



## COMPLICATIONS THROMBOEMBOLIQUES ASSOCIÉES AU PROTOXYDE D'AZOTE NON MÉDICAL

L'association française des centres d'addictovigilance alerte sur l'augmentation du nombre de cas d'événements thromboemboliques en lien avec une consommation de protoxyde d'azote. [1-3] Il est utilisé essentiellement sous forme de grands contenants appelés bonbonnes à l'aide de ballons de baudruche ; majoritairement dans les populations jeunes et étudiantes ; peu de consommations associées ; initialement dans des contextes festifs ; à des fins euphorisantes, ou d'apaisement de la douleur morale. [3]

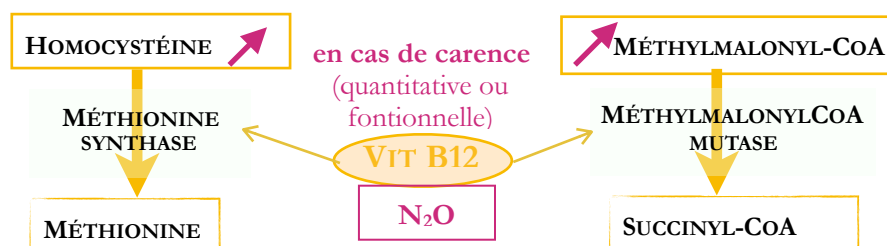
### 1. UN CONSTAT ALARMANT

Les cas d'événements thromboemboliques en lien avec une consommation de protoxyde d'azote déclarés au réseau français d'addictovigilance (n=33) et ceux publiés dans la littérature scientifique (n=28) ont été analysés conjointement par les pharmacologues addictovigilants et par les médecins vasculaires du CHU de Nantes. [4]

Le protoxyde d'azote ( $N_2O$ ) semble favoriser la survenue de complications thromboemboliques, principalement veineuses (80 % des cas, notamment EP, TVP, thrombophlébite cérébrale) mais aussi artérielles (AVC, SCA,...). Les personnes concernées sont des sujets jeunes, dont plus de la moitié n'a pas de facteur de risque associé, mais qui présentent néanmoins presque systématiquement un déficit fonctionnel en vitamine B12 responsable d'une hyperhomocystéinémie. Des effets indésirables neurologiques sont associés dans près d'un cas sur deux (notamment des neuropathies périphériques et des scléroses combinées de la moelle). [4]

### 2. POURQUOI ? UN DÉFICIT FONCTIONNEL EN VITAMINE B12

Le protoxyde d'azote est responsable d'une oxydation irréversible de l'ion cobalt de la vitamine B12 (cyanocobalamine), cofacteur essentiel de plusieurs enzymes impliquées dans la synthèse de l'ADN, l'hématopoïèse ou encore la myélinisation du système nerveux central. [5]



Ainsi, cette modification de la vitamine B12 par le  $N_2O$  la rend non fonctionnelle, et entraîne une accumulation de méthylmalonyl-CoA et d'homocystéine. Ce déficit étant fonctionnel, le dosage quantitatif de la vitamine B12 peut paraître normal ou peu altéré. Le  $N_2O$  n'étant pas identifiable en routine dans le sang, lorsqu'une consommation de  $N_2O$  est suspectée ou avérée, l'homocystéine peut être dosée. [4] L'hyperhomocystéinémie est responsable d'un état prothrombotique (par un mécanisme complexe incluant dysfonction endothéliale, altération du collagène et de l'élastine) et constitue un facteur de risque indépendant connu de complications vasculaires thromboemboliques, veineuses ou artérielles. [6]

### 3. QUE FAIRE ?

Pour prévenir et gérer ces effets, la première étape est l'identification de l'intoxication : face à un patient jeune (<40 ans), présentant un événement thromboembolique veineux ou artériel, les professionnels de santé doivent systématiquement se renseigner sur la consommation de protoxyde d'azote. Un dosage plasmatique de la vitamine B12 et de l'homocystéine (à jeun pour l'homocystéine) peuvent être utiles et apporter des arguments en faveur de cette étiologie.

La prévention des récidives d'événements vasculaires liés à la consommation de  $N_2O$  repose sur l'arrêt total de sa consommation. La supplémentation des patients en B12 est nécessaire mais ne suffit pas en cas de poursuite de la consommation de  $N_2O$  pour prévenir ou améliorer les effets (neurologiques, psychiatriques, thromboemboliques, etc). La prise en charge doit donc être multidisciplinaire : vasculaire et addictologique ; ces tableaux sont d'ailleurs régulièrement associés à d'autres complications (neurologiques, psychiatriques...) qu'il convient de rechercher.

Si vous diagnostiquez des cas, il convient d'en informer votre CEIP-A (Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance) de rattachement (contacts : <https://addictovigilance.fr/centres/>).

1. EMCDDA. Recreational use of nitrous oxide — a growing concern for Europe | [www.emcdda.europa.eu](http://www.emcdda.europa.eu)[Internet]. 2022
2. ANSM, Protxyde d'azote : Aide au diagnostic et à la prise en charge d'une intoxication. <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/01/18/20230118-flyer-a4-protxyde-azote.pdf> 2022
3. Guerlais M, Aquizerate A, Lionnet A, Daveluy A, Duval M, Gérardin M, et al. Nitrous oxide: a unique official French addictovigilance national survey. Front Public Health. 2023;11:1167746.
4. Victorri-Vigneau C, Guerlais M, Jaulin E, FAN; Laforgue EJ, Pistorius MA. Thromboembolic complications following recreational use of nitrous oxide: A French Addictovigilance alert. Thromb Res. 2024 Sep;241:109096. doi: 10.1016/j.thromres.2024.109096. Epub 2024 Jul 11. PMID: 39024900.
5. Blin J, Guerlais M, Masson D, Catteau A., Deheul S, Victorri-Vigneau C. La toxicologie du protoxyde d'azote. Revue Francophone des Laboratoires, 2021, Vol. 2021, n° 535, p. 48-53.
6. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. JAMA. 1997;277:1775-81