

Protoxyde d'azote : épidémiologie, impact sur la santé et réduction des risques et des dommages

Hervé Martini, Bernard Basset, Mickael Naassila

Introduction

Le protoxyde d'azote (N₂O) est un gaz incolore non inflammable à l'odeur légèrement douceâtre. Il est depuis très longtemps largement utilisé en médecine pour ces propriétés analgésiques, anesthésiques et anxiolytiques. Le N₂O mélangé à 30% d'oxygène est notamment utilisé lors de soins chirurgicaux de courte durée en dentisterie ou en chirurgie pédiatrique. Dans certains cas il a été proposé en alternative à une anesthésie épidurale lors des accouchements même si l'efficacité serait moindre(1).

En France, il est inscrit sur la liste 1 des substances vénéneuses. Lorsqu'il s'agit du MEOPA, mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote, la prescription est médicale et réservée à un usage professionnel. Les spécialités concernées sont ANTASOL, ENTONOX, KALINOX et OXYNOX) leur administration doit être mentionnée dans le dossier médical du patient¹. Ces spécialités sont inscrites sur la liste des produits stupéfiants.

De manière anecdotique, l'utilisation de N₂O a été proposée dans le traitement des dépressions résistantes, du sevrage d'alcool ou des douleurs chroniques(2–4).

Outre son usage en médecine, il est utilisé dans le monde de l'automobile (apport supplémentaire en oxygène) et dans l'industrie agroalimentaire pour ses propriétés bactériostatique. Depuis plusieurs années, il est devenu un produit de consommation courante en cuisine sous la forme de petite cartouche (8g en moyenne) insérée dans un siphon à chantilly.

Les propriétés « hilarantes » du N₂O l'ont rendu très populaire en Grande Bretagne au cours de l'ère victorienne au cours de « *laughing gas party* ». Depuis une vingtaine d'années, la consommation dans un cadre festif c'est largement répandu à la faveur du développement des clubs et des festivals, touchant ainsi un public plus jeune étudiant ou lycéen. Néanmoins, dès le début des XIX^{ème} siècles Humphrey Davy rapportait des cas de mésusage et au milieu des années 50 était souligné les risques d'aplasie médullaire lors d'un usage prolongé chez de patients traités pour le tétanos(5,6).

LES PRODUITS CHIMIQUES VOLATILES

Les produits chimiques volatiles rassemblent des produits de nature pharmacologique variés. De manière générale ils se caractérisent par leur faible coût, leur utilisation dans des domaines variés leur grande disponibilité et leur effet euphorisant rapide. Schématiquement, nous pouvons distinguer trois grandes catégories : les hydrocarbures

¹ <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Melange-equimolaire-d-oxygene-et-de-protoxyde-d-azote-MEOPA-ANTASOL-R-ENTONOX-R-KALINOX-R-OXYNOX-R-Rappel-sur-le-bon-usage-et-la-securite-d-emploi-Lettre-aux-professionnels-de-sante> . consulté le 1 juin 2020

(aromatiques, aliphatiques et halogénés), le protoxyde d'azote et les nitrites d'alkyle volatile.

Tableau 1 les produits volatiles. D'après Baydala L, 2010(7).

Catégorie	Exemples	Produits chimiques	Autres termes
Hydrocarbures aliphatiques, aromatiques et halogénés	Fixatif pour cheveux, déodorant Carburant Décapants et dissolvants, colles, liquides correcteurs Vernis, laques, résines, diluants Produits de nettoyage à sec, solvant dégraissage Nettoyeurs en aérosol pour ordinateurs ou produits électroniques Aérosols de cuisson à l'huile végétale Anesthésiques médicaux	Butane, propane, fluorocarbones Essence, propane, benzène, butane Trichloroéthane, trichloroéthylène, toluène, hexane, acétone, chlorure de méthylène, acétate d'éthyle Benzène, xylène Trichloroéthane, tétrachloroéthylène, xylène Méthoxyméthane, hydrofluorocarbones, hydrocarbures Hydrocarbures Oxyde de diéthyle, halothane, enflurane, chlorure d'éthyle	Colle, essence, air blast
Nitrites d'alkyle volatils	« Parfums d'ambiance », nettoyeurs de tête de magnétoscope, produits synthétisés	Nitrites de pentyle, nitrites de butyle, nitrite de cyclohexyle, nitrite de propyl, autres nitrites	Pears, boppers, snappers, poppers, rush bolt, quicksilver, aroma of men, hardware, locker room, thrust
Protoxyde d'azote	Crème fouettée en aérosol, bonbonnes d'hélium pour ballons, anesthésiques	Protoxyde d'azote	Gaz hilarant, shoot the breeze, whippets, buzz bomb

Eléments de toxicologie²

Absorption. Le N₂O pénètre principalement par inhalation. Il est rapidement absorbé: le taux d'absorption dans les 2 premières minutes est d'environ 1 L/min pour une concentration de 80 %.

Distribution. Le protoxyde d'azote est distribué dans tous les tissus et particulièrement les tissus richement vascularisés dont le cerveau, le cœur, les reins, et les glandes endocrines.

² Protoxyde d'azote. In : Répertoire Toxicologique. CNESST, 2001. <https://www.csst.qc.ca>

Institut national de recherche et de sécurité, Fiche toxicologique no 267 : Protoxyde d'azote. Cahiers de notes documentaires. Paris : INRS. (2007). <http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox.html>
http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_267

Le coefficient de partage tissu / sang est de 0,8 pour le foie, 0,9 pour les reins, 1,1 pour le cerveau, 1,1 pour le coeur, 1,2 pour les muscles et 2,3 pour les tissus adipeux.

L'équilibre sanguin est atteint environ 15 minutes après une exposition à une concentration de 70 % de protoxyde d'azote. Le N₂O franchit la barrière placentaire et apparaît chez le fœtus après 6 minutes avec un rapport de concentrations sanguines mère/fœtus de 0,6.

Métabolisme. Le protoxyde d'azote n'est pratiquement pas métabolisé au niveau du foie puisque le foie extrait au plus 0,03% de ce que le débit sanguin hépatique lui apporte.

Excrétion. Très volatile, le protoxyde d'azote est rapidement éliminé par les poumons, sous forme inchangée ; de faibles quantités passent dans les urines ou diffusent à travers la peau. L'élimination cutanée ne compte que pour 6 à 7 % de la quantité quittant les alvéoles. Seize heures après la fin de l'exposition, il est complètement éliminé du sang.

Dose létale 50 et concentration létale 50. CL 50 Souris :> 500 000 ppm pour 4 heures.

Passage dans le lait maternel. Il n'y a aucune donnée concernant l'excrétion ou la détection dans le lait.

Modalité d'usage et effets recherches

Mode de consommation - Utilisation

Pour "sniffer" ou "renifler" un produit volatile, il faut procéder à l'inhalation directe des vapeurs ou user d'un sac plastique ou de papier. Parfois, le consommateur va imbiber un linge de produit qu'il place sur le visage et dans certains cas vaporiser directement l'aérosol dans la bouche ou le nez.

La plus forte concentration de produit est obtenu par l'usage de sac, d'un ballon ou encore d'un linge imprégné ce qui en font les méthodes les plus utilisées.

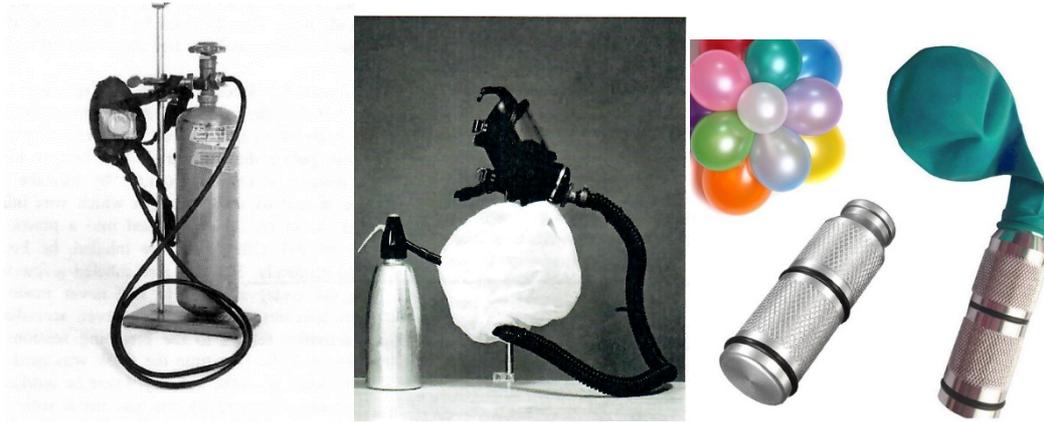
Le protoxyde d'azote est transféré des cartouches vers un autre contenant permettant l'inhalation. Deux types de dispositifs permettent cette manipulation :

Le siphon à chantilly (pour lequel la cartouche est normalement prévue) : la cartouche est vissée dans le compartiment adéquat et vidée dans le siphon vide. Le gaz contenu dans le siphon est ensuite généralement transféré dans un ballon de baudruche pour être inhalé ;

Le cracker : c'est un dispositif cylindrique, en deux parties, au sein duquel on insère la cartouche. A l'extrémité percée on fixe un ballon de baudruche. Lors du vissage des deux moitiés du cracker, la cartouche est percée, le gaz s'échappe par les trous vers le ballon de baudruche.

Souvent il faut procéder à plusieurs inhalations profondes pour obtenir les effets recherchés(8).

Dans de rare cas, les usagers ont fabriqué des systèmes artisanaux permettant d'augmenter de manière considérable le volume à inhaler en connectant soit directement le masque à une bonbonne de N₂O ou sur un sac en plastique augmentant ainsi le volume disponible à 9000 mL(9).



D'après (9) et "Cracker " <https://www.wish.com>

Le protoxyde d'azote sous la forme de cartouche demeure très accessible. Le "cracker" (tube à visser servant à percer les capsules) s'achète pour environ 5 à 10 euros, la plupart du temps sur internet. Les capsules achetées en grande surface reviennent quant à elles à moins d'un euro l'unité : 50 centimes d'euros en magasin et 20 à 30 centimes d'euros sur internet³.

Effets recherchés.

L'absorption pulmonaire est rapide et du fait du caractère lipophile de substances le système nerveux central est rapidement touché. Les effets surviennent rapidement pour culminer après une vingtaine de secondes et rapidement disparaître (moins de trois minutes).

Les effets attendus généralement rapportés sont ceux similaires à ceux rencontrés dans le cadre d'une anesthésie eu N₂O. Le consommateur recherche dans la prise les effets stimulants, euphorisants et désinhibiteurs. Ces sensations sont suivies dans un délai plus ou moins rapide (quelques secondes à quelques minutes) d'effets déplaisants.

Les effets attendus ne semblent pas être différents selon le sexe. Le tableau 2 résume les principaux effets attendus et non attendus à court terme.

³ Gerome C, Cadet-Tairou A, Gandilhon M, Milhet M, Detrez V, Martinez M. Usagers, marchés et substances : évolution récentes (2018-2019). OFDT. [Tendances](https://www.tendances.ofdt.fr/), n°136 - Décembre 2019 https://bdoc.ofdt.fr/index.php?lvl=bulletin_display&id=9670#docnum

Tableau 2 Effets attendus et effets non attendus. D'après (10,11),⁴

Effets attendus	Effets indésirables/non attendus
Euphorie	Sensation vertigineuse
Hilarité	Nausée et vomissement
Fous rires	Désorientation temporo spatiale
État onirique	Diarrhée
Distorsions auditives	Crampes intestinales
Distorsions visuelles et hallucinations	Somnolence
Voix grave	Baisse de la vigilance (jusque 30min après la prise)
Effet empathogène	Acouphènes
Diminution de l'anxiété	Céphalées
Diminution de la douleur	Trouble de la marche et de la coordination
	Faiblesse musculaire
	Empâtement de la parole
	Brûlures par le froid du gaz libéré directement depuis la cartouche

Toxicité

Fertilité et développement. Les études réalisées l'ont été dans le cadre du suivi des professionnels exposés au N₂O dans leur pratique quotidienne (assistante dentaire ou sage-femme par exemple). A ce jour aucune étude n'a été réalisée auprès de consommateurs ayant une consommation occasionnelle et/ou récréative.

Une première étude rétrospective déjà ancienne auprès de 7000 femmes assistantes dentaires en âge de procréer et exposées au N₂O. Au total 60 assistantes étaient exposées au protoxyde d'azote sans système d'évacuation, 121 avec système d'évacuation et 203 n'étaient pas exposées(12). Après ajustement sur l'âge, les antécédents gynécologique et un tabagisme, une exposition au protoxyde d'azote déclarée supérieure à 5 h/semaine sans système de captage était associée à une diminution significative de la fertilité (évaluée par le nombre de cycles sans contraception nécessaire à l'obtention d'une grossesse : taux de 0,41 [0,23-0,74 p=0,003]). Aucune relation n'a été mise en évidence pour une durée d'exposition inférieure à 5 h/semaine ou lorsqu'un système d'évacuation était présent (le type de système n'était pas précisé). Plusieurs biais sont à noter rendant délicate l'interprétation: faible effectif, biais de sélection et biais de réponse.

Un seconde étude Suédoise réalisée auprès de 3985 sages-femmes objectivait également une baisse significative (0,63; 95 % CI : 0,43-0,94) du taux de fertilité chez 4,2% des sages-femmes enceintes ayant réalisé plus de 30 accouchements par mois avec utilisation de N₂O(13).

Chez l'animal, il a été constaté chez la rate mais pas la souris une baisse de la fertilité, une perturbation des cycles ovulatoires et des anomalies du développement(14,15).

De nombreux travaux suggèrent une augmentation du risque d'avortement spontanée parmi les personnels exposés (infirmières, sages femmes, assistantes dentaires) au protoxyde d'azote(12,16–19). Même si dans de nombreux cas la significativité, l'exposition au N₂O, les facteurs confondants (stress, station debout prolongée, autres toxiques...), il existe de signaux forts à prendre en considération lors d'une exposition prolongée au protoxyde d'azote.

⁴ Le dico des drogues -Protoxyde d'azote. Drogues Info Service. <http://www.drogues-info-service.fr/Tout-savoir-sur-les-drogues/Le-dico-des-drogues/Protoxyde-d-azote#.XaXE3WY6> cs. Consulté le 1 juin 2020.

Effets cancérogènes et mutagènes. Chez l'humain, il n'a pas été observé d'augmentation de l'incidence des cancers chez des assistantes dentaires américaines exposées au protoxyde d'azote (concentrations non rapportées, 1-8 heures/semaine)⁵. Il en est de même chez l'animal même si les durées d'exposition étaient trop courtes et les concentrations trop basses(20). Aucune étude ne permet d'affirmer le rôle du protoxyde d'azote dans l'apparition d'effets génotoxiques. Enfin, le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) considère que l'exposition aux anesthésiques volatiles est inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'homme⁶.

Un peu d'histoire

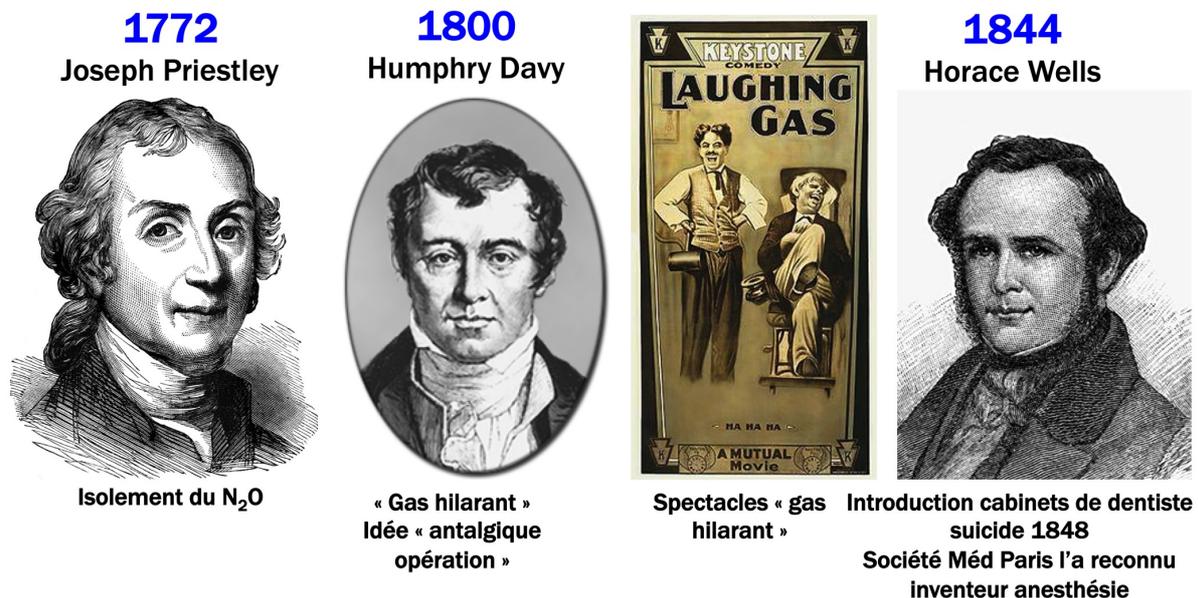
Le protoxyde d'azote (N₂O) et ses propriétés psychotropes sont connus depuis plus de deux siècles (pour revue (4)). C'est Joseph Priestley, un chimiste anglais, qui l'a isolé, synthétisé et rapporté sa découverte en 1772, puis Humphry Davy qui a étudié la chimie de ce gaz et ses propriétés psychotrope pendant les dernières années du 18^{ème} siècle (voir Figure 1). Certaines voies se sont élevées pour avertir sur la toxicité et dangerosité de ce gaz. En 1799, Davy publie ses observations après avoir testé lui-même du gaz pur ou dilué dans l'oxygène ou l'air. Il décrit le premier les propriétés analgésiques et surtout les propriétés psychotropes du protoxyde d'azote, à savoir l'anxiolyse, euphorie et une intoxication associée à une distorsion du temps, des sensations et de l'espace. Il le fit tester à de nombreuses personnes qui rapportaient les effets plaisants et hilarants et Davy propose alors de l'appeler « gaz hilarant ». Dans un livre publié en 1800, il indique le potentiel intérêt d'utiliser le protoxyde d'azote en médecine, pour soulager les maux de tête et de dent et propose à la fin de l'ouvrage de l'utiliser pour traiter la douleur notamment pendant les opérations chirurgicales. C'est une des premières évocations d'une utilisation comme analgésique. Il s'interroge également sur la consommation compulsive du gaz car il note alors que certaines personnes expérimentent un tel plaisir à l'inhaler qu'ils se jettent sur le reste du protoxyde d'azote que les autres ont respiré. C'est entre 1820 et 1830 que le protoxyde d'azote se démocratise au Royaume Uni avec son usage dans les soirées privées et spectacles où il déclenche l'hilarité des acteurs et du public. Il aurait aussi utilisé à Paris dès 1820 pour soulager la douleur suite à l'extraction de dent. Son usage se répand aussi un peu aux Etats-Unis, notamment par les étudiants et dans des spectacles à partir de 1930. C'est Horace Wells, un chirurgien dentaire qui le premier introduit en 1944 le protoxyde d'azote comme analgésique dans sa pratique après avoir assisté à un spectacle organisé par Gardner Quincy Colton au Connecticut. Le 10 décembre 1844, Wells remarque qu'un participant au spectacle qui avait inhalé le gaz et s'étant ensuite blessé à la jambe semblait n'éprouver aucune douleur. C'est alors que Wells décida lui-même d'inhaler le gaz avant de subir une extraction de dent et constata les propriétés anesthésiques et l'absence de douleur. Il publia ses constatations en janvier 1845. Voulant démontrer sa découverte

⁵ *Institut national de recherche et de sécurité, Fiche toxicologique no 267 : Protoxyde d'azote. Cahiers de notes documentaires. Paris : INRS. (2007). <http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox.html> http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_267*

⁶ *IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks of Chemical to Man, Cadmium, nickel, some epoxides, miscellaneous industrial chemicals and general considerations on volatile anaesthetics. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks of chemical to man, Vol. 11. Lyon : International Agency for Research on Cancer. (1976). <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono11.pdf> <http://www.iarc.fr>*

devant des étudiants et des médecins il utilisa le protoxyde d'azote pendant une intervention qui malheureusement ne fut pas concluante et convaincante, sûrement pour avoir arrêté l'inhalation trop tôt. Il fut la risée de certains spectateurs. Après cette mauvaise expérience Wells qui voulait être reconnu pour sa découverte de l'anesthésie tomba malade et mit fin à sa vie en 1848 en inhalant du chloroforme et se sectionnant l'artère fémorale. Malheureusement, il n'était pas au courant que quelques semaines avant la Société de médecine de Paris l'avait reconnu officiellement comme découvreur de l'anesthésie et fait membre honoraire. A partir des années 60, le protoxyde d'azote était utilisé largement aux Etats-Unis et au Royaume uni dans les cabinets dentaires et aussi popularisé comme anxiolytique et analgésique. A partir de 1890-1895 son utilisation prolongée est alors décrite toujours pour les extractions de dents et grâce à un masque nasal. Son utilisation non-médicale a aussi été poursuivie dans le même temps et à partir de 1920 son usage se généralise pendant les accouchements aux Etats-unis. C'est aussi Humphry Davy qui rapporta l'amélioration des symptômes de sevrage alcoolique qu'il expérimenta lui-même. Si le protoxyde d'azote a longtemps été considéré comme un gaz sans danger, cela change en avril 1956 ou une publication du The Lancet rapporte des cas d'anémie mégaloblastique après usage prolongé du gaz. Deux décès sont aussi rapportés chez des patients traités plusieurs jours pour infection tétanique, C'est en 1968 que le lien est fait entre l'anémie mégaloblastique et la carence en vitamine B12. Dix ans plus tard, de nombreux événements sont déclarés chez le personnel d'anesthésie comme des fausses couches, irritabilité, maux de tête, fatigue et malformations. Des publications commencent à paraître sur des myélopathies et neuropathies dues à l'usage du protoxyde d'azote. En 1978, des problèmes neurologiques sont clairement rapportés avec une dégénérescence de la moelle épinière.

Figure 1. Historique de la découverte et des effets du protoxyde d'azote.



Epidémiologie

De nombreuses études ont tenté d'appréhender l'engouement pour l'usage récréatif du protoxyde d'azote, elles diffèrent par la population interrogée et les modalités de recueil. Jusque récemment l'usage de protoxyde d'azote à visée récréative était considéré comme négligeable et souvent l'apanage de populations spécifiques: clubber, population adolescente ou dans certaine profession du soin (dentistes et anesthésistes). Chez ses

derniers l'addiction au protoxyde d'azote a été évoquée dès les années 80 et estimé entre 1% et 15% (21,22).

Ainsi parmi les adeptes des boîtes de nuit d'Amsterdam en 2017 70.9% des répondants avaient déjà expérimenté du N₂O d'après l'enquête menée annuellement par le dispositif ANTENNE ANSTERDAM. Cette pratique était plus fréquente chez les 18-20 ans par rapport aux plus âgés⁷.

En 2014, une étude internationale (Global Drug Survey) visant à suivre l'usage dans plusieurs pays des "substances récréatives" confirmait également la part croissante du N₂O dans les produits consommés en particulier aux Etats Unis et au Royaume-Uni (prévalence vie entière respectivement 38.6% et 29%)⁸. Au Royaume-Uni le N₂O était cité parmi les 10 produits les plus consommés (8^{ème} rang). Toujours en Grande Bretagne dans cette même étude les auteurs notaient une progression en 2017 chez les plus jeunes âgés de 16 à 24 ans, 8,8% admettaient consommer du N₂O contre 6,1% en 2013 (23).

tableau 3 Global Drug Survey

Pays	Nombre de sujet inclus	Prévalence en %		
		Année entière	12 dernier mois	30 derniers jours
Ensemble	74864	18.8	6.5	2.2
Royaume-Uni	7174	38.6	20.5	7.7
USA	6423	29.4	8.2	2.9
Nouvelle Zélande	5614	26.6	3.3	1.0
Australie	5789	22.9	4.9	2.0
Suisse	4972	13.4	3.6	1.0
Allemagne	22232	11.2	3.5	0.9

En France, comme ailleurs, il est décrit des usages croissants du protoxyde d'azote depuis les années 2000 au départ assez marginaux (festival alternatif, rave party) puis au cours de la seconde décennie se généralisant aux fêtes étudiantes. L'association avec le cannabis et l'alcool y est fréquente^{9,10}.

Le Baromètre Santé de 2014 suggère une plus forte consommation des produits inhalés (hors poppers) chez les plus jeunes versus en population générale. Chez les jeunes de 17 ans, les niveaux d'expérimentation de produits à inhaler (en 2017 sont plus importants (3,1 %

⁷ Nabben T, Benschop A, Korf DJ. ANTENNE 2017, Trends in alcohol, tabak en drugs bij jonge Amsterdammers. <http://www.bonger.nl/PDF/Antenne%20Amsterdam%202017.pdf>

⁸ <https://www.globaldrugsurvey.com/about-us/methods-and-limitations/>

⁹ Gérome C., GHB/GBL, poppers et protoxyde d'azote. In : Drogues et addictions, données essentielles, Paris, OFDT, 2019, p. 132-135

¹⁰ Gerome C, Cadet-Tairou A, Gandilhon M, Milhet M, Detrez V, Martinez M. Usagers, marchés et substances : évolution récentes (2018-2019). OFDT. *Tendances*, n°136 - Décembre 2019 https://bdoc.ofdt.fr/index.php?lvl=bulletin_display&id=9670#docnum

parmi les filles comme parmi les garçons) que dans la population adulte. Néanmoins, une baisse était notée pour les filles (5,6%) comme pour les garçons (5,4%) par rapport à 2011. Ceci est à interpréter avec prudence puisque le terme 'produit inhalé' regroupait plusieurs catégories dont le protoxyde d'azote¹¹.

Plus récemment une enquête du centre d'addictovigilance (CEIP-A) de Paris a montré une consommation plus élevée de poppers et de protoxyde d'azote parmi une population étudiante. La prévalence d'usage était plus importante que celle constatée dans le Baromètre Santé de 2014.

L'étude COSYS (French Study on **CO**gnitive Enhancement and Consumption of Psychoactive **S**ubstances Among **Y**outh **S**tudents) a été menée en 2017 et 2018 auprès respectivement de 46203 et 31985 étudiants. Il est rapporté une augmentation significative entre 2017 et 2018 des consommateurs. (tableau 4)

tableau 4 Prévalence d'usage d'après l'étude COSYS

	2017		2018	
	Homme	Femme	Homme	Femme
Prévalence d'usage actuel (en %)	5.8	2.8	6.2	3

Dans cette même étude parmi les consommateurs 1% se décrivait comme dépendant au produit, une envie irrésistible était constatée dans 4.3% enfin un syndrome de sevrage était signalé par 1.7%. L'âge médian des consommateurs était de 21 ans avec un profil de polyconsommation (cannabis, ecstasy/MDMA et cocaïne).

Le CEIP-A de Bordeaux a exploité des données provenant de la cohorte i-share entre 2015 et 2017¹². Cette étude auprès de 10000 étudiants soulignait la forte consommation de N₂O chez les jeunes. Le protoxyde d'azote était la deuxième substance la plus consommée après le cannabis : 24,1 % en ont consommé au cours de leur vie ; 13,5 % sont des consommateurs actuels.

Le profil type du consommateur est jeune (adolescent et jeunes adultes) de sexe masculin sans antécédent psychiatrique ni passé de consommation de drogue et socialement intégré(24). Néanmoins, Il convient d'être prudent tant les résultats sont souvent parcellaires.

Le prix, la disponibilité et la diffusion sur les réseaux sociaux de sessions de consommations ont sans doute contribué à créer un effet de mode favorisant l'usage(25). Cet usage est d'ailleurs pour beaucoup de jeunes banalisés tant il existe une différence entre les possibles complications de l'usage de N₂O et la perception qu'en ont les consommateurs.

Effets cérébraux et moléculaires du protoxyde d'azote

L'inhalation de protoxyde d'azote 30-50% (dans l'air enrichi en oxygène 40%) a un effet vasodilatateur cérébral chez l'Homme reflété par une augmentation de la perfusion cérébrale (26). Une étude de tomographie par émission de positons (TEP) a montré chez

¹¹ Beck F., Richard J.-B., Guignard R., Le Nézet O. et Spilka S., *Les niveaux d'usage des drogues en France en 2014, exploitation des données du Baromètre santé 2014*
Spilka S, Le Nézet O., Janssen E., Brissot A, Philippon A., Shah J., Chyderiotis S., *Les drogues à 17 ans : Analyse de l'enquête ESCAPAD 2017*

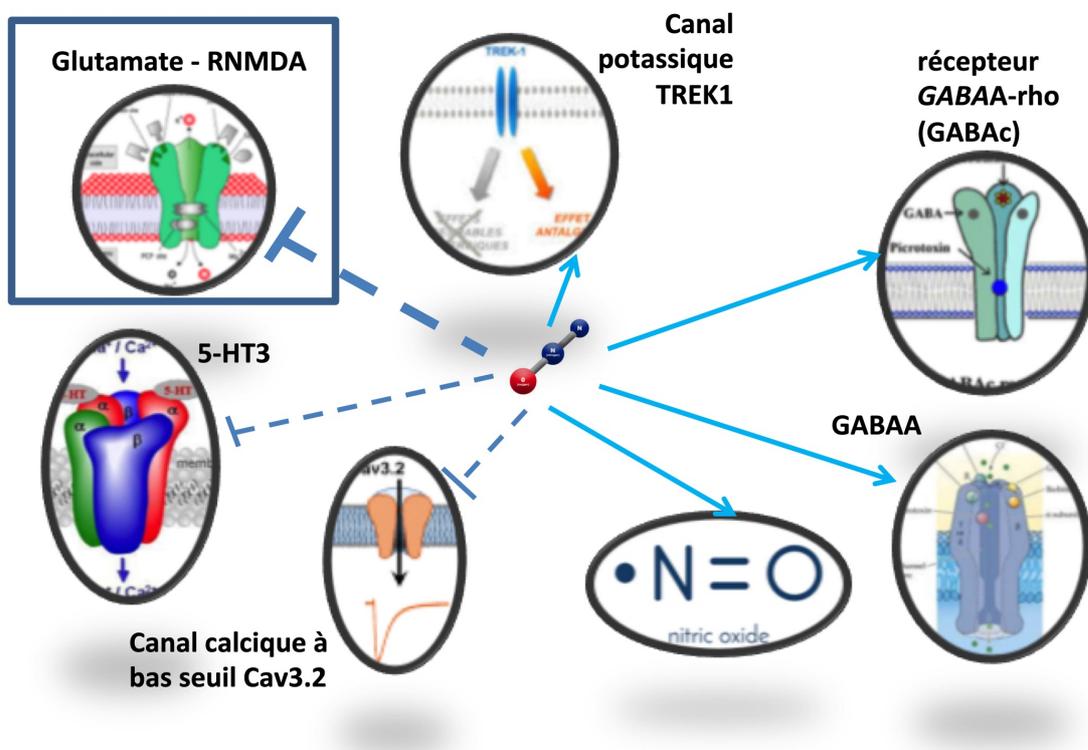
¹² *Le protoxyde d'azote. Bulletin d'Addictovigilance, n° 9, 2019.*
https://peidd.fr/IMG/pdf/bulletin_addictovigilance9_bx.pdf

l'Homme que l'inhalation de protoxyde d'azote 50% ne modifie pas globalement le métabolisme cérébral régional mais entraîne une augmentation spécifiquement dans les ganglions de la base (14%) et le thalamus (22%)(27). Ces effets étaient encore présents une heure après l'arrêt d'inhalation de protoxyde d'azote. Une autre étude TEP a montré que l'inhalation de protoxyde d'azote 20%, active certaines structures cérébrales (cortex cingulaire antérieur) alors que d'autres sont désactivées (cortex cingulaire postérieur, hippocampe, gyrus para-hippocampique et cortex visuel)(28). Cette dernière étude identifie des structures cérébrales impliquées dans les effets comportementaux (processus cognitifs, psychomoteurs, apprentissage, mémorisation) d'une dose subanesthésiques de protoxyde d'azote. L'analyse des effets de l'inhalation de protoxyde d'azote sur la connectivité cérébrale grâce à la technique d'électro-encéphalogramme, montre un réduction d'environ 10% de la connectivité fonctionnelle au niveau du cortex préfrontal et d'environ 50% au niveau du cortex pariétal (29).

Les mécanismes par lesquels le protoxyde d'azote induit l'anesthésie sont restés un mystère pendant plus d'un siècle, en partie parce qu'il était techniquement difficile d'introduire des concentrations efficaces dans les modèles expérimentaux, avec des conditions hyperbariques nécessaires pour des concentrations supérieures à 75%.

Le protoxyde d'azote a des effets moléculaires relayés par de nombreux récepteurs de neurotransmetteurs et un profil assez spécifique comparativement aux autres anesthésiques (étomidate, propofol, barbituriques, kétamine, isoflurane et sévoflurane)(30)(Figure 2). Les anesthésiques agissent donc principalement sur des canaux ioniques régulés par des ligands (« récepteurs canaux ») localisés sur la membranes des neurones.

Figure 2. Cibles moléculaires du protoxyde d'azote.

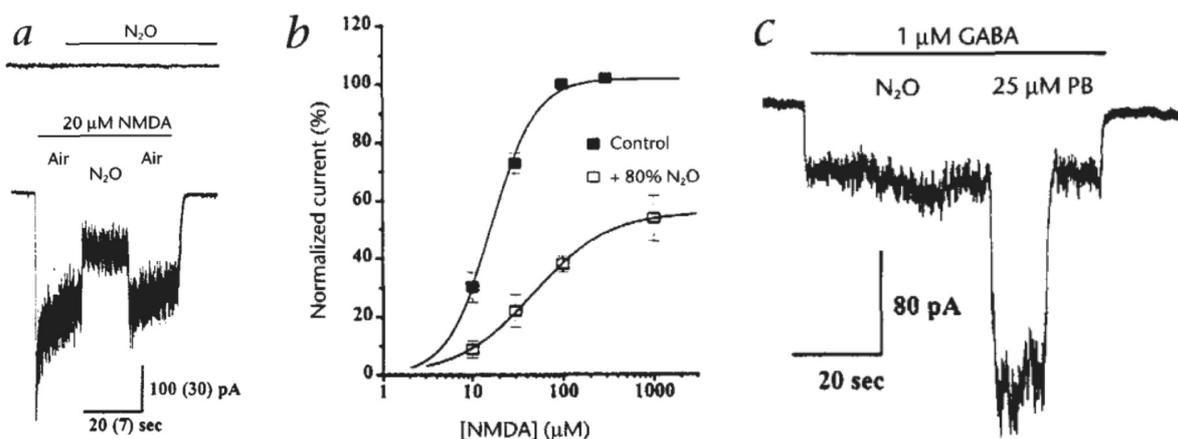


L'effet le mieux caractérisé et le plus important du protoxyde d'azote est l'inhibition du récepteur NMDA (N-méthyl-D-aspartate) du glutamate. Le protoxyde d'azote inhibe la

neurotransmission glutamatergique en bloquant les récepteurs NMDA post-synaptiques et aussi en diminuant la probabilité de libération du glutamate (effet pré-synaptique)(31). L'inhibition du récepteur NMDA est à la base d'effets anesthésiques, analgésiques, sédatifs et hypnotiques. C'est un point commun avec un autre anesthésique, la kétamine, et explique donc des effets « kétamine like » du protoxyde d'azote avec notamment une psychoactivation, distorsion des perceptions et un effet dissociatif (détachement de la réalité).

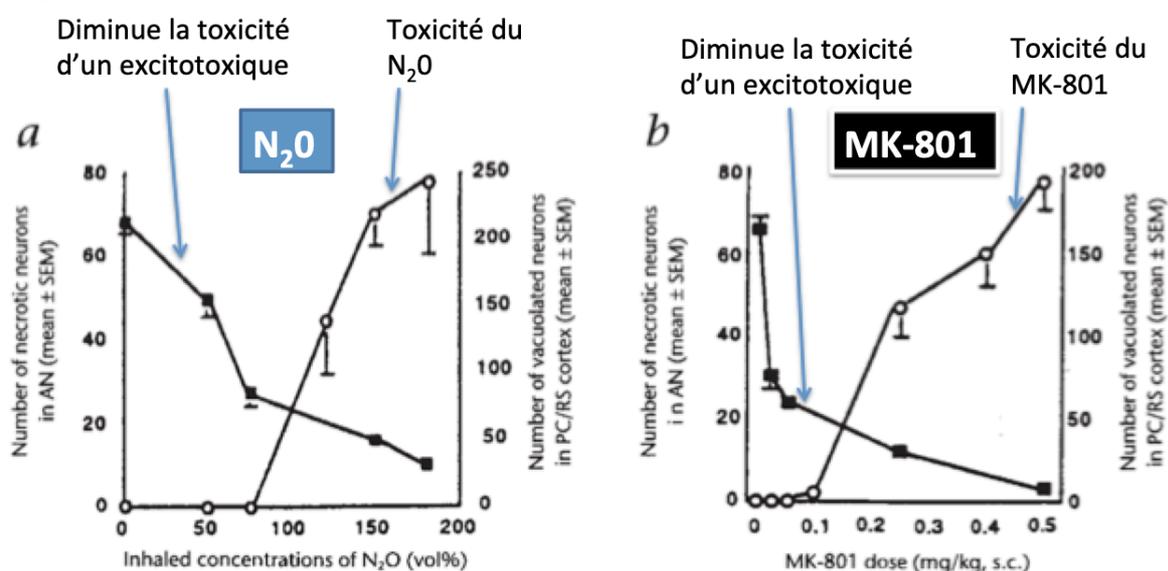
Sur des neurones de l'hippocampe, une région cérébrale impliquée dans la mémorisation, des enregistrements électrophysiologiques en configuration cellule entière démontrent que le protoxyde d'azote inhibe de manière dose dépendante (20, 40 et 80%) les courants entrants déclenchés par le NMDA (20microM) (32), Figure 3a (dose de 80% présentée seule). Lorsque des concentrations croissantes de NMDA sont utilisées, l'effet agoniste maximal observé aux plus fortes concentrations de NMDA est réduit d'environ 50% avec une concentration efficace 50 (CE₅₀) déplacé de 2.76 fois vers la droite (Figure 3b). Ces résultats suggèrent un effet mixte d'inhibition compétitive et non-compétitive du protoxyde d'azote sur les récepteurs NMDA. Il a été suggéré que le protoxyde d'azote pourrait avoir un mécanisme de type « channel blocker » en bloquant le récepteur par sa fixation directement à l'intérieur du canal du récepteur. De manière intéressante, sur les courants chlorure induits par le GABA, le protoxyde d'azote 80% a seulement un faible effet activateur (+10%) suggérant ainsi un faible effet activateur sur les récepteurs gabergiques de type A (GABA-A), Figure 3C. Par comparaison le pentobarbital (PB) à la concentration de 25microM induit une activation d'environ 370%, Figure 3c). D'autres études ont aussi suggéré que le protoxyde d'azote agit sur la transmission gabaergique avec notamment: une activation des récepteurs GABAA contenant les sous-unités $\alpha 1\beta 2\gamma 2$; une potentialisation des effets activateurs du muscimol ; une prévention des effets anxiolytiques du protoxyde d'azote par le flumazénil (antagoniste des récepteurs GABAA) ; chez l'Homme, une prévention des effets euphoriques du protoxyde d'azote par le flumazénil(33).

Figure 3. Inhibition du récepteur NMDA par le protoxyde d'azote 80%. a) inhibition du courant glutamatergique NMDA (activé par l'application de NMDA à la dose de 20microM) par le protoxyde d'azote. b) courbe dose-réponse montrant la réponse exprimée en % du courant normalisé dans la situation témoin (air) ou sous protoxyde d'azote (80%) et en fonction de la dose de NMDA. La courbe est décalée vers la droite et atteint au maximum 60%, montrant ainsi un effet inhibiteur du protoxyde d'azote. c) Mesure du courant GABA-A stimulé par l'application de GABA (1microM). Le protoxyde d'azote induit une très faible augmentation de ce courant comparativement à l'effet du pentobarbital (25microM).



Telles les deux faces de Janus, le protoxyde peut avoir des effets neuroprotecteurs mais aussi des effets neurotoxiques de par son action sur les récepteurs NMDA (32). Il bloque les effets excitateurs neurotoxiques de la suractivation des récepteurs NMDA ; par contre il induit des effets neurotoxiques directs lorsque les récepteurs NMDA ne sont pas suractivés. Il se comporte donc comme un antagoniste puissant des récepteurs NMDA, à l'image du MK-801, bloqueur du canal NMDA.

Figure 4. Le protoxyde d'azote, à la fois neuroprotecteur et neurotoxique. La neurotoxicité correspond ici au nombre de neurones en nécrose et vacuolisés. Les carrés noirs représentent la situation où un excitotoxique est appliqué aux neurones avec des concentrations croissantes de protoxyde d'azote a) ou de MK-801 b) et les ronds blancs celle où le protoxyde d'azote ou le MK-801 sont appliqués seuls. Le MK-801 est un antagoniste puissant des récepteurs NMDA. Les résultats montrent que le protoxyde d'azote ou le MK-801 diminuent de manière dose dépendante la neurotoxicité induite par l'excitotoxique (carrés noirs). Par contre appliqués seuls, le protoxyde d'azote et le MK-801 entraînent par eux-mêmes un effet neurotoxiques (ronds blancs), avec l'augmentation du nombre des neurones en nécrose et vacuolisés.



Le protoxyde d'azote a aussi d'autres cibles et parmi elles, les canaux calciques de type T (et spécifiquement les Cav3.2) sur lesquels il exerce une inhibition avec une efficacité assez faible (30% d'inhibition pour la concentration de 80% en protoxyde d'azote) et qui contribuerait aux effets analgésiques(34). Les effets analgésiques du protoxyde d'azote sont bloqués par des antagonistes des récepteurs des opiacés et de la NO synthase(35). Une autre étude a suggéré qu'il entraînait la libération d'opioïdes endogènes (β -endorphine et Met-enképhaline)(36). Le protoxyde d'azote active aussi les canaux potassiques TREK-1(37).

Parmi les effets délétères du protoxyde d'azote sur le système nerveux central, un mécanisme majeur est celui de l'inactivation de la vitamine B12 via l'inhibition de la méthionine synthase, la diminution de la méthionine, l'accumulation d'homocystéine, l'inhibition de la S-adénosyl méthionine et au final une altération de la phosphorylation des phospholipides de la myéline conduisant à des problèmes neurologiques. Le protoxyde d'azote pourrait aussi conduire à une addiction(38). Ces propriétés addictives seraient relayées par ses effets activateurs opioïdiques et gabaergiques, inhibiteurs des

récepteurs NMDA. Il est frappant de constater que ces effets sont aussi ceux produits par la consommation d'alcool. Humphry Davy, le premier à évoquer le terme « gaz hilarant » en 1800 et à envisager l'usage du protoxyde d'azote comme antalgique, remarqua que le protoxyde d'azote lui permettait de soulager ses symptômes de sevrage alcoolique. Une quinzaine d'études se sont intéressées à l'effet du protoxyde d'azote dans le sevrage alcoolique et d'autres études ont aussi exploré les effets du protoxyde d'azote sur le sevrage et le craving pour l'alcool, le tabac et le cannabis(38). Concernant le sevrage alcoolique, une revue Cochrane conclut que le protoxyde d'azote est plus efficace que les benzodiazépines, notamment sur les troubles anxiodépressifs et le fonctionnement psychomoteur.(39)

Au total, le protoxyde d'azote présente des effets neurobiologiques complexes (comme les autres anesthésiques), des propriétés à la fois neuroprotectrices et neurotoxiques, des effets potentiellement addictogènes et bénéfiques dans le sevrage alcoolique. Des questions demeurent sur les effets combinés avec d'autres drogues dans le cadre de la polyconsommation.

Prévention et réduction des risques, recommandations

Il est important de rappeler que toute consommation de produit psychoactif expose à des risques et c'est donc aussi le cas pour le gaz hilarant/Protoxyde d'azote. C'est pourquoi Il est toujours préférable de s'abstenir, en tout cas de reporter la consommation quand on se sent fatigué, stressé, mal ou qu'on éprouve de l'appréhension. Le Ministère de la santé, les agences sanitaires (SpF, Anses...) et les professionnels et acteurs de terrain doivent s'impliquer dans la prévention de ces risques.

Il est préférable de consommer dans un contexte le moins à risque possible, dans un contexte rassurant, avec des personnes de confiance qui peuvent apporter une aide en cas de difficulté. Il faut éviter de consommer debout et préférer une position assise ou couchée afin d'éviter tout risque de chutes et de traumatismes, éviter de consommer dans des espaces confinés ; et éviter les aérosols d'air sec et les bonbonnes vendues sur internet dont la composition est aléatoire.

La prévention des risques lors de l'usage consiste à :

- Ne pas inhaler le gaz directement en sortie de cartouche, de siphon ou de cracker (tube qui permet de percer les cartouches) afin d'éviter tout risque de gelures des lèvres, de la bouche, et des cordes vocales.
- Se protéger les mains pour tenir la cartouche ou le cracker lors de l'expulsion du gaz pour éviter les gelures.
- Éloigner les bouteilles ou cartouches de toute flamme (briquet, bougie, cigarette...), car le protoxyde d'azote est inflammable.
- Ne pas inhaler avec un sac au-dessus de la tête. Cela prive le corps d'oxygène et plusieurs décès ont été associés à ces méthodes d'utilisation.
- Aspirer de l'air avant de respirer le ballon pour diminuer les risques d'asphyxie.
- Ne pas inspirer et expirer en continu dans le ballon : risque d'asphyxie (manque d'oxygène) ou de perte de connaissance. Respirer de l'air entre les prises afin de toujours assurer un bon apport en oxygène.
- Ne pas multiplier les prises malgré l'effet fugace du produit.
- Ne pas fumer lors de l'inhalation de protoxyde d'azote

- Eviter l'association avec la consommation d'alcool
- Éviter l'usage de protoxyde d'azote en association avec d'autres médicaments, en particulier les stimulants, car les effets sur la tension artérielle et la fréquence cardiaque pourraient être à risque
- Ne pas tenir pas de bouteilles ou d'objet tranchant lors de l'inhalation (risque de coupure).
- Eviter le protoxyde d'azote en cas de grossesse ou d'allaitement.

Quelles actions envisager ?

- Interdire la vente aux mineurs ?
- Faire figurer un avertissement sanitaire ?
- Imposer aux fabricants un dispositif de sécurité rendant l'inhalation impossible ?
- Imposer un conditionnement plus important en volume (augmentation indirecte du prix) ?
- Restreindre la vente aux professionnels de la restauration et de la pâtisserie ?
- Campagne sur l'axe « préservation de l'environnement » (thème sensible pour les jeunes)

Références

1. Dale O, Brown BR. Clinical Pharmacokinetics of the Inhalational Anaesthetics. *Clin Pharmacokinet*. 1987 Mar;12(3):145–67.
2. Nagele P, Duma A, Kopec M, Gebara MA, Parsoei A, Walker M, et al. Nitrous Oxide for Treatment-Resistant Major Depression: A Proof-of-Concept Trial. *Biol Psychiatry*. 2015 Jul;78(1):10–8.
3. Zorumski CF, Nagele P, Mennerick S, Conway CR. Treatment-Resistant Major Depression: Rationale for NMDA Receptors as Targets and Nitrous Oxide as Therapy. *Front Psychiatry*. 2015 Dec 9;6.
4. Gillman MA. Mini-Review: A Brief History of Nitrous Oxide (N₂O) Use in Neuropsychiatry. *Curr Drug Res Rev*. 2018;
5. West JB. Humphry Davy, nitrous oxide, the Pneumatic Institution, and the Royal Institution. *Am J Physiol Cell Mol Physiol*. 2014 Nov 1;307(9):L661–7.
6. LASSEN H. TREATMENT OF TETANUS SEVERE BONE-MARROW DEPRESSION AFTER PROLONGED NITROUS-OXIDE ANESTHESIA. *Lancet*. 1956 Apr;267(6922):527–30.
7. Baydala L. Inhalant abuse. *Paediatr Child Health*. 2010 Sep;15(7):443–54.
8. Crocetti M, Serwint JR. Inhalants. *Pediatr Rev*. 2008 Jan 1;29(1):33–4.
9. Bäckström B, Johansson B, Eriksson A. Death from Nitrous Oxide. *J Forensic Sci*. 2015 Nov;60(6):1662–5.
10. Anton, Thomas Brouette R. Clinical Review of Inhalants. *Am J Addict*. 2001 Jan;10(1):79–94.
11. van Amsterdam J, Nabben T, van den Brink W. Recreational nitrous oxide use: Prevalence and risks. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2015 Dec;73(3):790–6.
12. 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.
13. AHLBORG G, AXELSSON G, BODIN L. Shift Work, Nitrous Oxide Exposure and Subfertility among Swedish Midwives. *Int J Epidemiol*. 1996;25(4):783–90.
14. Kripke BJ, Kelman AD, Shah NK, Balogh K, Handler AH. Testicular Reaction to Prolonged Exposure to Nitrous Oxide. *Anesthesiology*. 1976 Feb 1;44(2):104–13.
15. Kugel G, Letelier C, Zive MA, King JC. Nitrous oxide and infertility. *Anesth Prog*. 1990 Jul;37(4):176–80.
16. Teschke K, Abanto Z, Arbour L, Beking K, Chow Y, Gallagher RP, et al. Exposure to anesthetic gases and congenital anomalies in offspring of female registered nurses. *Am J Ind Med*. 2011 Feb;54(2):118–27.
17. Axelsson G, Ahlberg G, Bodin L. Shift work, nitrous oxide exposure, and spontaneous abortion among Swedish midwives. *Occup Environ Med*. 1996 Jun 1;53(6):374–8.
18. Bodin L, Axelsson G, Ahlberg G. The association of shift work and nitrous oxide exposure in pregnancy with birth weight and gestational age. *Epidemiology*. 1999 Jul;10(4):429–36.
19. Boivin JF. Risk of spontaneous abortion in women occupationally exposed to anaesthetic gases: a meta-analysis. *Occup Environ Med*. 1997 Aug;54(8):541–8.
20. Baden JM, Kundomal YR, Luttrupp ME, Mazze RI, Kosek JC. Carcinogen bioassay of nitrous oxide in mice. *Anesthesiology*. 1986 Jun;64(6):747–50.
21. Gillman MA. Nitrous Oxide Abuse in Perspective. *Clin Neuropharmacol*. 1992 Aug;15(4):297–306.
22. Blanton A. Nitrous oxide abuse: dentistry's unique addiction. *J Tenn Dent Assoc*.

- 2006;86(4):30–1.
23. 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 Apr 24;30(4):395–401.
 24. Fidalgo M, Prud'homme T, Allio A, Bronnec M, Bulteau S, Jolliet P, et al. Nitrous oxide: What do we know about its use disorder potential? Results of the French Monitoring Centre for Addiction network survey and literature review. *Subst Abus.* 2019 Jan 2;40(1):33–42.
 25. Ehirim EM, Naughton DP, Petróczi A. No Laughing Matter: Presence, Consumption Trends, Drug Awareness, and Perceptions of “Hippy Crack” (Nitrous Oxide) among Young Adults in England. *Front Psychiatry.* 2018 Jan 22;8.
 26. Dashdorj N, Corrie K, Napolitano A, Petersen E, Mahajan RP, Auer DP. Effects of Subanesthetic Dose of Nitrous Oxide on Cerebral Blood Flow and Metabolism. *Anesthesiology.* 2013 Mar 1;118(3):577–86.
 27. Reinstrup P, Ryding E, Ohlsson T, Sandell A, Erlandsson K, Ljunggren K, et al. Regional cerebral metabolic rate (positron emission tomography) during inhalation of nitrous oxide 50% in humans. *Br J Anaesth.* 2008;
 28. Gyulai FE, Firestone LL, Mintun MA, Winter PM. In vivo imaging of human limbic responses to nitrous oxide inhalation. *Anesth Analg.* 1996;
 29. Kuhlmann L, Foster BL, Liley DTJ. Modulation of Functional EEG Networks by the NMDA Antagonist Nitrous Oxide. Sirigu A, editor. *PLoS One.* 2013 Feb 14;8(2):e56434.
 30. Rudolph U, Antkowiak B. Molecular and neuronal substrates for general anaesthetics. *Nat Rev Neurosci.* 2004 Sep;5(9):709–20.
 31. Ranft A, Kurz J, Becker K, Dodt H-U, Zieglgänsberger W, Rammes G, et al. Nitrous oxide (N₂O) pre- and postsynaptically attenuates NMDA receptor-mediated neurotransmission in the amygdala. *Neuropharmacology.* 2007 Mar;52(3):716–23.
 32. Jevtović-Todorović V, Todorović SM, Mennerick S, Powell S, Dikranian K, Benschhoff N, et al. Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin. *Nat Med.* 1998 Apr;4(4):460–3.
 33. Zacny JP, Yajnik S, Coalson D, Lichtor JL, Apfelbaum JL, Rupani G, et al. Flumazenil may attenuate some subjective effects of nitrous oxide in humans: A preliminary report. *Pharmacol Biochem Behav.* 1995 Aug;51(4):815–9.
 34. Orestes P, Bojadzic D, Lee J, Leach E, Salajegheh R, DiGruccio MR, et al. Free radical signalling underlies inhibition of CaV3.2 T-type calcium channels by nitrous oxide in the pain pathway. *J Physiol.* 2011 Jan 1;589(1):135–48.
 35. 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 Mar;18(3):194–9.
 36. Zelinski LM, Ohgami Y, Quock RM. Exposure to nitrous oxide stimulates a nitric oxide-dependent neuronal release of β -endorphin in ventricular-cisternally-perfused rats. *Brain Res.* 2009 Nov;1300:37–40.
 37. Gruss M, Bushnell TJ, Bright DP, Lieb WR, Mathie A, Franks NP. Two-Pore-Domain K⁺ Channels Are a Novel Target for the Anesthetic Gases Xenon, Nitrous Oxide, and Cyclopropane. *Mol Pharmacol.* 2004 Feb;65(2):443–52.
 38. Gillman MA. Nitrous oxide, an opioid addictive agent. *Am J Med.* 1986 Jul;81(1):97–102.

39. Gillman MA, Lichtigfeld F, Young T. Psychotropic analgesic nitrous oxide for alcoholic withdrawal states. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Apr 18;