans le temps. Si la procédure amène à présenter un stimulus, elle est appelée positive. A l'inverse, si la procédure amène à retirer un stimulus, elle est appelée négative. On appellera donc renforcement positif la procédure qui entraîne une augmentation de la fréquence d'émission d'un comportement suite à la présentation d'un stimulus. Et à l'inverse, on appellera renforcement négatif la procédure qui entraîne une augmentation de la fréquence d'émission d'un comportement suite à la suppression d'un stimulus. Les renforcements positifs ou négatifs sont des phénomènes importants dans le processus vers l'addiction.

Par exemple, le fait de consommer une substance pour éviter les effets déplaisants du sevrage à cette substance est un renforcement négatif. La suppression des effets déplaisants du sevrage conduit à une augmentation de la consommation de la substance. Le renforcement positif d'une substance est obtenu par l'impact de celle-ci sur le circuit de la récompense. Quand une substance procure une sensation de plaisir, donc agit sur le circuit de la récompense, elle provoque un renforcement positif, l'individu a envie de reprendre la substance pour retrouver

les sensations de plaisir. Les propriétés renforçantes d'une substance permettent le maintien de sa consommation.

### *E. La dépendance*

La dépendance et l'addiction sont souvent confondues mais ce sont deux termes distincts (168). Il existe trois types de dépendances : la dépendance physique, la dépendance psychique et la dépendance comportementale.

La dépendance physique est constituée des réponses physiologiques d'un organisme face à l'absence d'une substance. L'organisme est dans un état de manque, accompagné de symptômes désagréables regroupés sous le nom de syndrome de sevrage. La prise chronique de substances entraîne des adaptations physiologiques telles que la tolérance. La tolérance est la diminution des effets d'une substance suite à une administration chronique de celle-ci, elle est à différencier de la dépendance. La tolérance à un produit peut entraîner une dépendance physique à celui-ci. Certains médicaments, comme la morphine, induisent une dépendance physique, mais tous les patients sous morphine ne développent pas une addiction.

La dépendance psychique ou psychologique désigne selon l'OMS la consommation incontrôlée de substances psychoactives. Le consommateur a besoin de retrouver ou de maintenir les sensations de plaisir, de bien être que la substance lui procure. Mais il a aussi besoin d'éviter la sensation de malaise psychique qui survient en l'absence du produit, c'est pour cela que la dépendance psychique est souvent définie par le *craving*. Il existe des substances psycho-actives qui peuvent induire une dépendance psychique sans dépendance physique, c'est le cas de la dépendance aux jeux.

La dépendance comportementale est définie comme l'envie irrésistible de consommer due à des conditions environnementales particulières. Par exemple, l'envie pour un fumeur de fumer une cigarette lors de la pause café. La dépendance comportementale est liée à des gestes et des actions.

## F. Le circuit de la récompense

Le circuit de la récompense ou système méso-cortico-limbique désigne un ensemble de régions cérébrales interconnectées (167). Ces régions comprennent l'aire tegmentale ventrale (ATV), le noyau accumbens (NA), l'hypothalamus, l'amygdale, l'hippocampe, le cortex pré-frontal, le cortex cingulaire antérieur (voir Figure 21). Le circuit de la récompense est un système d'apprentissage de comportements nécessaires à la survie de l'individu et à la survie de l'espèce tels que manger, boire et se reproduire. Par le biais de « récompenses », sous la forme du plaisir, l'organisme est amené à reproduire ces comportements afin d'obtenir la « récompense » désirée. Le circuit de la récompense associe donc une expérience avec le plaisir qu'elle procure, amenant à répéter cette expérience, ce qui peut donc être caractérisé comme du renforcement positif. Le système repère la valeur positive ou négative d'un objet ou d'une situation dans la vie, cette valeur étant ensuite transmise sous forme d'un signal d'apprentissage permettant la répétition des comportements. Les drogues interviennent sur ce circuit de la récompense, l'activent et le détournent de manière artificielle. L'activation de ce circuit par les drogues est beaucoup plus longue que lors de plaisirs naturels.

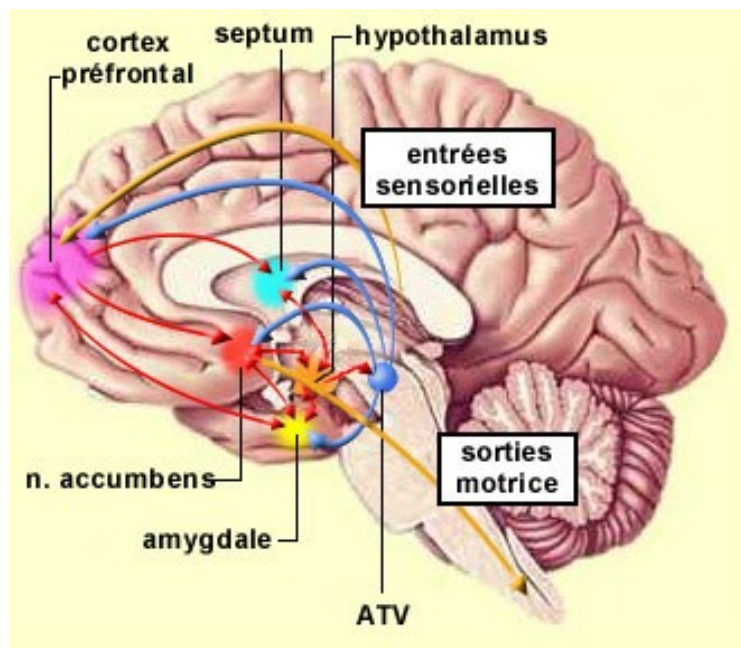


Figure 21: Le circuit de la récompense. On retrouve sur cette figure les principales régions du circuit de la récompense : ATV (aire tegmentale ventrale), n. accumbens (noyau accumbens), amygdale, cortex préfrontal, hypothalamus.

Source : [https://lecerveau.mcgill.ca/flash/a/a\\_03/a\\_03\\_cr/a\\_03\\_cr\\_que/a\\_03\\_cr\\_que\\_1a.jpg](https://lecerveau.mcgill.ca/flash/a/a_03/a_03_cr/a_03_cr_que/a_03_cr_que_1a.jpg)

L'ATV désigne un groupement de neurones, contenant principalement des neurones dopaminergiques localisés dans le mésencéphale, lui-même situé dans la partie supérieure du tronc cérébral. L'ATV reçoit des informations, provenant d'autres régions, sur le niveau de satisfaction des besoins fondamentaux. Si un besoin est comblé, l'ATV est activée. Suite à son activation, elle transmet l'information au NA par l'intermédiaire de la dopamine. Le NA engendre la récompense. La valeur du comportement et le niveau de récompense sont mémorisés par le biais de l'amygdale et de l'hippocampe. L'ATV transmet aussi l'information sur le niveau de satisfaction des besoins fondamentaux au cortex pré-frontal.

Le NA est l'un des sept groupes de noyaux situé dans la substance grise du télencéphale. Le télencéphale désigne les hémisphères cérébraux et les structures associées. Le NA joue le rôle d'interface entre la motivation et les comportements, l'action. Des études sur les rats sur lesquels on a placé des électrodes stimulantes dans le NA ont montré que les rats préfèrent stimuler ce noyau plutôt que de manger ou de boire, et ce jusqu'au point où ils peuvent mourir d'épuisement (171).

L'hypothalamus est situé dans le diencephale, sous le thalamus, d'où son nom « hypo » thalamus. Il est situé au dessus de l'hypophyse dont il est étroitement relié par la tige pituitaire. L'hypothalamus est impliqué dans de multiples processus physiologiques. C'est une zone de régulation du système nerveux autonome et des fonctions végétatives vitales. Il régule entre autres : la pression artérielle, la température corporelle, les comportements alimentaires, les fonctions gastro-intestinales, les fonctions urinaires, les rythmes biologiques circadiens, les comportements sexuels, les composantes affectives et émotionnelles des comportements, les manifestations neurovégétatives et neuroendocriniennes des émotions (stress, sueurs, pâleur et rougissement...).

L'hypothalamus possède aussi des fonctions endocrines, c'est-à-dire qu'il synthétise et sécrète des hormones dont la proopiomélanocortine (POMC), précurseur de la  $\beta$ -endorphine au niveau du noyau arqué, de l'hormone corticotrope (ou ACTH) et de l' $\alpha$ -mélanotropine. L'hypothalamus a bien sûr un rôle fondamental dans le contrôle hypothalamo-hypophysaire.

Le nom amygdale vient du grec « *amygdale* » qui signifie amande, l'amygdale ayant une forme d'amande. Elle est située au niveau du lobe temporal dans le télencéphale. L'amygdale a une fonction primordiale dans le traitement des informations émotionnelles. Elle permet la



détection de l'information émotionnelle, l'évaluation de son importance, la réponse à cette information et l'apprentissage émotionnel. En se projetant sur l'hippocampe et le cortex pré-frontal, l'amygdale permet la régulation des fonctions d'apprentissage et de mémoire. En se projetant sur l'hypothalamus, elle permet de modifier les réponses du système nerveux autonome en fonction des émotions. Une atteinte avec des lésions bilatérales de l'amygdale provoque une difficulté à reconnaître les expressions faciales, une perte de mémoire, et une impossibilité de ressentir la peur dans des situations menaçantes. En revanche, la stimulation de l'amygdale provoque une anxiété aiguë et déclenche des hallucinations.

Le cortex pré-frontal se situe au niveau de la moitié antérieure du lobe frontal dans le télencéphale. Le cortex pré-frontal contient les fonctions cognitives supérieures qui sont le psychisme, la cognition sociale, l'empathie et la curiosité. Il permet la régulation du caractère et de l'humeur ainsi que la mémoire de travail, la planification des séquences d'action et leur exécution. Il est essentiel dans la prise d'initiatives. Il exerce aussi un contrôle inhibiteur des comportements appropriés dans certaines conditions et inappropriés dans d'autres, il contrôle nos actions. Le cortex pré-frontal associe les comportements avec les fonctions cognitives, il est l'interface entre les comportements et les fonctions cognitives.

Une région du cortex pré-frontal se nomme le cortex orbito-frontal. Le cortex orbito-frontal permet d'utiliser les informations pour se projeter dans le futur en analysant la valeur des conséquences attendues selon les décisions prises.

Le cortex cingulaire antérieur est situé dans la partie médiale du lobe frontal, dans le télencéphale. Le cortex cingulaire antérieur joue un rôle important dans le processus émotionnel, il est impliqué dans l'évaluation, l'expression et la régulation des émotions. Il est impliqué dans l'inhibition de la réponse émotionnelle. Il est aussi impliqué dans l'expérience de la douleur, dans la dimension affective. Il est enfin impliqué dans différents processus cognitifs tels que la détection des erreurs et la gestion des conflits.

L'hippocampe est située dans le lobe temporal médian, dans le télencéphale. L'hippocampe est une structure capitale dans le processus de mémorisation. Elle a un rôle important dans la mémoire épisodique, aussi appelée mémoire autobiographique, qui permet de nous rappeler ce que l'on a vécu dans un lieu et à un moment donné. Elle joue aussi un rôle majeur dans la conscience spatiale (savoir sa place dans l'environnement) et l'apprentissage.

### *a. La dopamine*

La dopamine est un neurotransmetteur dans le système nerveux central et périphérique. Elle fait partie de la famille des catécholamines qui regroupent la dopamine, l'adrénaline et la noradrénaline. Ces catécholamines sont synthétisées à partir de la phénylalanine, un acide aminé essentiel qui provient de l'alimentation. La phénylalanine est hydroxylée en tyrosine, qui passe alors la barrière hémato-encéphalique pour être métabolisée en DOPA puis en dopamine, puis ensuite en noradrénaline et enfin en adrénaline.

Les neurones dopaminergiques sont impliqués dans la motricité au sein de la voie nigro-striée. La destruction de ces neurones est impliquée dans la maladie de Parkinson avec ses tremblements caractéristiques. La dopamine est aussi appelée l'hormone du plaisir en raison de son rôle clé dans le circuit de la récompense. Elle a ainsi un rôle dans le renforcement des comportements et de la motivation.

La dopamine active les récepteurs dopaminergiques qui sont regroupés en deux familles : la famille des récepteurs D1 et la famille des récepteurs D2. Ces récepteurs font partie de la famille des RCPG. La famille des récepteurs D1 est constituée des récepteurs D1 et D5. La liaison de la dopamine aux récepteurs D1 et D5 entraîne une activation de l'adénylate cyclase par une protéine Gs ce qui augmente la production d'AMPc. Au contraire, l'activation des récepteurs de la famille D2 conduit à une inhibition de l'adénylate cyclase par une protéine Go ou Gi. La famille des récepteurs D2 est constituée des récepteurs D2, D3 et D4. Le récepteur D2 est le récepteur le plus abondant parmi les récepteurs dopaminergiques dans le SNC. Le récepteur D1 et le récepteur D3 sont localisés au niveau du NA. Le récepteur D1 est aussi exprimé au niveau du cortex pré-frontal.

En 1988, Di Chiara et Imperato ont postulé que toute substance susceptible d'induire une dépendance augmente la dopamine dans le NA (172). On découvrira plus tard que toutes les récompenses naturelles qui sont susceptibles d'apporter du plaisir augmentent la dopamine dans le NA. Les drogues ont toutes en commun d'augmenter le débit de dopamine dans le circuit méso-cortico-limbique. Un certain nombre d'entre elles agissent sur des récepteurs qui vont moduler les taux de dopamine : par exemple, la nicotine en agissant sur les récepteurs nicotiques, le cannabis en agissant sur les récepteurs cannabiniérgiques, les opiacés sur les récepteurs opioïdériques, l'alcool sur les récepteurs GABA/NMDA. D'ailleurs, les drogues agissent comme des « leurres pharmacologiques » en occupant la place des modulateurs

naturels et endogènes du circuit de la récompense. Les drogues ont une affinité plus importante pour ces récepteurs que les ligands endogènes. Elles stimulent ainsi ce circuit de façon prolongée.

Dans le circuit de la récompense, la concentration de dopamine augmente dans un premier temps dans l'anticipation, dans l'attente de la récompense. Des stimuli environnementaux, tels que des objets par exemple, indiquent l'approche d'une situation ou d'un comportement engendrant une récompense, suite à la mémorisation de ceux-ci. La concentration de dopamine augmente ensuite lors de la récompense. Enfin, la concentration de dopamine retourne à l'état basal, on parle de seuil dopaminergique. Si le cerveau n'obtient pas de récompense, malgré les stimuli qui annonçaient une récompense, la concentration en dopamine se retrouve en dessous du seuil dopaminergique. On parle alors d'hypodopaminergie, qui entraîne une sensation de mal-être, d'anxiété et d'irritabilité (167).

### *G. Interaction du système opioïdique avec le circuit de la récompense*

Le système opioïde endogène joue un rôle fondamental dans l'addiction (173). Les récepteurs opioïdes (récepteurs  $\mu$ ,  $\theta$ , et  $\kappa$ ) et les peptides opioïdes endogènes ( $\beta$ -endorphines et enképhalines) sont très largement répandus dans le circuit de la récompense. On les retrouve en particulier au niveau de l'ATV, du NA, de l'amygdale et du cortex pré-frontal. L'activation des récepteurs  $\mu$  et  $\theta$  au niveau du NA augmente la libération de dopamine dans le système limbique. L'inhibition du tonus GABAergique, qui inhibe l'activité des neurones dopaminergiques, par les récepteurs  $\mu$  au niveau de l'ATV augmente aussi la libération de dopamine dans le système limbique.

Les propriétés renforçantes de substances addictives (les opiacés, l'alcool, la nicotine et les cannabinoïdes) impliqueraient les récepteurs  $\mu$ . Les récepteurs  $\mu$  sont aussi impliqués dans le phénomène de dépendance physique aux opiacés mais ils joueraient aussi un rôle dans la dépendance physique aux cannabinoïdes et à la nicotine. Au contraire, les récepteurs  $\kappa$  augmentent le seuil de renforcement. Ils inhiberaient la transmission dopaminergique au niveau du système mésolimbique. La  $\beta$ -endorphine modulerait les effets renforçants de l'alcool et de la nicotine. Les enképhalines seraient nécessaires pour obtenir les effets renforçants des cannabinoïdes et de la nicotine (173).

Le système opioïde endogène interviendrait ainsi dans l'addiction aux substances opioïdes, aux cannabinoïdes, dans l'addiction aux psychostimulants, dans l'addiction à l'alcool, dans l'addiction à la nicotine. C'est une voie commune de certains processus addictifs induits par les substances addictives.

### *H. L'implication du système sérotoninergique dans l'addiction*

La sérotonine ou 5-hydroxytryptamine (5-HT) appartient aux monoamines endogènes et à la famille des indolamines (qui regroupe aussi la mélatonine ou « hormone du sommeil »). La sérotonine est un neurotransmetteur important, que l'on retrouve au niveau central et au niveau périphérique. Au niveau périphérique, on la retrouve principalement au niveau des cellules entérochromafines de l'intestin. La sérotonine ne passe pas la barrière hémato-encéphalique. Son précurseur, le tryptophane, passe la barrière hémato-encéphalique puis est convertie en sérotonine. Au niveau central, les noyaux sérotoninergiques constituent les noyaux du Raphé, dispersés dans le mésencéphale. De ces noyaux du Raphé partent trois voies sérotoninergiques. Une voie descendante impliquée dans l'anti-nociception. Une voie ascendante dorsale qui se projette sur le diencephale, en particulier sur le thalamus et le striatum, et qui participe à la régulation des comportements sexuels et alimentaires. Une voie ascendante ventrale, qui se projette vers le thalamus, le système limbique, impliqué dans les émotions (anxiété, états affectifs et dépressifs) et le cortex cérébral, qui régule les comportements moteurs et les pensées.

La sérotonine est impliquée dans les processus de motivation et de renforcement ainsi que dans l'apprentissage et la mémoire, autant de voies mises en jeu dans les addictions. La cocaïne a une action plus importante sur la sérotonine que sur la dopamine, elle inhibe trois fois plus la recapture de la sérotonine que celle de la dopamine (174). L'inhibition du transporteur de la dopamine n'empêche pas l'expérience des effets gratifiants de la cocaïne chez la souris (175). Et, dans une autre expérience, l'inhibition des transporteurs à la fois de la dopamine et de la sérotonine inhibe l'action appétitive de la cocaïne (176).

Les études ont montré que presque toutes les drogues psychoactives ayant un potentiel d'abus augmentent fortement l'activité sérotoninergique dans le cerveau. A l'inverse, lors d'une prise de façon chronique, la stimulation du système sérotoninergique de façon permanente conduit à une réduction de son activité basale. Un mécanisme de rétro-contrôle inhibiteur se met alors

en place, qui passe entre autre par une augmentation des transporteurs SERT (les transporteurs de la sérotonine). Les transporteurs de la sérotonine ou SERT transportent la sérotonine de l'espace synaptique vers le neurone pré-synaptique, mettant ainsi fin à l'action de la sérotonine (voir Figure 22). Les modifications de la neurotransmission sérotoninergique centrale suite à la prise chronique de drogue peuvent s'apparenter à ce que l'on observe chez les sujets déprimés, dans le sens d'une diminution du tonus sérotoninergique.

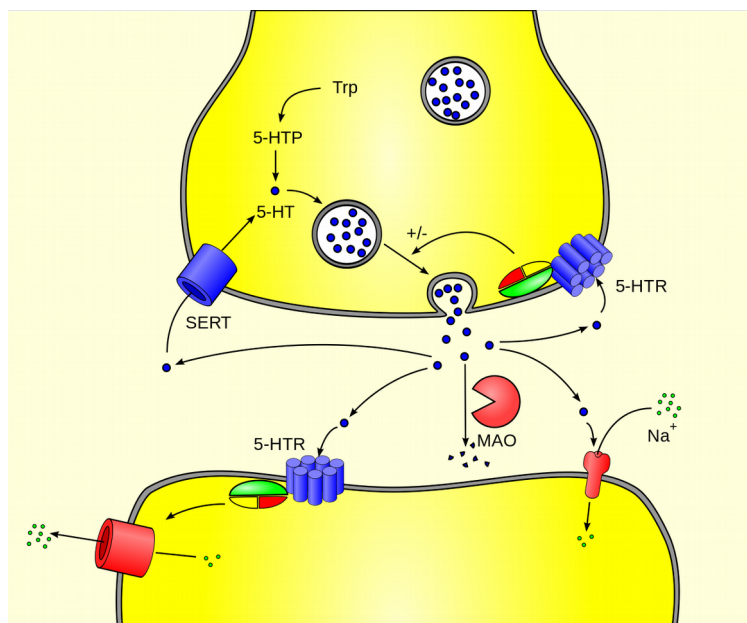


Figure 22: La synapse sérotoninergique.

Le tryptophane (*Trp*) est convertit en 5-hydroxytryptophane (5-HTP) qui est lui-même convertit en sérotonine (5-HT). La sérotonine se lie aux récepteurs sérotoninergiques (5-HTR) pré-synaptiques et post-synaptiques. Puis la sérotonine est soit dégradée par les monoamines oxydases (MAO) soit elle est transportée par les transporteurs de la sérotonine (SERT) de l'espace synaptique vers le neurone pré-synaptique. Lors de la prise chronique de drogue, l'expression des transporteurs SERT est augmentée.

Source : [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:5-HT\\_Neuron.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:5-HT_Neuron.svg)

Si le système dopaminergique est plutôt impliqué dans la sensation de plaisir intense que procure la substance addictive, le système sérotoninergique serait quand à lui impliqué dans les comportements de self-contrôle, de maîtrise de soi. Ainsi une concentration basse en sérotonine serait associée à l'impulsivité, à l'auto et l'hétéro-agressivité, à une perte de contrôle. La sérotonine serait ainsi impliquée dans le *craving*, dans la perte de contrôle de soi face à l'envie irrésistible de consommer la substance (177).

Les expériences de modification du tonus sérotoninergique dans le sens d'une augmentation ou d'une diminution apportent des preuves supplémentaires d'une implication du système sérotoninergique dans l'addiction. Chez le rat, une diminution du tonus sérotoninergique favorise l'auto-administration de drogue, et chez l'Homme, cette diminution augmente le *craving* et la consommation de drogues (178). D'ailleurs, comme la diminution du tonus sérotoninergique est retrouvée à la fois chez le consommateur chronique de drogue et chez le sujet déprimé, les médicaments utilisés pour traiter la dépression ont été administrés dans le contexte de consommation chronique de drogue.

Les ISRS (Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine) augmentent les concentrations de sérotonine, notamment par inhibition des transporteurs SERT. La fluoxétine, un ISRS, limite les comportements associés à la consommation de drogue et l'auto-administration de drogue (amphétamine, cocaïne) chez les rongeurs (179). Dans des essais cliniques, la fluoxétine et la sertraline (un autre ISRS) ont permis de diminuer le *craving* et la consommation de drogues chez des cocaïnomanes. D'autres essais menés avec la fluoxétine et la sertraline sont en contradiction avec ces résultats, demandant des preuves supplémentaires pour affirmer l'utilisation de ces médicaments dans le traitement de l'addiction (177). De nos jours, les antidépresseurs ISRS ne sont pas utilisés dans le sevrage à la cocaïne ou aux amphétamines faute de preuve concernant leur efficacité durant les essais cliniques réalisés (180).

Le système sérotoninergique aurait un rôle dans le transition vers l'addiction et le maintien de l'addiction. Les modifications du système sérotoninergique rendent le système nerveux vulnérable à la transition d'un comportement de consommation de drogue contrôlé à un comportement de consommation compulsive. Les études chez l'Homme suggèrent que des modifications du système sérotoninergique contrôlant les niveaux extra-cellulaires de sérotonine peuvent entraîner un risque significatif de dépendance (181).

### *I. Autres neurotransmetteurs interagissant avec le circuit de la récompense*

Le GABA est le principal neurotransmetteur inhibiteur du SNC. A l'inverse, le glutamate est un neurotransmetteur excitateur du SNC, il médie 70 % des transmissions synaptiques au sein du SNC. Le glutamate et le GABA sont en équilibre dans le SNC. La

consommation de drogue vient perturber cet équilibre.

Les neurones dopaminergiques de l'ATV sont inhibés par les inter-neurones GABAergiques en absence de stimulus. Il existe des récepteurs opioïdes et cannabinoïdes sur ces inter-neurones. Ceux-ci peuvent être activés conduisant à une diminution de la libération de GABA conduisant à une diminution de l'inhibition des neurones dopaminergiques et donc à une augmentation de la libération de dopamine dans le NA.

Le glutamate peut modifier directement ou indirectement l'activité dopaminergique au sein du circuit de la récompense. Il existe des afférences glutamatergiques dans l'ATV qui vont augmenter l'activité des cellules dopaminergiques et ainsi accroître la libération de dopamine dans le NA (182).

### *J. L'allostasie hédonique*

L'homéostasie est un processus physiologique permettant de garder un état interne stable malgré des perturbations. Ce terme a été développé dans le domaine du stress. Le système méso-cortico-limbique dispose de processus physiologiques afin de garder un équilibre physiologique. Mais, suite à une consommation prolongée de drogues, le cerveau met en place une adaptation aux surexpositions quotidiennes de drogues en déplaçant son point de référence homéostatique. C'est ce qu'on appelle l'allostasie hédonique, le cerveau met en place de nouvelles normes qui se manifestent sous la forme d'une tolérance aux produits et de signes de sevrage quand le corps manque du produit. Il y a un déplacement du point de normalité pour le cerveau, l'état d'intoxication à la drogue devenant la normalité et l'état non intoxiqué devenant un état perçu comme « pathologique » ou désagréable pour le corps (168).

Au niveau des circuits de neurotransmissions, cela se traduit par une réduction du nombre de récepteurs dopaminergiques dans le NA et le cortex pré-frontal, l'apparition d'un nouvel équilibre GABA/glutamate, un nouvel équilibre entre les récepteurs  $\mu$  et  $\kappa$  ainsi qu'une hypodopaminergie du cortex pré-frontal. Tout cela conduit à une activation du circuit de la récompense considérablement diminuée car le seuil d'activation de ce circuit a augmenté. Cette diminution de l'activation du circuit de la récompense conduit à un état émotionnel négatif (168).

## II. Les preuves du potentiel addictif du protoxyde d'azote

### A. Conclusion des études pré-cliniques sur le potentiel addictif du protoxyde d'azote

#### a. Les études d'auto-administration

Les études pré-cliniques désignent les études réalisées sur les animaux. Les modèles élaborés à partir des études pré-cliniques permettent de prédire ce qui pourrait être observé chez l'Homme. Durant les études d'auto-administration on retrouve souvent un cathéter implanté dans la veine jugulaire de l'animal, ce qui permet l'administration de la substance par voie intraveineuse suite à l'activation d'un levier par l'animal. Mais l'administration peut être aussi par voie orale, intracérébrale, ou inhalée. L'étude repose sur le choix de l'animal de s'administrer la substance (en activant le levier) ou non (en n'activant pas le levier). Le modèle d'auto-administration d'une substance permet de mesurer la valeur hédonique (ou plaisir) de celle-ci. Il permet de constater si une substance a des effets renforçants. Si l'animal perçoit des effets plaisants suite à l'activation du levier, on observe une activation de plus en plus fréquente du levier. Cela permet aussi de mesurer la prise compulsive d'une substance (183).

Il existe peu d'études pré-cliniques d'auto-administration du protoxyde d'azote dans la littérature. L'une des raisons est qu'il est plus compliqué de mener des études d'auto-administration avec des substances inhalées qu'avec des substances par voie intraveineuse. Les recherches d'auto-administration se sont donc concentrées sur la voie intraveineuse.

Une étude, réalisée en 1977, sur des singes écureuils, a montré que ces singes ont tendance à s'auto-administrer du protoxyde d'azote (184). En 2003, une étude chez le rat a montré que les rats ont aussi tendance à s'auto-administrer le protoxyde d'azote (185). Cela met en évidence des propriétés renforçantes du protoxyde d'azote.

#### b. Les études de préférence/aversion de place conditionnée

La préférence de place conditionnée permet d'évaluer l'intensité du souvenir, de la valeur hédonique que les effets d'une substance procurent à l'animal. Cette étude repose sur l'association des effets d'une substance à un environnement spécifique. L'administration de la



substance ou du placebo se fait dans deux environnements qui diffèrent par leurs couleurs, leurs textures ou leurs odeurs. Ainsi, si en l'absence de l'administration de la substance, l'animal choisit l'environnement associé à l'administration de celle-ci, on mettra en évidence la valeur renforçante de la substance. Au contraire, si l'animal évite l'environnement associé à une substance, on mettra en évidence ses effets aversifs (183).

Les études de préférence/aversion de place conditionnée sont contradictoires. Une étude de 2007 réalisée sur des souris n'a pas retrouvé d'effet d'aversion ou de renforcement avec le protoxyde d'azote à 50 % (186). Alors qu'une étude chez le rat en 2003 avait retrouvé qu'une exposition à des concentrations de 30 % et 60 % de protoxyde d'azote provoque une aversion de place conditionnée (185). Une étude plus ancienne de 1978 avait aussi retrouvé une aversion de place conditionnée chez le rat avec des concentrations de protoxyde d'azote allant de 60 % à 80 % (187). Une explication serait que le protoxyde d'azote pourrait ne pas avoir les mêmes effets suivant les espèces. De plus, les trois études n'ont pas utilisé les mêmes méthodes pour évaluer la préférence/aversion de place conditionnée, ce qui limite la comparaison.

Les résultats obtenus chez le rat sont en contradiction avec les études d'auto-administration chez le singe écureuil et le rat. Les études d'auto-administration ont montré des propriétés plutôt renforçantes du protoxyde d'azote alors que les études de préférence/aversion de place conditionnée ont montré une aversion. Cependant, l'alcool, dont le potentiel addictif n'est plus à démontrer, provoque aussi une aversion de place conditionnée chez le rat alors que les études d'auto-administration montrent aussi que l'alcool est auto-administrée et a des propriétés renforçantes.

Par ailleurs, une étude a montré que le protoxyde d'azote à 50 % altère l'acquisition de la préférence de place conditionnée induite par le morphine chez les souris. Il bloque aussi la préférence de place conditionnée induite par le mélange morphine-cocaïne toujours chez la souris (186).

### *c. Les études de dépendance physique*

La mise en évidence d'une dépendance physique se traduit par la survenue de symptômes spécifiques suite à l'arrêt de cette substance après une administration chronique. Ces symptômes, comportementaux et somatiques, sont constitutifs du syndrome de sevrage. La dépendance physique est une des composantes de l'addiction (183).

Une étude réalisée en 1981 sur des souris a observé des signes de dépendance physique au protoxyde d'azote à des concentrations de 50 %, 65 % et 80 % pendant 34h ou 68h (67). Ces signes de dépendance se présentaient sous la forme de convulsions caractéristiques similaires à celles observées lors du syndrome de sevrage à l'alcool. Une étude de 1979 a rapporté une tolérance aux effets analgésiques du protoxyde d'azote chez le rat et la souris. Les rats et souris ont eu une administration continue de protoxyde d'azote à 75 % pendant 16 à 18h puis un arrêt de 30 minutes avant une ré-exposition où une tolérance a été constatée (65). Une autre étude de 1985 ne retrouve pas de tolérance au protoxyde d'azote chez le rat. Cependant, dans cette étude, les rats ont été exposé à 75 % de protoxyde d'azote pendant 2 heures, soit beaucoup moins que la précédente étude (188). La tolérance et la dépendance physique au protoxyde d'azote seraient donc obtenues après une exposition prolongée à ce gaz.

### *B. Impact du protoxyde d'azote sur le circuit de la récompense*

Comme nous l'avons vu précédemment, le circuit de la récompense ou système mésocortico-limbique est une structure importante dans le développement d'une addiction. Les substances addictives entraînent notamment une augmentation des concentrations de dopamine dans ce circuit.

Les études sur l'effet du protoxyde d'azote sur le circuit de la récompense sont contradictoires. Une étude chez le rat a montré une augmentation des concentrations de dopamine dans le

NA, une des principales structures impliquées dans le circuit de la récompense (189). Des études ont montré une augmentation des concentrations des métabolites de la dopamine dans le cerveau chez le rat (190). De plus, Sahoko *et al* ont démontré lors de leur expérience que le protoxyde d'azote activerait les neurones dopaminergiques mésolimbiques (191). Et, une étude chez le rat a montré que le protoxyde d'azote à une concentration de 75 % active les systèmes dopaminergiques mésocorticaux, mais pas les systèmes dopaminergiques

mésolimbiques et nigrostriataux (192). Cependant, on retrouve des études qui ne démontrent pas d'augmentation des concentrations de dopamine dans le système méso-cortico-limbique suite à l'administration de protoxyde d'azote (193). Il semblerait même que selon une étude l'administration de protoxyde d'azote bloque l'augmentation des concentrations de dopamine dans le système mésocorticolimbique produite par l'injection de morphine chez la souris ce qui est en accord avec les études de préférence de place conditionnée.

Comme nous l'avons vu précédemment, le protoxyde d'azote est un agoniste opioïdérique des récepteurs  $\mu$ . Les récepteurs  $\mu$  présents au niveau du système méso-cortico-limbique participe à l'augmentation des concentrations de dopamine dans ce système. Une hypothèse serait que le protoxyde d'azote pourrait activer ces récepteurs  $\mu$  et ainsi activer la libération de dopamine dans le système méso-cortico-limbique. De plus, les neurones dopaminergiques de l'ATV qui se projettent sur le NA feraient partie, en plus du circuit de la récompense, du système de suppression de la douleur supra-spinale. Le système dopaminergique mésolimbique jouerait un rôle dans la suppression de la douleur persistante.

### *C. Impact du protoxyde d'azote sur le circuit du stress*

La réponse au stress est un phénomène physiologique permettant la survie de l'individu et son adaptation. Elle passe par des structures centrales (hypothalamus, système limbique, hypophyse, *locus coeruleus*) et des structures périphériques (système nerveux sympathique et glandes surrénales). Ces structures coordonnent les réponses adaptatives de l'organisme face au stress, qui sont des réactions physiologiques, émotionnelles et comportementales. Deux axes sont activés pour permettre une réponse de l'organisme. D'une part, l'axe hypothalamo-sympathico-adrénergique, qui permet une réponse rapide et brève au stress. Il permet l'activation du système sympathique et la libération de noradrénaline. Cette réponse rapide et immédiate est caractérisée par une élévation de la pression artérielle, du débit cardiaque, du rythme respiratoire, une dilatation des bronches, une augmentation de la dégradation du glycogène en glucose au niveau des muscles et du foie, une dilatation des pupilles etc... Et d'autre part, l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien (axe HHS) a une action plus lente mais plus prolongée de réponse au stress. Cet axe permet la production de la CRF (Corticotrophin Releasing Hormone) par le noyau para-ventriculaire qui stimule ensuite la production de POMC par l'adénohypophyse. La POMC est le précurseur de l'ACTH (ou hormone corticotrope) et de la  $\beta$ -endorphine. L'ACTH stimule la production de

glucocorticoïdes, en particulier le cortisol, par la corticosurrénale. Les glucocorticoïdes permettent le maintien de la production de glucose à un niveau suffisant, libérant ainsi l'énergie nécessaire pour faire face à la situation de stress. Le cortisol, aussi appelé hormone du stress, exerce un rétrocontrôle négatif sur cet axe au niveau de l'hypothalamus et l'hypophyse, évitant ainsi une sur-stimulation du système de réponse au stress (194).

La plupart des drogues (alcool, nicotine, cocaïne, amphétamines, opioïdes, cannabis) qui stimulent le circuit de la récompense, activent aussi les systèmes de réponse au stress (195). Et l'activation des systèmes de réponse au stress cérébraux augmente la neurotransmission dopaminergique dans le circuit de la récompense (196). Ces deux systèmes sont étroitement liés. Le cortisol agit aussi au niveau des récepteurs glucocorticoïdes situés au niveau des régions du circuit de la récompense. Une augmentation des concentrations de cortisol a été associée avec le renforcement de l'auto-administration de substances psychostimulantes telles que la cocaïne ou les amphétamines, ainsi que l'alcool chez le rongeur (197). Le stress semble être impliqué dans le processus vers l'addiction chez les individus vulnérables ainsi que dans la rechute des consommations. Le stress serait un facteur déclenchant du *craving* (198).

Chez le rat, l'administration de protoxyde d'azote à 80 % pendant 60 minutes a augmenté significativement les concentrations de corticostérone plasmatique (199). La corticostérone est le principal glucocorticoïde retrouvé chez le rongeur. Alors que chez l'Homme, le cortisol est le principal glucocorticoïde retrouvé. Cela explique que chez le rongeur, on étudie plutôt la corticostérone et chez l'Homme on étudie plutôt le cortisol.

Chez le rat toujours, l'administration de protoxyde d'azote à 60 % pendant deux heures a augmenté la circulation sanguine de corticostérone, d'adrénaline et de noradrénaline (200). Ces études montrent bien une activation de l'axe HHS par le protoxyde d'azote ainsi qu'une activation de la médullo-surrénale. Cependant, une étude, avec une administration de protoxyde d'azote à 60 % pendant une heure chez le rat, n'a pas retrouvé d'augmentation significative des concentrations plasmatiques d'adrénaline et noradrénaline par rapport à un groupe contrôle (201). De plus, chez le rat, comme nous l'avons déjà étudié, il a été remarqué que le CRF est impliqué dans le mécanisme d'action de l'effet anti-nociceptif du protoxyde d'azote. Le CRF engendre la libération de glucocorticoïde dans la réponse au stress.

Chez l'Homme, seulement deux études ont analysé l'impact du protoxyde d'azote sur les concentrations plasmatiques de cortisol, et ces données sont contradictoires. Une première étude a montré une augmentation significative des concentrations plasmatiques de cortisol (202). Tandis qu'une autre étude ne rapporte pas d'augmentation significative des taux de cortisol plasmatiques (203).

#### *D. Observations chez l'Homme*

##### *a. La tolérance*

Chez l'Homme, une tolérance aux effets analgésiques du protoxyde d'azote a été constatée (204). Une étude a observé une diminution des effets hédoniques au fur et à mesure de l'administration du protoxyde d'azote (205). Une tolérance aiguë aux effets hédoniques du protoxyde d'azote pourrait donc apparaître. Mais les données sur la tolérance aux effets psychotropes du protoxyde d'azote sont trop peu nombreuses pour en tirer des conclusions.

Néanmoins, dans la littérature, on retrouve des cas de consommations de protoxyde d'azote qui peuvent atteindre plusieurs centaines de capsules par jour. Dans l'abus de drogues, le consommateur augmente progressivement ses consommations pour retrouver l'effet psychotrope des premières consommations. On peut donc se demander si l'augmentation progressive des consommations jusqu'à des quantités massives peut traduire une tolérance aux effets psychotropes. En 2006, le dentiste Alain Blanton rapporte son addiction au protoxyde d'azote dans un article. Il explique qu'il a expérimenté une tolérance aux effets psychotropes de ce produit, ce qui l'a poussé à augmenter sa consommation pour retrouver les effets initiaux (206). En France, deux cas de tolérance aux effets euphorisants ont été rapportés au réseau d'addictovigilance.

##### *b. Perte de contrôle sur la quantité et le temps dédié à la consommation*

Dans la littérature, on retrouve des cas de perte totale de contrôle sur la quantité et le temps dédié à la consommation de protoxyde d'azote. Nous avons vu précédemment que la quantité de protoxyde d'azote consommée peut atteindre plusieurs centaines de capsules par jour. On retrouve aussi dans la littérature des consommateurs dont la consommation de protoxyde d'azote se fait du matin au soir, et qui est devenue la seule activité.

### *c. Propriétés renforçantes*

Chez l'Homme, les études explorant les propriétés renforçantes du protoxyde d'azote sont aussi contradictoires. Deux études publiées en 1993, et utilisant de faibles concentrations de protoxyde d'azote (20 %, 30 % et 40%) ne retrouvent pas de propriétés renforçantes au protoxyde d'azote (194, 195). Des études publiées plus récemment retrouvent des propriétés renforçantes au protoxyde d'azote à 30 %, même si, d'après ces études, de grandes différences individuelles existent (196, 197). Les concentrations étudiées restent de faibles concentrations comparées à celles inhalées par les utilisateurs récréatifs du protoxyde d'azote, qui respirent des concentrations à 100 % en protoxyde d'azote.

Il semblerait que les propriétés renforçantes du protoxyde d'azote puissent être modulées par des antécédents avec l'alcool. En effet, d'après une étude, les consommateurs modérés d'alcool choisissent plus de s'administrer le protoxyde d'azote par rapport au placebo que les consommateurs légers d'alcool (211). Cela pourrait être dû au fait que l'alcool et le protoxyde d'azote produisent des effets subjectifs similaires.

### *d. Rechute et craving*

On retrouve dans la littérature des cas de reprise des consommations de protoxyde d'azote après des périodes d'arrêt qui pourraient être apparentées à des rechutes (212). On retrouve des cas où le patient a repris la consommation alors que cette consommation a conduit à une hospitalisation. Le patient peut même avoir repris la consommation alors qu'il garde des séquelles des précédentes consommations, notamment des séquelles neurologiques (213). L'expérience des conséquences de la consommation sur la santé ne semble pas être un frein à l'usage pour certains consommateurs. On peut se demander si cette envie de consommer qui entraîne des rechutes et qui est plus forte que l'envie de préserver sa santé pourrait être assimilée au *craving* que l'on retrouve avec les drogues classiques. Les réseaux d'addictovigilance remontent depuis peu des cas de *craving* à l'arrêt du protoxyde d'azote, notamment dans leur dernier bulletin de Novembre 2020 (101).

Cependant, le protoxyde d'azote pourrait être utile dans la prise en charge du *craving* lors d'un sevrage à l'alcool, au cannabis ou encore à la nicotine. Même si les études protoxyde d'azote versus placebo n'ont pour l'instant pas démontré d'efficacité.

#### *e. Syndrome de sevrage*

L'apparition d'un syndrome de sevrage suite à la consommation de protoxyde d'azote semble difficile à identifier. Selon les réseaux d'addictovigilance, sur la période 2018-2019 en France, un consommateur régulier a été identifié avec des signes de sevrage sur les quarante-sept cas déclarés. Un article rapporte un consommateur régulier de protoxyde d'azote qui n'arrivait pas à arrêter sa consommation de protoxyde d'azote à cause de la survenue de syndrome de sevrage (214). Une consommation au long cours peut entraîner, à l'arrêt, des symptômes tels que de l'anxiété, de l'agitation, des douleurs abdominales et des tremblements (122). Mais le syndrome de sevrage n'est pas systématiquement observé. Une hypothèse avancée dans la littérature est que les symptômes résultant des atteintes neurologiques, atteintes rencontrées dans la majorité des cas de consommations chroniques et/ou excessives de protoxyde d'azote, pourraient masquer les signes d'un sevrage au protoxyde d'azote. Les symptômes seraient difficiles à évaluer, ce qui expliquerait le peu de cas rapportant un syndrome de sevrage au protoxyde d'azote chez l'Homme dans la littérature.

Gillman *et al* ont suggéré que les symptômes d'un consommateur de protoxyde d'azote hospitalisé dans un état de délirium pouvaient être assimilés à un syndrome de sevrage. Ce patient avait augmenté sa consommation sur six mois (198). Il présentait à l'hôpital quelques signes de neuropathies accompagnés de symptômes psychiatriques (pleurs alternés avec des agitations, comportement inapproprié, hallucination visuelle, sentiments de culpabilité et confusion (215).

#### *f. Les facteurs de risques individuels de vulnérabilité*

Le plan de gestion de risque mis en place en France a mis en évidence des consommations problématiques de protoxyde d'azote. Certains des consommateurs présentaient des facteurs de vulnérabilité classiques de l'addiction, avec un contexte familial particulier ou une vulnérabilité psychiatrique. Dans la littérature, on retrouve des consommateurs au long cours de protoxyde d'azote avec des facteurs de vulnérabilité comme

des troubles schizoaffectifs, des dépressions, des troubles bipolaires (207, 208, 209, 163).

La consommation de protoxyde d'azote peut être retrouvée dans un contexte de polyconsommation, avec consommation d'alcool, de kétamine, de dérivés morphiniques, de cannabis, d'amphétamines etc... Certains consommateurs de protoxyde d'azote ont une addiction à d'autres drogues diagnostiquées. L'âge moyen des consommateurs est aussi inquiétant par rapport au risque d'entrée dans une consommation addictive, des consommations étant retrouvées chez des collégiens. On sait que plus les consommations se font tôt dans la vie d'un individu, plus le risque d'abus et de dépendance est élevé.

### *g. Diagnostic d'addiction chez l'Homme*

On retrouve peu de données dans la littérature sur des patients diagnostiqués comme souffrant d'une addiction ou d'un trouble de l'usage lié au protoxyde d'azote. Cela pourrait être dû au fait que le protoxyde d'azote est considéré pour beaucoup comme une substance ne pouvant pas entraîner d'addiction. Pourtant, dès 1986, Gillman publie un article nommé : « Nitrous oxide an opioid addictive agent » (« Le protoxyde d'azote, un agent opioïde addictif », en français) où il répertorie des cas de consommations addictives de protoxyde d'azote (219).

En 2018, un homme âgé de 19 ans est hospitalisé en Chine pour troubles psychotiques secondaires à l'utilisation de protoxyde d'azote. D'après la CIM-10, le diagnostic de syndrome de dépendance au protoxyde d'azote a été posé. Un autre patient âgé de 35 ans a été diagnostiqué dépendant au protoxyde d'azote d'après les critères du DSM-4, en plus d'une dépendance aux cannabinoïdes et à la nicotine. En 2019, un étudiant en médecine en France est diagnostiqué avec un trouble sévère lié à l'usage de protoxyde d'azote (214). Mais le diagnostic de trouble lié à l'usage de protoxyde d'azote reste peu exploré dans la littérature.

Pourtant, dans le rapport des réseaux d'addictovigilance de Juin 2020, 87,2 % (soit 41 cas) des cas signalés entre 2018 et 2019 présentaient une notion d'abus, de pharmacodépendance et/ou un usage quotidien et/ou la consommation de doses élevées. Parmi ces quarante et un cas, trente (soit 64 % des cas déclarés) ont été classés comme présentant un trouble de l'usage, un abus ou une dépendance par les centres d'addictovigilance (98). Ces déclarations montrent bien que ces cas de troubles liés à l'usage de protoxyde d'azote existent, et qu'ils seraient trop



peu remontés dans la littérature à ce jour.

## Conclusion

Le protoxyde d'azote est un médicament bien toléré lors de son usage médical. Il est beaucoup utilisé dans les services d'urgence, en particulier dans les services d'urgences pédiatriques en France. Il présente peu d'effets indésirables et peu d'interactions médicamenteuses. Cette réputation et sa facilité d'accessibilité ont favorisé son usage détourné. Et pourtant, malgré sa légalité, il n'est pas sans danger. Les études montrent que très peu d'utilisateurs sont avertis de ses effets toxiques potentiels. Ses effets neurologiques sont particulièrement inquiétants, de par, notamment, le caractère irréversible qu'ils peuvent avoir. La consommation chez une population jeune est inquiétante car le protoxyde d'azote endommage un système nerveux encore en développement et dont on ne sait pas encore les conséquences à plus long terme. De plus, le mécanisme d'action de ce gaz n'est pas encore totalement élucidé.

L'addiction au protoxyde d'azote existe, elle est diagnostiquée chez certains consommateurs. Les études sur le potentiel addictif du protoxyde d'azote sont contradictoires mais peu nombreuses. Le protoxyde d'azote est cependant souvent comparé à l'alcool ou à la kétamine, deux substances addictives. La consommation excessive de protoxyde d'azote chez des consommateurs qui pensent encore que ce gaz est sans danger, est problématique. Dans la littérature, plusieurs auteurs proposent de remplacer le protoxyde d'azote dans la fabrication de crème chantilly maison par un agent inerte. Des campagnes de sensibilisation aux effets toxiques du protoxyde d'azote sont aussi en développement en France. Enfin, la proposition de loi déposée en 2019, mentionnée dans la deuxième partie, ayant pour but de prévenir le mésusage du protoxyde d'azote, est publiée au Journal Officiel du 2 Juin 2021 (220). La réglementation du protoxyde d'azote est donc en évolution, avec une tendance à la restriction de sa vente en dehors de son usage médical.

## Bibliographie

1. Campo P. Protoxyde d'azote. Fiche toxicologique n°267 [Internet]. Inrs. 2018. p. 1–10. Available from: [https://www.inrs.fr/dms/ficheTox/FicheFicheTox/FICHETOX\\_267-2/FicheTox\\_267.pdf](https://www.inrs.fr/dms/ficheTox/FicheFicheTox/FICHETOX_267-2/FicheTox_267.pdf)
2. Littleford J. Effects on the fetus and newborn of maternal analgesia and anesthesia: A review. *Can J Anesth*. 2004;51(6):586–609.
3. Randhawa G, Bodenham A. The increasing recreational use of nitrous oxide: History revisited. *Br J Anaesth*. 2016;116(3):321–4.
4. Haridas RP. Horace wells' demonstration of nitrous oxide in boston. *Anesthesiology*. 2013 Nov 1;119(5):1014–22.
5. Gillman MA. Mini-Review: A Brief History of Nitrous Oxide (N<sub>2</sub>O) Use in Neuropsychiatry. *Curr Drug Res Rev*. 2018;11(1):12–20.
6. Emmanouil DE, Quock RM. Advances in understanding the actions of nitrous oxide. *Anesth Prog*. 2007;54(1):9–18.
7. Lassen HCA, Henriksen E, Neukirch F, Kristensen HS. Treatment of Tetanus. Severe Bone-Marrow Depression After Prolonged Nitrous-Oxide Anesthesia. *Lancet*. 1956;267(6922):527–30.
8. Leslie K, Myles PS, Chan MTV, Forbes A, Paech MJ, Peyton P, et al. Nitrous oxide and long-term morbidity and mortality in the ENIGMA trial. *Anesth Analg*. 2011;112(2):387–93.
9. Leslie K, Myles PS, Kasza J, Forbes A, Peyton PJ, Chan MTV, et al. Nitrous oxide and serious long-term morbidity and mortality in the evaluation of nitrous oxide in the gas mixture for anaesthesia (ENIGMA)-II trial. *Anesthesiology*. 2015;123(6):1267–80.
10. Définition, sources d'émissions et impacts du protoxyde d'azote – Ademe [Internet]. Available from: <https://www.ademe.fr/entreprises-monde-agricole/reduire-impacts/reduire-emissions-polluants/dossier/protoxyde-dazote-n2o/definition-sources-demissions-impacts-protoxyde-dazote>
11. MEOPA : ANTASOL, ENTONOX, KALINOX, OXYNOX - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. Available from: <https://www.anism.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychoactifs/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/MEOPA-ANTASOL-ENTONOX-KALINOX-OXYNOX>
12. Roux J, J DK. Circulaire DGS/3A/667 bis du 10 Octobre 1985 relative à la distribution des gaz à usage médical et à la création d'une commission locale de surveillance de cette distribution. [Internet]. 1985. Available from:

13. Denis MA, Cadot R, Bergeret A. Exposition du personnel soignant au protoxyde d'azote. *Arch des Mal Prof l'Environnement*. 2016;77(4):640–9.
14. Passeron J, Guilleux A, Guillemot M, Langlois E, Pillière F, Bodin L, et al. MEOPA et soignants : des niveaux d'exposition pas si hilarants. *Arch des Mal Prof l'Environnement*. 2018;79(3):382–3.
15. Morel J, Massacrier F, Molliex S. Le protoxyde d'azote a-t-il encore une place en Anesthésie ? OUI ! 2015;
16. Seevers MH, Bennett JH, Pohle HW, Reinardy EW. The analgesia produced by nitrous oxide, ethylene and cyclopropane in the normal human subject. *J Pharmacol Exp Ther*. 1937;59(3).
17. Chapman WP, Arrowood JG, Beecher HK. The analgetic effects of low concentrations of nitrous oxide compared in man with morphine sulfate. *J Clin Invest*. 1943 Nov 1;22(6):871–5.
18. Loeb I, De Coster J. La sédation consciente par inhalation. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 2005;106(5):313–4.
19. Philippart F. La sédation consciente au mélange protoxyde d'azote/oxygène en odontologie. *Douleurs Eval - Diagnostic - Trait*. 2006;7(5):252–5.
20. Berkowitz BA, Finck AD, Ngai SH. Nitrous oxide analgesia: reversal by naloxone and development of tolerance. *J Pharmacol Exp Ther*. 1977;203(3).
21. Smith EH, Rees JMH. The effects of naloxone on the analgesic activities of general anaesthetics. *Experientia*. 1981 Mar;37(3):289–90.
22. Moody EJ, Mattson M, Newman AH, Rice KC, Skolnick P. Stereospecific reversal of nitrous oxide analgesia by naloxone. *Life Sci*. 1989;44(11):703–9.
23. Lawrence D, Livingston A. Opiate-Like Analgesic Activity in General Anaesthetics. *Br J Pharmacol*. 1981;73(2):435–42.
24. Hynes MD, Berkowitz BA. Nitrous oxide stimulation of locomotor activity: evidence for an opiate-like behavioral effect. *J Pharmacol Exp Ther*. 1979;209(2).
25. Chapman CR, Benedetti C. Nitrous oxide effects on cerebral evoked potential to pain: Partial reversal with a narcotic antagonist. *Anesthesiology*. 1979;51(2):131–8.
26. Yang JC, Clark C, Ngai SH. Antagonism of nitrous oxide analgesia by naloxone in man. *Anesthesiology*. 1980;52(5):414–7.
27. Gillman MA, Lichtigfeld FJ. A comparison of the effects of morphine sulphate and nitrous oxide analgesia on chronic pain states in man. *J Neurol Sci*. 1981;49(1):41–5.
28. Ohara A, Mashimo T, Zhang P, Inagaki Y, Shibuta S, Yoshiya I. A comparative study of the antinociceptive action of xenon and nitrous oxide in rats. *Anesth Analg*.

- 1997;85(4):931–6.
29. Fukuhara N, Ishikawa T, Kinoshita H, Xiong L, Nakanishi O. Central noradrenergic mediation of nitrous oxide-induced analgesia in rats. *Can J Anesth.* 1998;45(11):1123–9.
  30. Levine JD, Gordon NC, Fields HL. Naloxone Fails to antagonize nitrous oxide analgesia for clinical pain. *Pain.* 1982 Jun 1;13(2):165–70.
  31. Gillman MA. Analgesic (sub anesthetic) nitrous oxide interacts with the endogenous opioid system: A review of the evidence. Vol. 39, *Life Sciences.* Life Sci; 1986. p. 1209–21.
  32. Zacny JP, Conran A, Pardo H, Coalson DW, Black M, Klock PA, et al. Effects of naloxone on nitrous oxide actions in healthy volunteers. *Pain.* 1999;83(3):411–8.
  33. Gillman MA, Kok L, Lichtigfeld FJ. Paradoxical effect of naloxone on nitrous oxide analgesia in man. *Eur J Pharmacol.* 1980 Jan 25;61(2):175–7.
  34. Daras C, Cantrill RC, Gillman MA. [<sup>3</sup>H]Naloxone displacement: Evidence for nitrous oxide as opioid receptor agonist. *Eur J Pharmacol.* 1983;89(1–2):177–8.
  35. Branda EM, Ramza JT, Cahill FJ, Tseng LF, Quock RM. Role of brain dynorphin in nitrous oxide antinociception in mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 2000;65(2):217–21.
  36. Quock RM, Best JA, Chen DC, Vaughn LK, Portoghese PS, Takemori AE. Mediation of nitrous oxide analgesia in mice by spinal and supraspinal  $\kappa$ -opioid receptors. *Eur J Pharmacol.* 1990;175(1):97–100.
  37. Koyama T, Fukuda K. Involvement of the  $\kappa$ -opioid receptor in nitrous oxide-induced analgesia in mice. *J Anesth.* 2010 Apr;24(2):297–9.
  38. Hodges BL, Gagnon MJ, Gillespie TR, Breneisen JR, O’Leary DF, Hara S, et al. Antagonism of nitrous oxide antinociception in the rat hot plate test by site-specific mu and epsilon opioid receptor blockade. *J Pharmacol Exp Ther.* 1994;269(2):596–600.
  39. Quock RM, Kouchich FJ, Tseng LF. Does nitrous oxide induce release of brain opioid peptides? *Pharmacology.* 1985;30(2):95–9.
  40. Quock RM, Kouchich FJ, Liang-Fu T. Influence of nitrous oxide upon regional brain levels of methionine-enkephalin-like immunoreactivity in rats. *Brain Res Bull.* 1986;16(3):321–3.
  41. Zuniga JR, Joseph SA, Knigge KM. The effects of nitrous oxide on the central endogenous pro-opiomelanocortin system in the rat. *Brain Res.* 1987;420(1):57–65.
  42. Finck AD, Samaniego E, Ngai SH. Nitrous oxide selectively releases met5-enkephalin and met5-enkephalin- arg6-phe7 into canine third ventricular cerebrospinal fluid. *Anesth Analg.* 1995;80(4):664–70.
  43. Hara S, Gagnon MJ, Quock RM, Shibuya T. Effect of opioid peptide antisera on nitrous oxide antinociception in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 1994;48(3):699–702.

44. Morris B, Livingston A. Effects of nitrous oxide exposure on Met-enkephalin levels in discrete areas of rat brain. *Neurosci Lett*. 1984 Mar 9;45(1):11–4.
45. Way WL, Hosobuchi Y, Johnson BH. Anesthesia does not increase opioid peptides in cerebrospinal fluid of humans. *Anesthesiology*. 1984;60(1):42–5.
46. Fujinaga M, Maze M. Neurobiology of nitrous oxide-induced antinociceptive effects. *Mol Neurobiol*. 2002;25(2):167–89.
47. McDonald CE, Gagnon MJ, Ellenberger EA, Hodges BL, Ream JK, Tousman SA, et al. Inhibitors of nitric oxide synthesis antagonize nitrous oxide antinociception in mice and rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 1994;269(2).
48. Ishikawa M, Quock RM. Role of nitric-oxide synthase isoforms in nitrous oxide antinociception in mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003 Aug 1;306(2):484–9.
49. Chung E, Burke B, Bieber AJ, Doss JC, Ohgami Y, Quock RM. Dynorphin-mediated antinociceptive effects of l-arginine and SIN-1 (an NO donor) in mice. *Brain Res Bull*. 2006 Jul 31;70(3):245–50.
50. Zelinski LM, Ohgami Y, Quock RM. Exposure to nitrous oxide stimulates a nitric oxide-dependent neuronal release of  $\beta$ -endorphin in ventricular-cisternally-perfused rats. *Brain Res*. 2009;1300:37–40.
51. Ohgami Y, Chung E, Quock RM. Nitrous oxide-induced NO-dependent neuronal release of  $\beta$ -endorphin from the rat arcuate nucleus and periaqueductal gray. *Brain Res*. 2010;1366:38–43.
52. Zuniga J, Joseph S, Knigge K. Nitrous oxide analgesia: partial antagonism by naloxone and total reversal after periaqueductal gray lesions in the rat. *Eur J Pharmacol*. 1987 Oct 6;142(1):51–60.
53. Fang F, Guo TZ, Davies MF, Maze M. Opiate receptors in the periaqueductal gray mediate analgesic effect of nitrous oxide in rats. *Eur J Pharmacol*. 1997;336(2–3):137–41.
54. Emmanouil DE, Dickens AS, Heckert RW, Ohgami Y, Chung E, Han S, et al. Nitrous oxide-antinociception is mediated by opioid receptors and nitric oxide in the periaqueductal gray region of the midbrain. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008;18(3):194–9.
55. Sawamura S, Obara M, Takeda K, Maze M, Hanaoka K. Corticotropin-releasing factor mediates the antinociceptive action of nitrous oxide in rats. *Anesthesiology*. 2003 Sep 1;99(3):708–15.
56. Sawamura S, Kingery WS, Davies MF, Agashe GS, Clark JD, Kobilka BK, et al. Antinociceptive action of nitrous oxide is mediated by stimulation of noradrenergic neurons in the brainstem and activation of  $\alpha$ 2B adrenoceptors. *J Neurosci*. 2000 Dec 15;20(24):9242–51.

57. Zhang C, Davies MF, Guo TZ, Maze M. The analgesic action of nitrous oxide is dependent on the release of norepinephrine in the dorsal horn of the spinal cord. *Anesthesiology*. 1999 Nov 1;91(5):1401–7.
58. Guo TZ, Poree L, Golden W, Stein J, Fujinaga M, Maze M. Antinociceptive response to nitrous oxide is mediated by supraspinal opiate and spinal  $\alpha$ 2 adrenergic receptors in the rat. *Anesthesiology*. 1996;85(4):846–52.
59. Mukaida K, Shichino T, Fukuda K. Nitrous oxide increases serotonin release in the rat spinal cord. *J Anesth*. 2007;21(3):433–5.
60. Orii R, Ohashi Y, Guo T, Nelson LE, Hashimoto T, Maze M, et al. Evidence for the involvement of spinal cord  $\alpha$ 1 adrenoceptors in nitrous oxide-induced antinociceptive effects in fischer rats. *Anesthesiology*. 2002;97(6):1458–65.
61. Mueller JL, Quock RM. Contrasting influences of 5-hydroxytryptamine receptors in nitrous oxide antinociception in mice. *Pharmacol Biochem Behav*. 1992;41(2):429–32.
62. Ngai SH, Finck AD. Prolonged exposure to nitrous oxide decreases opiate receptor density in rat brainstem. *Anesthesiology*. 1982;57(1):26–30.
63. Haugen FP, Melzack R. The effects of nitrous oxide on responses evoked in the brain stem by tooth stimulation. *Anesthesiology*. 1957 Mar 1;18(2):183–95.
64. Berkowitz BA, Ngai SH, Finck AD. Nitrous oxide “analgesia”: Resemblance to opiate action. *Science* (80- ). 1976;194(4268):967–8.
65. Berkowitz BA, Finck AD, Hynes MD, Ngai SH. Tolerance to nitrous oxide analgesia in rats and mice. *Anesthesiology*. 1979;51(4):309–12.
66. Manson HJ, Dyke G, Melling J, Gough M. The effect of naloxone and morphine on convulsions in mice following withdrawal from nitrous oxide. Vol. 30, *Canadian Anaesthetists’ Society Journal*. 1983. p. 28–31.
67. Milne B, Cervenka FW, Jhamandas KH. Physical dependence on nitrous oxide in mice: Resemblance to alcohol but not to opiate withdrawal. Vol. 28, *Canadian Anaesthetists’ Society Journal*. 1981. p. 46–50.
68. Kripke BJ, Hechtman HB. Nitrous oxide for pentazocine addiction and for intractable pain: report of case. *Anesth Analg*. 1972;51(4):520–7.
69. Gillman MA, Lichtigfeld FJ. Analgesic nitrous oxide: adjunct to clonidine for opioid withdrawal. Vol. 142, *American Journal of Psychiatry*. 1985. p. 784–5.
70. Yamakura T, Harris RA. Effects of gaseous anesthetics nitrous oxide and xenon on ligand-gated ion channels: Comparison with isoflurane and ethanol. *Anesthesiology*. 2000;93(4):1095–101.
71. Nagele P, Metz LB, Crowder CM. Nitrous oxide (N<sub>2</sub>O) requires the N-methyl-D-aspartate receptor for its action in *Caenorhabditis elegans*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(23):8791–6.

72. 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*. 1998 Dec 1;18(23):9716–26.
73. Balon N, Dupenloup L, Blanc F, Weiss M, Rostain JC. Nitrous oxide reverses the increase in striatal dopamine release produced by N-methyl-D-aspartate infusion in the substantia nigra pars compacta in rats. *Neurosci Lett*. 2003;343(2):147–9.
74. Sato Y, Kobayashi E, Murayama T, Mishina M, Seo N. Effect of N-methyl-D-aspartate receptor  $\epsilon 1$  subunit gene disruption of the action of general anesthetic drugs in mice. In: *Anesthesiology*. American Society of Anesthesiologists; 2005. p. 557–61.
75. Jevtovic-Todorovic V, Wozniak DF, Benshoff ND, Olney JW. A comparative evaluation of the neurotoxic properties of ketamine and nitrous oxide. *Brain Res*. 2001 Mar 23;895(1–2):264–7.
76. Jevtovic-Todorovic V, Beals J, Benshoff N, Olney J. Prolonged exposure to inhalational anesthetic nitrous oxide kills neurons in adult rat brain. *Neuroscience*. 2003 Jan 1;122(3):609–16.
77. Gielen M. Molecular operation of ionotropic glutamate receptors: Proteins that mediate the excitatory synaptic neurotransmission. *Medecine/Sciences*. 2010;26(1):65–72.
78. Emmanouil DE, Johnson CH, Quock RM. Nitrous oxide anxiolytic effect in mice in the elevated plus maze: Mediation by benzodiazepine receptors. *Psychopharmacology (Berl)*. 1994;115(1–2):167–72.
79. Hunt A, Harrington D, Robinson S. Vitamin B12 deficiency. Vol. 349, *BMJ (Online)*. BMJ Publishing Group; 2014.
80. Brodsky JB, Cohen EN, Brown BW, Wu ML, Whitcher CE. Exposure to nitrous oxide and neurologic disease among dental professionals. *Anesth Analg*. 1981;60(5):297–301.
81. 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. *Br J Anaesth*. 2014;112(3):410–26.
82. Apfel CC, Heidrich FM, Jukar-Rao S, Jalota L, Hornuss C, Whelan RP, et al. Evidence-based analysis of risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth*. 2012;109(5):742–53.
83. Fernandez-Guisasola J, Gómez-Arnau JI, Cabrera Y, Del Valle SG. Association between nitrous oxide and the incidence of postoperative nausea and vomiting in adults: A systematic review and meta-analysis: Review article. *Anaesthesia*. 2010;65(4):379–87.
84. Fink BR, Shepard TH, Blandau RJ. Teratogenic activity of nitrous oxide. *Nature*. 1967;214(5084):146–8.



85. Rowland AS, Baird DD, Weinberg CR, Shore DL, Shy CM, Wilcox AJ. Reduced Fertility among Women Employed as Dental Assistants Exposed to High Levels of Nitrous Oxide. *N Engl J Med*. 1992 Oct;327(14):993–7.
86. Fujinaga M, Mazze RI, Baden JM, Fantel AG, Shepard TH. Rat whole embryo culture: an in vitro model for testing nitrous oxide teratogenicity. *Anesthesiology*. 1988 Sep 1;69(3):401–4.
87. Zhang Q, Rosenberg M, Kugel G, Agarwal RK, Phillips J, Kumar MS. Effect of nitrous oxide on intracellular events of GT1-7 GnRH-secreting neurons. *Anesth Prog*. 2003;50(2):53–61.
88. Cohen EN, Gift HC, Brown BW, Greenfield W, Wu ML, Jones TW, et al. Occupational disease in dentistry and chronic exposure to trace anesthetic gases. *J Am Dent Assoc*. 1980;101(1):21–31.
89. Axelsson G, Ahlberg G, Bodin L. Shift work, nitrous oxide exposure, and spontaneous abortion among Swedish midwives. *Occup Environ Med*. 1996;53(6):374–8.
90. Bodin L, Axelsson G, Ahlberg GJ. The Association of shift work and nitrous oxide exposure in pregnancy with birth weight and gestational age. *Epidemiology*. 1999;10(4):429–36.
91. Orhan-Sungur M, Apfel C, Akça O. Effects of nitrous oxide on intraoperative bowel distension. Vol. 18, *Current Opinion in Anaesthesiology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p. 620–4.
92. Teixeira FMF, Tomita S, de Melo Tavares de Lima MA. Evaluation of tympanometric alterations in patients subject to general anesthesia with nitrous oxide. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2005;71(3):274–80.
93. Martinet-guigui V. Vitrectomie : gestion postopératoire de la pression intraoculaire. *Les Cah d’ophtalmologie*. 2014;182:43–5.
94. Kelsey-Sugg A. The laughing gas parties of the 1700s — and how they sparked a medical breakthrough - ABC News [Internet]. ABC News. 2019. Available from: <https://www.abc.net.au/news/2019-02-20/laughing-gas-parties-discovery-of-anaesthesia/10811060>
95. Rosenberg H, Orkin FK, Springstead J. Abuse of nitrous oxide. *Anesth Analg*. 1979;58(2):104–6.
96. Cadet-Tairou A, Gandilhon M, Martinez M, Néfau T. Substances psychoactives, usagers et marchés : les tendances récentes Le point sur la recherche en cours. 2015;1–8.
97. Boutron C, Mathieu-Nolf M, Pety N, Deveaux M. Utilisations détournées du protoxyde d’azote. *Ann Toxicol Anal*. 2000;12(3):208–13.
98. Synthèse du rapport d’expertise - Bilan d’Addictovigilance - Protoxyde d’Azote :

- données 2018- 2019 [Internet]. 2020. p. 1–23. Available from:  
<https://ansm.sante.fr/actualites/de-nouveaux-chiffres-sur-lusage-detourne-de-protoxyde-dazote-gaz-hilarant-pour-eclairer-les-autorites-sanitaires-communique>
99. Groupe de travail “ Vigilance des produits chimiques.” RAPPORT TOXICOVIGILANCE de l’Anses relatif au protoxyde d’azote - Etude des cas rapportés aux Centres antipoison entre le 1er janvier 2017 et le 31 décembre 2019 [Internet]. 2020. Available from:  
<https://www.anses.fr/fr/system/files/Toxicovigilance2019SA0216Ra.pdf>
  100. Association des centres d’addictovigilance. Bulletin national d’addictovigilance. Le protoxyde d’azote. [Internet]. 2019. p. 1–2. Available from:  
[http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/bulletin\\_addictovigilance9\\_site.pdf](http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/bulletin_addictovigilance9_site.pdf)
  101. Association des centres d’addictovigilance. Bulletin national d’addictovigilance. Addictovigilance et pandémie de Covid-19. [Internet]. 2020. Available from:  
[http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/201119\\_bulletin\\_covid.pdf](http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/201119_bulletin_covid.pdf)
  102. Batisse A, Chaouachi L, Djezzar S. La consommation de poppers et de protoxyde d’azote par les étudiants en France. L’étude COSYS [Internet]. Paris: CEIP-A; 2019. Available from: <http://addictovigilance.aphp.fr/2019/02/08/premier-observatoire-francais-des-usages-actuels-de-substances-psychoactives-chez-les-etudiants/>
  103. Perino J, Letinier L, Mathieu C, Fourier-Réglat A, Miremont G, Qchiqach S, et al. Consommation de substances psychoactives : un état des lieux au sein des étudiants de la cohorte i-Share. *Thérapies*. 2018;73(6):575.
  104. Cheng HM, Park JH, Hernstadt D. Subacute combined degeneration of the spinal cord following recreational nitrous oxide use. *BMJ Case Rep*. 2013;2012–4.
  105. Micallef J, Mallaret M, Lapeyre-Mestre M, Daveluy A, Victorri-Vigneau C, Peyrière H, et al. Augmentation des complications sanitaires graves lors de l’usage non-médical du protoxyde d’azote en France. *Thérapie*. 2020;
  106. Beaunieux H. ADUC (Alcool et Drogues à l’Université de Caen).
  107. Requête auprès du Centre d’Addictovigilance le 06/05/2021, données internes et confidentielles.
  108. Ng J, O’Grady G, Pettit T, Frith R. Nitrous oxide use in first-year students at Auckland University. *Lancet*. 2003 Apr 19;361(9366):1349–50.
  109. Winstock AR, Ferris JA. Nitrous oxide causes peripheral neuropathy in a dose dependent manner among recreational users. *J Psychopharmacol*. 2020 Feb 1;34(2):229–36.
  110. Baran KC, van Munster IG, Vries AM de, Gardien KLM, van Trier T, Pijpe A. Severe nitrous-oxide frostbite injuries on the rise in The Netherlands; let’s raise awareness. Vol. 46, *Burns*. Elsevier Ltd; 2020. p. 1477–9.

111. Zheng D, Ba F, Bi G, Guo Y, Gao Y, Li W. The sharp rise of neurological disorders associated with recreational nitrous oxide use in China: a single-center experience and a brief review of Chinese literature. *J Neurol.* 2020;267(2):422–9.
112. 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;16:2817–25.
113. Kaar SJ, Ferris J, Waldron J, Devaney M, Ramsey J, Winstock AR. Up: The rise of nitrous oxide abuse. An international survey of contemporary nitrous oxide use. *J Psychopharmacol.* 2016;30(4):395–401.
114. Home Office. Drug Misuse: Findings from the 2017/18 Crime Survey for England and Wales Further information. 2018.
115. Ministères des Solidarités et de la Santé. De nouveaux chiffres sur l’usage détourné de protoxyde d’azote (« gaz hilarant ») pour éclairer les autorités sanitaires [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 5]. Available from: <https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/de-nouveaux-chiffres-sur-l-usage-detourne-de-protoxyde-d-azote-gaz-hilarant>
116. Chan SA, Alfonso KP, Comer BT. Upper aerodigestive tract frostbite from inhalation of automotive nitrous oxide. *Ear, Nose Throat J.* 2018 Sep 1;97(9):E13.
117. Gorguner M, Akgun M. Acute Inhalation Injury. *Eurasian J Med.* 2010 Apr 1;42(1):28–35.
118. Anthoine G. Le Havre. Une importante quantité de protoxyde d’azote saisie par la police. *Tendance Ouest* [Internet]. 2020; Available from: <https://www.tendanceouest.com/actualite-369762-le-havre-une-importante-quantite-de-protoxyde-d-azote-saisie-par-la-police.html>
119. Hauts-de-Seine. Ils revendaient du gaz hilarant sous le manteau, deux jeunes condamnés à de la prison. *Ouest France* [Internet]. 2020; Available from: <https://www.ouest-france.fr/ile-de-france/villeneuve-la-garenne-92390/hauts-de-seine-ils-revendaient-du-gaz-hilarant-sous-le-manteau-deux-jeunes-condamnes-a-de-la-prison-7006277>
120. Mahaut V. Hauts-de-Seine : encore des arrestations pour vente de gaz hilarant. *Le Parisien* [Internet]. 2020; Available from: <https://www.leparisien.fr/hauts-de-seine-92/hauts-de-seine-encore-des-arrestations-pour-vente-de-gaz-hilarant-06-10-2020-8398077.php>
121. Hwang JCF, Himel HN, Edlich RF. Frostbite of the face after recreational misuse of nitrous oxide. *Burns.* 1996;22(2):152–3.
122. Le dico des drogues - Protoxyde d’azote - Drogues Info Service [Internet]. Available from: <https://www.drogues-info-service.fr/Tout-savoir-sur-les-drogues/Le-dico-des->

drogues/Protoxyde-d-azote

123. van Amsterdam J, Nabben T, van den Brink W. Recreational nitrous oxide use: Prevalence and risks. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2015;73(3):790–6.
124. Islam T, Beg M, Caceres DM. Whippit - Whipped the lung. *Chest.* 2020 Oct 1;158(4):A1252–3.
125. Garbaz L, Mispelaere D, Boutemy M, Jounieaux V. Pneumothorax et inhalation volontaire de protoxyde d'azote. *Rev Mal Respir.* 2007;24(5):622–4.
126. McDermott R, Tsang K, Hamilton N, Belton M. Recreational nitrous oxide inhalation as a rare cause of spontaneous pneumomediastinum. *BMJ Case Rep.* 2015;2015:3–5.
127. LiPuma JP, Wellman J, Stern HP. Nitrous oxide abuse: a new cause of pneumomediastinum. *Radiology.* 1982 Dec 1;145(3):602.
128. Jeddy H, Rashid F, Bhutta H, Lorenzi B, Charalabopoulos A. Pneumomediastinum Secondary to Barotrauma after Recreational Nitrous Oxide Inhalation. *Case Rep Gastrointest Med.* 2016;2016:1–3.
129. Moyes D, Cleaton-Jones P, Lelliot J. Evaluation of driving skills after brief exposure to nitrous oxide. *South African Med J.* 1979;56(23):1000–2.
130. Nitrous oxide behind wheel no laughing matter: road safety group - DutchNews.nl [Internet]. Available from: <https://www.dutchnews.nl/news/2019/08/nitrous-oxide-behind-wheel-no-laughing-matter-veilig-verkeer/>
131. Mulhouse : Un jeune homme condamné pour avoir provoqué un accident mortel sous l'emprise de gaz hilarant [Internet]. 2020. Available from: <https://www.20minutes.fr/justice/2901715-20201105-mulhouse-jeune-homme-condamne-avoir-provoque-accident-mortel-sous-emprise-gaz-hilarant>
132. Sahenk Z, Mendell JR, Couri D, Nachtman J. Polyneuropathy from inhalation of N2O cartridges through a whipped- cream dispenser. *Neurology.* 1978;28(5):485–7.
133. Messina F V., Wynne JW. Homemade nitrous oxide: No laughing matter. *Ann Intern Med.* 1982;96(3):333–4.
134. 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.
135. Leth PM, Astrup BS. Suffocation caused by plastic wrap covering the face combined with nitrous oxide inhalation. *Forensic Sci Med Pathol.* 2017;13(3):372–4.
136. Gunnell D, Coope C, Fearn V, Wells C, Chang SS, Hawton K, et al. Suicide by gases in England and Wales 2001-2011: Evidence of the emergence of new methods of suicide. *J Affect Disord.* 2015;170:190–5.
137. Layzer RB. Myeloneuropathy After Prolonged Exposure To Nitrous Oxide. *Lancet.* 1978;312(8102):1227–30.

138. Maze M, Fujinaga M. Recent advances in understanding the actions and toxicity of nitrous oxide. *Anaesthesia*. 2000 Apr;55(4):311–4.
139. 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 Apr 23;8(4):551.
140. Bao L, Li Q, Li Q, Chen H, Zhang R, Shi H, et al. Clinical, electrophysiological and radiological features of nitrous oxide-induced neurological disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020;16:977–84.
141. Hughes G, Moran E, Dedicoat MJ. Encephalitis secondary to nitrous oxide and Vitamin B12 deficiency. *BMJ Case Rep*. 2019;12(12):10–2.
142. Li HT, Chu CC, Chang KH, Liao MF, Chang HS, Kuo HC, et al. Clinical and electrodiagnostic characteristics of nitrous oxide-induced neuropathy in Taiwan. *Clin Neurophysiol*. 2016;127(10):3288–93.
143. Tani J, Weng HY, Chen HJ, Chang TS, Sung JY, Lin CSY. Elucidating unique axonal dysfunction between nitrous oxide abuse and Vitamin B12 deficiency. *Front Neurol*. 2019;10(JUL):1–10.
144. Richardson PG. Peripheral neuropathy following nitrous oxide abuse: Case Report. *EMA - Emerg Med Australas*. 2010;22(1):88–90.
145. Blair C, Tremonti C, Edwards L, Haber PS, Halmagyi GM. Vitamin B12 supplementation futile for preventing demyelination in ongoing nitrous oxide misuse. *Med J Aust*. 2019;211(9):428-428.e1.
146. Vitamine B12 - Complément alimentaire - VIDAL [Internet]. Vidal.fr. 2014. Available from: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/vitamine-b12-cobalamine.html>
147. Stacy CB, Di Rocco A, Gould RJ. Methionine in the treatment of nitrous-oxide-induced neuropathy and myeloneuropathy. *J Neurol*. 1992;239(7):401–3.
148. Algahtani H, Shirah B, Abdelghaffar N, Abuhawi O, Alqahtani A. Nitrous oxide recreational abuse presenting with myeloneuropathy and mimicking Guillain-Barre syndrome. *Intractable Rare Dis Res*. 2020;9(1):54–7.
149. Onrust MR, Frequin ST. Subacute Combined Spinal Cord Degeneration by Recreational Laughing Gas (N<sub>2</sub>O) Use. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2019;11.
150. Demas A, Le Boisselier R, Simonnet L, De Menibus-Demas L, Langlois V, Cochin JP. Another extensive nitrous oxide (N<sub>2</sub>O) myelopathy: The wood for the trees? *Rev Neurol (Paris)*. 2020;176(4):293–5.
151. Glijn NHP, Van Der Linde D, Ertekin E, Van Burg PLM, Grimbergen YAM, Libourel EJ. Is nitrous oxide really that joyful? *Neth J Med*. 2017;75(7):304–6.
152. Vasconcelos OM, Poehm EH, McCarter RJ, Campbell WW, Quezado ZMN. Potential

- outcome factors in subacute combined degeneration: Review of observational studies. *J Gen Intern Med.* 2006;21(10):1063–8.
153. Shen Q, Lu H, Wang H, Xu Y. Acute cognitive disorder as the initial manifestation of nitrous oxide abusing: a case report. *Neurol Sci.* 2019;
  154. Garakani A, Welch AK, Jaffe RJ, Protin CA, McDowell DM. Psychosis and Low Cyanocobalamin in a Patient Abusing Nitrous Oxide and Cannabis. Vol. 55, *Psychosomatics.* 2014. p. 715–9.
  155. Céline C, Gunter H, Kurt A. Laughing gas abuse is no joke. An overview of the implications for psychiatric practice. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115(7):859–62.
  156. Loup-Leuciuc A, Loup PJ, Lombardi T, Samson J. Carence en vitamine B12 (1re partie): Mise au point. *Med Buccale Chir Buccale.* 2011;17(3):211–24.
  157. Hutto BR. Folate and cobalamin in psychiatric illness. *Compr Psychiatry.* 1997;38(6):305–14.
  158. Brodsky L, Zuniga J. Nitrous oxide: A psychotogenic agent. *Compr Psychiatry.* 1975;16(2):185–8.
  159. Chen HJ, Huang CS. Nitrous oxide-induced subacute combined degeneration presenting with dystonia and pseudoathetosis: A case report. *Acta Neurol Taiwan.* 2016;25(2):50–5.
  160. Al-sadawi M, Claris H, Archie C, Jayarangaiah A, Oluya M, Mcfarlane SI. Degeneration of Spinal Cord. 2019;6(12):237–40.
  161. Pratt DN, Patterson KC, Quin K. Venous thrombosis after nitrous oxide abuse, a case report. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;49(3):501–3.
  162. Sun W, Liao JP, Hu Y, Zhang W, Ma J, Wang GF. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis caused by nitrous oxide abuse: A case report. *World J Clin Cases.* 2019;7(23):4057–62.
  163. den Uil SH, Vermeulen EGJ, Metz R, Rijbroek A, de Vries M. Aortic arch thrombus caused by nitrous oxide abuse. *J Vasc Surg Cases Innov Tech.* 2018;4(2):80–2.
  164. Molina MF, Al Saud AA, Al Mulhim AA, Liteplo AS, Shokoohi H. Nitrous oxide inhalant abuse and massive pulmonary embolism in COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2020;38(7):1549.e1-1549.e2.
  165. Bajaj D, Agrawal A, Gupta S, Bajaj S. Recreational Nitrous Oxide Abuse Causing Ischemic Stroke in a Young Patient: A Rare Case Report. *Cureus.* 2018;10(12).
  166. Fang X, Li W, Gao H, Ma Y, Dong X, Zheng D. Skin hyperpigmentation: a rare presenting symptom of nitrous oxide abuse. *Clin Toxicol.* 2020;58(6):476–81.
  167. Dematteis M, Lucie P. 4. Théories neurobiologiques de l’addiction. In: *Traité d’addictologie.* Lavoisier; 2015. p. 1–16.

168. Michel R. 1. Comprendre les addictions: état de l'art. In: *Traité d'addictologie*. Lavoisier; 2016. p. 1–28.
169. Piazza PV, Deroche-Gamonet V. 3. Une théorie générale multi-étape de la transition vers la toxicomanie. In: *Traité d'addictologie*. Lavoisier; 2016. p. 33–55.
170. Karila L, Reynaud M. 7. Facteurs de risque et de vulnérabilité. In: *Traité d'addictologie*. Lavoisier; 2016. p. 43–6.
171. Olds J, Milner P. Positive Reinforcement Produced By Electrical Stimulation of Septal Area and Other Regions of Rat Brain. *J Comp Physiol Psychol*. 1954;47(6):419–27.
172. Di Chiara G, Imperato A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988;85(14):5274–8.
173. Maldonado R. The endogenous opioid system and drug addiction. *Ann Pharm Fr*. 2010;68(1):3–11.
174. Ritz MC, Cone EJ, Kuhar MJ. Cocaine inhibition of ligand binding at dopamine, norepinephrine and serotonin transporters : a structure-activity study. Vol. 46, *Life Sciences*. 1990.
175. Mateo Y, Budygin EA, John CE, Jones SR. Role of serotonin in cocaine effects in mice with reduced dopamine transporter function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(1):372–7.
176. Sora I, Hall FS, Andrews AM, Itokawa M, Li XF, Wei HB, et al. Molecular mechanisms of cocaine reward: Combined dopamine and serotonin transporter knockouts eliminate cocaine place preference. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(9):5300–5.
177. Hamon M. Neurobiological mechanisms of dependence: implication of serotonin. Vol. 186, *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*. Elsevier Masson; 2002. p. 307–17.
178. Zhou FC, Azmitia EC. Effects of 5,7-dihydroxytryptamine lesions of the nucleus accumbens on rat intravenous morphine self-administration. *Pharmacol Biochem Behav*. 1987;26(3):607–12.
179. Carroll ME, Lac ST, Asencio M, Kragh R. Fluoxetine reduces intravenous cocaine self-administration in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 1990;35(1):237–44.
180. Pani PP, Trogu E, Vecchi S, Amato L. Antidepressants for cocaine dependence and problematic cocaine use. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;
181. Müller CP, Homberg JR. The role of serotonin in drug use and addiction. *Behav Brain Res*. 2015;277:146–92.
182. Tzschentke TM, Schmidt WJ. Glutamatergic mechanisms in addiction. Vol. 8, *Molecular Psychiatry*. Nature Publishing Group; 2003. p. 373–82.
183. Pharmacodépendance : mécanismes neurobiologiques. *Médicaments psychotropes :*

Consommations et pharmacodépendances. Paris : Les éditions Inserm; 2012.

184. Wood RW, Grubman J, Weiss B. Nitrous oxide self-administration by the squirrel monkey. *J Pharmacol Exp Ther.* 1977;202(3).
185. Ramsay DS, Watson CH, Leroux BG, Prall CW, Kaiyala KJ. Conditioned place aversion and self-administration of nitrous oxide in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2003;74(3):623–33.
186. Benturquia N, Le Guen S, Canestrelli C, Lagente V, Apiou G, Roques BP, et al. Specific blockade of morphine- and cocaine-induced reinforcing effects in conditioned place preference by nitrous oxide in mice. *Neuroscience.* 2007;149(3):477–86.
187. Goudie AJ, Dickins DW. Nitrous oxide-induced conditioned taste aversions in rats: The role of duration of drug exposure and its relation to the taste aversion-self-administration “paradox.” *Pharmacol Biochem Behav.* 1978;9(5):587–92.
188. Shingu K, Osawa M, Fukuda K, Mori K. Acute tolerance to the analgesic action of nitrous oxide does not develop in rats. *Anesthesiology.* 1985;62(4):502–4.
189. Sakamoto S, Nakao S, Masuzawa M, Inada T, Maze M, Franks NP, et al. The differential effects of nitrous oxide and xenon on extracellular dopamine levels in the rat nucleus accumbens: A microdialysis study. *Anesth Analg.* 2006 Dec;103(6):1459–63.
190. Murakawa M, Adachi T, Nakao SI, Seo N, Shingu K, Mori K. Activation of the cortical and medullary dopaminergic systems by nitrous oxide in rats: A possible neurochemical basis for psychotropic effects and postanesthetic nausea and vomiting. *Anesth Analg.* 1994;78(2):376–81.
191. Koyanagi S, Himukashi S, Mukaida K, Shichino T, Fukuda K. Dopamine D2-Like receptor in the nucleus accumbens is involved in the antinociceptive effect of nitrous oxide. *Anesth Analg.* 2008;106(6):1904–9.
192. Murakawa M, Adachi T, Nakao SI, Seo N, Shingu K, Mori K. Activation of the cortical and medullary dopaminergic systems by nitrous oxide in rats: A possible neurochemical basis for psychotropic effects and postanesthetic nausea and vomiting. *Anesth Analg.* 1994;78(2):376–81.
193. Benturquia N, Le Marec T, Scherrmann J-M, Noble F. Effects of nitrous oxide on dopamine release in the rat nucleus accumbens and expectation of reward. *Neuroscience.* 2008;155(2):341–4.
194. Coppex F. Les circuits du stress [Internet]. 2005. Available from: <http://www.medecine.unige.ch/enseignement/apprentissage/module3/pec/apprentissage/neuroana/stress/stress2.htm>
195. Koob GF, Buck CL, Cohen A, Edwards S, Park PE, Schlosburg JE, et al. Addiction as a stress surfeit disorder. *Neuropharmacology.* 2014;76(PART B):370–82.



196. Baik JH. Stress and the dopaminergic reward system. *Exp Mol Med.* 2020;52(12):1879–90.
197. Sinha R. How does stress increase risk of drug abuse and relapse? *Psychopharmacology (Berl).* 2001;158(4):343–59.
198. Sinha R, Fuse T, Aubin L-R, O'Malley SS. Psychological stress, drug-related cues and cocaine craving. *Psychopharmacology (Berl).* 2000;152:140–8.
199. Fischer GJ, Gilman SC, Blank C. Corticosterone response underlying tolerance to stress induced by a gaseous (nitrous oxide) environment. *Percept Mot Skills.* 1987 Jun;64(3 Pt 1):799–808.
200. Al-Noori S, Cimpan A, Maltzer Z, Kaiyala KJ, Ramsay DS. Plasma corticosterone, epinephrine, and norepinephrine levels increase during administration of nitrous oxide in rats. *Stress.* 2018 May 4;21(3):274–8.
201. Baughman VL, Hoffman WE, Miletich DJ, Albrecht RF. Cerebrovascular and cerebral metabolic effects of N<sub>2</sub>O in unrestrained rats. *Anesthesiology.* 1990 Aug 1;73(2):269–72.
202. Brandt L, Frieling B, Pokar H. Effects of Isoflurane and Nitrous Oxide on Plasma Cortisol and Growth Hormone Levels in Man. Vol. 61, *Anesthesiology.* 1984. p. A257–A257.
203. Gillman M, Katzeff I, Vermaak WJH, Becker P, Susani E. Hormonal Responses to Analgesic Nitrous Oxide in Man. *Horm Metab Res.* 1988 Dec 14;20(12):751–4.
204. Ruprecht J, Dworacek B, Bonke B, Dzoljic MR, Van Eijndhoven JHM, De Vlieger M. Tolerance to Nitrous Oxide in Volunteers. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1985;29(6):635–8.
205. Zacny JP, Cho AM, Coalson DW, Rupani G, Young CJ, Klafta JM, et al. Differential acute tolerance development to effects of nitrous oxide in humans. *Neurosci Lett.* 1996;209:73–6.
206. Blanton A. Nitrous oxide abuse: dentistry's unique addiction. *J Tenn Dent Assoc.* 2006;86(4):30–1.
207. Dohrn CS, Lichtor JL, Coalson DW, Flemming D, Zacny JP. Reinforcing effects of extended inhalation of a low nitrous oxide concentration in humans. *Pharmacol Biochem Behav.* 1993;46(4):927–32.
208. Dohrn CS, Lichtor JL, Coalson DW, Uitvlugt A, de Wit H, Zacny JP. Reinforcing effects of extended inhalation of nitrous oxide in humans. *Drug Alcohol Depend.* 1993;31(3):265–80.
209. Walker DJ, Zacny JP. Within- and between-subject variability in the reinforcing and subjective effects of nitrous oxide in healthy volunteers. *Drug Alcohol Depend.* 2001 Sep 1;64(1):85–96.
210. Walker DJ, Zacny JP. Analysis of the reinforcing and subjective effects of different

- doses of nitrous oxide using a free-choice procedure. *Drug Alcohol Depend.* 2002 Mar 1;66(1):93–103.
211. Cho AM, Coalson DW, Klock PA, Klawns JM, Marks S, Toledano AY, et al. The effects of alcohol history on the reinforcing, subjective and psychomotor effects of nitrous oxide in healthy volunteers. *Drug Alcohol Depend.* 1997;45(1–2):63–70.
212. Pema PJ, Horak HA, Wyatt RH. Myelopathy caused by nitrous oxide toxicity. *Am J Neuroradiol.* 1998;19(5):894–6.
213. Al-Sadawi M, Archie C, Claris H, Jayarangaiah A, I. McFarlane S. Inhaled Nitrous Oxide ‘Whip-Its!’ Causing Subacute Combined Degeneration. *Am J Med Case Reports.* 2019 Jan 7;6(12):237–40.
214. Berger-Vergiat A, Pellereau K, Boucher A. Severe nitrous oxide use disorder: A case-report. *Toxicol Anal Clin.* 2019;31(2):S78.
215. Serman AB, Coyle PK. Subacute Toxic Delirium Following Nitrous Oxide Abuse. *Arch Neurol.* 1983;40(7):446–7.
216. Waclawik AJ, Luzzio CC, Juhasz-Pocsine K, Hamilton V. Myeloneuropathy from nitrous oxide abuse: Unusually high methylmalonic acid and homocysteine levels. *Wis Med J.* 2003;102(4):43–5.
217. Hirvioja J, Joutsa J, Wahlsten P, Korpela J. Recurrent paraparesis and death of a patient with “whippet” abuse. *Oxford Med Case Reports.* 2016;2016(3):41–3.
218. Alt RS, Morrissey RP, Gang MA, Hoffman RS, Schaumburg HH. Severe myeloneuropathy from acute high-dose nitrous oxide (N<sub>2</sub>O) abuse. *J Emerg Med.* 2011;41(4):378–80.
219. Gillman MA. Nitrous oxide, an opioid addictive agent. Review of the evidence. *Am J Med.* 1986;81(1):97–102.
220. LOI n° 2021-695 du 1er juin 2021 tendant à prévenir les usages dangereux du protoxyde d’azote - Légifrance [Internet]. 2021. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043575111>



UNIVERSITÉ  
CAEN  
NORMANDIE

**U.F.R. Santé**

**Faculté des Sciences Pharmaceutiques**

**VU, LE PRESIDENT DU JURY**

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE  
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

## **Titre**

Protoxyde d'azote : usage médical et usage détourné

## **Résumé**

Le protoxyde d'azote, aussi appelé « gaz hilarant », « proto » ou « ballon » est un gaz utilisé couramment en médecine dans les services d'urgence, notamment pour ses propriétés analgésiques, anxiolytiques et anesthésiantes. Ce sont ses propriétés euphorisantes qui sont recherchées lors de son usage détourné. Cet usage, à partir principalement des cartouches pour siphon à chantilly, est en augmentation constante en France et dans le monde depuis plusieurs années. Cet usage récréatif est responsable d'atteintes neurologiques principalement, de par l'interaction de ce gaz avec le métabolisme de la vitamine B12. Des cas d'addiction au protoxyde d'azote sont aussi rapportés par les réseaux d'Addictovigilance en France. Depuis peu, un *craving* lié à la consommation de protoxyde d'azote a aussi été rapporté, ce qui montre que les connaissances sur les conséquences de l'usage détourné du protoxyde d'azote sont en pleines évolutions.

## **TITLE**

Nitrous oxide : medical use and abuse

## **Summary**

Nitrous oxide, also called « laughing gas », « proto » or « balloon », is a gas commonly used in medicine in emergency departments, especially for its analgesic, anxiolytic and anesthetic properties. It is its euphoric properties that are sought for its abuse. This abuse, coming mainly from cartridges for whipped cream dispenser, has been steadily increasing in France and around the world for several years. This recreational use has been leading to neurological damage, mainly due to the interaction of this gas with the metabolism of the vitamin B12. Cases of nitrous oxide addiction have also been reported by the Addictovigilance networks in France. Recently, a craving linked to the consumption of nitrous oxide has also been reported, which shows that knowledge about the consequences of the misuse of nitrous oxide is evolving.

**Mots-clés :** Protoxyde d'azote ; usage détourné ; vitamine B12 ; trouble neurologique ; addiction

Gaëlle DELILLE