

Laura PLASSE¹, Marie GIROT², Quentin VANNOD³, Marjorie MATEOS³,
Romane LOLLIOT¹, Émeline GERNEZ¹, Vincent MASSO¹, Guillaume GRZYCH¹

Atteinte neurologique chez un sujet jeune : un cas typique d'intoxication au gaz hilarant

RÉSUMÉ

Le protoxyde d'azote (N₂O) ou « gaz hilarant » est utilisé en médecine pour ses propriétés anesthésique et analgésique ainsi que dans l'agro-alimentaire et l'industrie en tant que comburant. Son usage est cependant de plus en plus détourné de manière récréative via l'utilisation de cartouches et de bonbonnes. Une toxicité neurologique peut survenir en cas de consommation chronique de N₂O, et entraîner une sclérose combinée de la moelle. Cette toxicité est liée à un déficit fonctionnel en vitamine B12, et peut être mise en évidence biologiquement par des marqueurs métaboliques.

Nous rapportons ici le cas d'une femme jeune consommatrice chronique de protoxyde de N₂O avec des troubles neurologiques combinés à une altération des marqueurs métaboliques.

MOTS-CLÉS

Protoxyde d'azote - Homocystéine - Cobalamines - Acide méthylmalonique - Myélopathie / neuropathie

Neurological damage in a young subject: a typical case of laughing gas intoxication

SUMMARY

Nitrous oxide (N₂O) or « laughing gas » is used in medicine for its anesthetic and analgesic properties as well as in food processing and industry as an oxidize. However, its use as recreational is increasingly by the use of cartridges and cylinders. Neurological toxicity can occur in case of chronic consumption of N₂O, leading to subacute degeneration of the spinal cord. This toxicity is related to a vitamin B12 functional deficiency and can be demonstrated biologically by metabolic markers. We report the case of a young woman consuming N₂O with neurological disorders combined with an alteration of the metabolic markers.

KEYWORDS

Nitrous oxide – homocysteine – cobalamin – methylmalonic acid – myelopathy / neuropathy

¹ CHU de Lille, Service Hormonologie Métabolisme Nutrition Oncologie, 59000, Lille, France

² CHU Lille, Service des Urgences adultes, F-59000, Lille, France

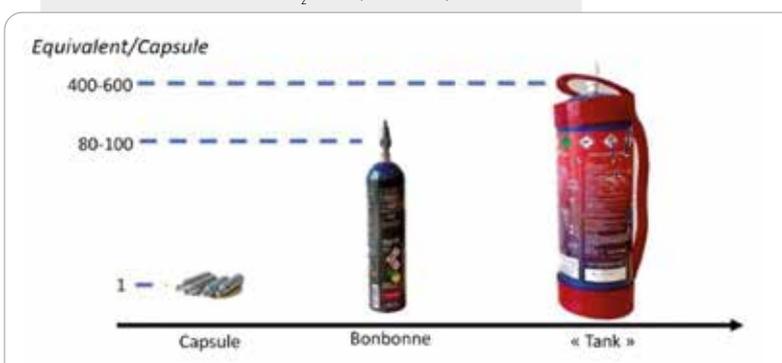
³ CHU de Lille, Service de Neuroradiologie, 59000, Lille, France.

I - INTRODUCTION

De plus en plus de cas de sujets développant des troubles neurologiques sont rapportés dans le contexte hospitalier. Une étiologie de prévalence croissante à rechercher est l'usage détourné de protoxyde d'azote (N₂O) par le patient : aussi appelé

Figure 1

Formes de consommation de N₂O en équivalent capsule/unité (8)



« gaz hilarant », ce gaz est utilisé en médecine pour ses propriétés anesthésique et analgésique ainsi que dans l'agro-alimentaire et l'industrie en tant que comburant. Son usage est cependant de plus en plus détourné de manière récréative via l'utilisation de cartouches et de bonbonnes (Figure 1).

Or, l'inhalation chronique de N₂O peut engendrer une toxicité neurologique en lien avec un déficit fonctionnel en vitamine B12. Biologiquement, des altérations plasmatiques des marqueurs de ce déficit fonctionnel peuvent être retrouvées (1). Nous rapportons ici le cas d'une patiente jeune présentant des signes neurologiques typiques d'une toxicité chronique au N₂O et pour laquelle une perturbation des marqueurs biologiques du déficit fonctionnel en vitamine B12 a été mise en évidence.

II - PATIENT ET OBSERVATION

Il s'agit d'une patiente âgée de 26 ans consommatrice de N₂O depuis 5 ans. Initialement cette consommation avait lieu dans un contexte festif mais a évolué en consommation quotidienne de 10 bonbonnes. La patiente rapporte l'apparition, depuis 3-4 semaines, d'une discrète paresthésie aux membres inférieurs. Celle-ci s'est aggravée avec une diffusion aux quatre membres et l'apparition

Figure 2

A : Séquence sagittale T2 spin echo sur la moelle cervicale retrouvant un hypersignal cordonal postérieur étendu de C1 à C4-C5.

B : Séquence axiale T2 spin echo centrée à hauteur de C2.



de troubles de la marche. Devant la persistance des symptômes malgré l'arrêt de la consommation de N_2O 15 jours auparavant, la patiente se présente aux urgences du Centre Hospitalier Universitaire de Lille.

Un examen clinique est réalisé, mettant en évidence une hypopallesthésie modérée et une hypoesthésie au niveau des quatre membres, majorées au niveau des membres inférieurs. Les réflexes ostéotendineux sont légèrement diminués aux membres inférieurs mais normaux aux membres supérieurs. Il n'y a pas de signe de Babinski, ni de signe de Hoffman. Au niveau de la marche, la patiente présente une démarche spastique mais aucun déficit moteur n'est retrouvé. L'IRM médullaire retrouve un hypersignal T2 des cordons postérieurs de la moelle étendu de C1 à C4-C5, dont l'aspect est compatible avec une sclérose combinée de la moelle (2) (Figure 2).

Le bilan biologique met en évidence une hyperhomocystéinémie majeure à $100 \mu\text{mol/L}$ (VN : $< 14 \mu\text{mol/L}$) ainsi qu'une élévation importante de l'acide méthylmalonique (MMA) plasmatique à $2,21 \mu\text{mol/L}$ (VN : $< 0,4 \mu\text{M}$), suggérant une atteinte des voies métaboliques impliquant la vitamine B12. Un dosage vitaminique a été réalisé, montrant une vitamine B12 sérique diminuée à 92 pmol/L (VN : $148-738 \text{ pmol/mL}$). Les taux de vitamine B6 et B9 sont dans les valeurs physiologiques normales. La numération formule sanguine, le ionogramme, ainsi que les bilans rénal, hépatique et thyroïdien sont normaux.

Le diagnostic de neuropathie et de sclérose combinée de la moelle, conséquence d'une intoxication au N_2O , est alors évoqué.

La nécessité de l'arrêt immédiat du N_2O a été expliquée à la patiente. Un traitement par vitamine B12 est instauré.

III - DISCUSSION

Le N_2O est de plus en plus détourné à des fins récréatives par inhalation de capsule à usage culinaire ; et depuis quelques années de bonbonnes et de « tank » (Figure 1) responsables d'une consommation de plus en plus massive. Le nombre d'intoxications est ainsi en augmentation depuis la fin des années 2010 (3). La toxicité du N_2O résulte de sa capacité à oxyder l'ion cobalt de la vitamine B12 (ou cobalamine), la rendant ainsi inactive. La vitamine B12 ne pouvant alors plus apporter de groupement méthyl à la méthionine synthase, la méthylation de l'homocystéine en méthionine n'a donc plus lieu (4,5). La méthionine étant un composant essentiel à la synthèse des gaines de myéline, sa diminution pourrait donc conduire à une démyélinisation et être responsable de troubles neurologiques. La toxicité neurologique se manifeste notamment par une sclérose combinée de la moelle, caractérisée par une dégénérescence des cordons postérieurs et latéraux de la moelle. Cliniquement, elle se manifeste par des déficits sensoriels, une paresthésie, une faiblesse, une ataxie proprioceptive et des troubles de la marche (2). Devant l'apparition rapide de tels symptômes chez un sujet jeune sans antécédent, la consommation de protoxyde d'azote doit être recherchée.

Au niveau biologique, il est à ce jour impossible de doser le N₂O en routine, du fait de sa demi-vie très courte. La carence en vitamine B12 est quant à elle inconstante puisque le N₂O cause en premier lieu un déficit fonctionnel. De plus, l'automédication en vitamine B12 est fréquente chez les patients consommateurs de N₂O et entraîne une augmentation des taux sériques de vitamine B12. Ainsi, un déficit quantitatif en vitamine B12 n'est retrouvé que dans 50% des cas (6). Le déficit fonctionnel en vitamine B12 induit par le N₂O conduit cependant à une élévation quasi constante et rapide de l'homocystéine plasmatique, faisant de celle-ci un marqueur sensible de la consommation récente de N₂O. Néanmoins, ce marqueur manque de spécificité. En effet, il augmente également en cas de déficit plasmatique en vitamine B6 et B9 ou de certaines pathologies métaboliques. L'acide méthylmalonique (MMA) plasmatique est un marqueur augmentant lors d'un déficit en vitamine B12. Indépendant des vitamines B6 et B9, il est plus spécifique du déficit en vitamine B12 que l'homocystéine. Cependant, son augmentation n'est pas constante, le MMA plasmatique manque donc de sensibilité. L'augmentation du MMA plasmatique est corrélée à la gravité clinique, faisant du MMA plasmatique un marqueur de sévérité clinique de l'intoxication au N₂O (6). Aussi, il a été relaté qu'aucun de ces marqueurs n'est corrélé avec la quantité de N₂O consommée par le patient (6). La prise en charge thérapeutique débute par un arrêt immédiat et définitif de la consommation du N₂O par le patient. Une supplémentation en vitamine B12, par voie orale en première intention, est à débiter. Des séances de rééducation fonctionnelles (kinésithérapie) peuvent également être instaurées en fonction de la sévérité des troubles de la marche et de l'équilibre (7). Concernant l'évolution clinique

des patients, la récupération est variable et des séquelles peuvent subsister.

IV - CONCLUSION

Avec l'augmentation de l'usage détourné du N₂O, de plus en plus de cas de toxicité neurologique sont décrits. L'homocystéine plasmatique est un marqueur de consommation récente de N₂O tandis que l'acide méthylmalonique plasmatique est un marqueur de gravité clinique de l'intoxication au N₂O. Notre observation souligne l'intérêt de rechercher une consommation de N₂O chez un patient jeune présentant des troubles neurologiques sans antécédents, afin de pouvoir proposer une prise en charge adaptée au patient. ■

DÉMARCHES ET INFORMATIONS

Depuis 2021, un réseau de soins a été mis en place au CHU de Lille et est maintenant étendu à l'ensemble du territoire national pour mieux conseiller et orienter les équipes soignantes sur la prise en charge des patients intoxiqués au N₂O. Des recommandations sont en cours de rédaction au niveau français mais aussi européen sous l'égide de la fédération européenne des laboratoires (EFLM). Cependant de nouveaux marqueurs sont à rechercher afin de pouvoir attester de façon plus spécifique la consommation de N₂O. Pour plus d'informations : protoxyde@chu-lille.fr.

DÉCLARATION DE LIENS D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

RÉFÉRENCES

- (1) DEHEUL S, TARD C, DOUILLARD C, JONCQUEL CHEVALIER CURT M, AZZOUZ R, GAUTIER S *et al.*, Usage récréatif du protoxyde d'azote : méfaits et mise en garde, *La Presse Médicale Formation*, 2021; 2(6):567-573
- (2) QUDSIYA Z, DE JESUS O, Subacute Combined Degeneration of the Spinal Cord, In: StatPearls [Internet], Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cité 20 avr 2023], Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559316/>
- (3) Recreational use of nitrous oxide — a growing concern for Europe | [www.emcdda.europa.eu](https://www.emcdda.europa.eu/publications/rapid-communication/recreational-use-nitrous-oxide-growing-concern-europe_en) [Internet], [cité 20 avr 2023], Disponible sur: https://www.emcdda.europa.eu/publications/rapid-communication/recreational-use-nitrous-oxide-growing-concern-europe_en
- (4) KONDO H, OSBORNE ML, KOLHOUSE JF, BINDER MJ, PODELL ER, UTLEY CS *et al.*, Nitrous oxide has multiple deleterious effects on cobalamin metabolism and causes decreases in activities of both mammalian cobalamin-dependent enzymes in rats, *J Clin Invest*, 1981; 67(5):1270-1283
- (5) GERNEZ E, DEHEUL S, TARD C, JONCQUEL M, DOUILLARD C, GRZYCH G, Plasma Methionine and Clinical Severity in Nitrous Oxide Consumption, *Toxics*, 2022; 11(1):12
- (6) GRZYCH G, DEHEUL S, GERNEZ E, DAVION JB, DOBBELAERE D, CARTON L *et al.*, Comparison of biomarker for diagnosis of nitrous oxide abuse: challenge of cobalamin metabolic parameters, a retrospective study, *J Neurol*, 2023; 270(4):2237-2245
- (7) GERNEZ E, BENNIS A, DIESNIS R, NIGUET JP, GRZYCH G, Awareness of health care related to nitrous oxide abuse for diagnosis, treatment and follow-up, *Ir J Med Sci*, 2023
- (8) GERNEZ E, DEHEUL S, JONCQUEL M, TARD C, DOUILLARD C, GRZYCH G, Intoxication au protoxyde d'azote : des consommations en augmentation aux conséquences lourdes, *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 2023; 81(3):579-582