

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple - Un But - Une Foi



U.S.T.T-B



**UNIVERSITE DES SCIENCES, DES
TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES DE
BAMAKO (USTTB)**

***FACULTE DE MEDECINE ET D'ODONTO-
STOMATOLOGIE (FMOS)***

Année universitaire : 2021-2022

N°...../

THEME :

**COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES DE
L'INTOXICATION AU PROTOXYDE D'AZOTE (N₂O) :
ASPECTS CLINIQUES, PARACLINIQUES ET
PRONOSTIQUES DANS LE SERVICE DE NEUROLOGIE
DU CHRD DE PONTOISE.**

MEMOIRE

Présenté et soutenu publiquement le 30 /03 / 2022 devant le jury de
la Faculté de Médecine et d'Odonto- Stomatologie de Bamako

Par Docteur TRAORE Kankou

**Pour l'obtention du Diplôme d'Etude Spécialisées (D.E.S) en
Neurologie**

JURY:

PRESIDENT : Professeur Cheick Oumar GUINTO

MEMBRE : Docteur Guida LANDOURE

CO-DIRECTEUR: Docteur Adama Seydou SISSOKO

DIRECTEUR : Professeur Youssoufa Mamoudou MAÏGA

DEDICACE

C'est avec humilité et gratitude que je reconnais ce que je dois :

A ALLAH : le Tout Puissant, le Miséricordieux, Lui qui sait tout ; sans qui rien ne serait possible et à son Prophète **MOHAMED (PSL)**.

A mes parents

Mes Pères

« KALILOU, YOUNOUSSOU DANSOKO » vos sens de l'honneur, de la patrie et votre amour pour le travail bien fait m'ont permis de forger un chemin dans la vie. Je prie Dieu pour qu'il vous donne longévité, bonne santé avec plein de bonheur et de réussites.

Mes mamans

« Astan Diawara, Batenin Traore, Korotoumou Tounkara » ce travail est le fruit de vos Conseils, vos encouragements, et de votre détermination, vous êtes prêtes à tout sacrifier pour vos enfants. Je n'ai pas les mots suffisants pour vous qualifier, votre souci pour le bien être de tout le monde font de vous des femmes admirées et respectées de tous. Vous avez toujours donné le meilleur de vous pour le bonheur de toute la famille. Merci pour vos accompagnements et soutiens.

À mes frères et sœurs : Souleymane, Samba, Mohamed, Mary Kalilou, Salif, Mariam, Fanta, Kany, Salama, Aminata, Nene

J'ai toujours pu compter sur vous quelques soient les moments difficiles. Qu'Allah renforce de plus ces liens de fraternités qui nous lies afin d'assister à la réussite de chacun d'entre vous comme vous le souhaitez.

À mes oncles et tantes plus précisément Tonton sidi Yaya Traore et Tante Djénéba Diawara ; Tante Mamou Traoré

Ce travail est le résultat de vos conseils et bénédictions. Qu'Allah vous récompense.

À mes cousins et cousines

A mon Mari et meilleur ami : Alassane jean GAUDENS merci pour tes soutiens à tout moment et à toutes les circonstances. Tes conseils et ta détermination ont porté fruits. Que Dieu nous donne une longue vie, dans le bonheur, santé et réussites.

J'en profite aussi pour remercier tous ceux qui ont contribué de loin ou de près à la réalisation de ce travail, notamment :

À tout le personnel du service de Neurologie du CHRD de Pontoise :

Dr Niclot.P le chef de service : merci pour ta disponibilité, et ton aide pour l'élaboration de ce travail. J'ai aimé apprendre la neurologie à votre côté.

Aux secrétaires : Christelle, Myriam merci les filles pour vos soutiens.

A Laura ma neurologue préférée, Lamia, et tous les autres neurologues du service merci pour votre disponibilité. Recevez ici toute ma profonde gratitude.

A ma sœur et amie Christel BOA de la Côte d'Ivoire : je t'offre ce travail pour te remercier de ton soutien moral et physique durant mes séjours en France ; que Dieu te donne longue vie dans le bonheur, santé et réussites.

A Mes amis (es) et confidents : Se Roseline Natacha Fabienne Millogo, Adiaratou Keïta, Christelle Melom N'DERBE, Mah Coulibaly, Oumou Maiga, Hawa Traore, Aminata Oumou Traoré, Youssouf Diawara, Sitan Diarra, Abou Diakité, Yves Rolan koumaré, Ali Dombia, tous ceux dont les noms ont été omis. Merci une fois de plus pour vos conseils, et vos blagues.

À tout le personnel de l'UNIVERSITE KANKOU MOUSSA (FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE)

À tout le personnel du service de neurologie du CHU Gabriel Touré ; et du CHU de POINT G :

Dr Diallo Seybou H, Dr Diallo Salimata, Dr Hawa, M^{me} BAGAYOGO Doussou DIARRA, Fatoumata DIARRA, Dr Thomas, Dr Djimdé, D^r DICKO Ousmane, D^r Cheick SAO,

À mes amis(es) D.E.S de promotion

Christelle Melom N'DERBE, Fallonne Christel, Togo Maimouna Mme Keïta, Abdoulaye Yalcouye, Abdoulaye Taméga, Hamidou Bagayoko, et Issa Bagayoko

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

À NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DU JURY

Professeur GUINTO Oumar

- **Professeur titulaire de Neurologie à la FMOS**
- **Ancien chef du service de Neurologie du CHU Point G**
- **Ancien coordinateur du DES de Neurologie**
- **Vice-président de la ligue Malienne contre l'épilepsie**
- **Président de la Société de Neurologie du Mali**
- **Membre fondateur de la Société Malienne de Neurosciences**
- **Membre de la Société Africaine de Neurosciences**
- **Membre du consortium Human Hereditary and Health in Africa**

Cher Maître,

Les soins dont vous nous entourez sont si assidus. Vous nous inspirez si bien l'amour de tout ce qui est juste, modeste, et honnête. Étant à vos côtés, nous avons appris à être plus soucieux de nos devoirs et aussi conscients de nos droits que respectueux des droits. Vivez donc longtemps, cher maître, pour cette jeunesse que vous savez si bien former à la science et préparer à la vie. Avec nos sentiments les plus affectueux, nous comptons sur vous comme vous êtes en droit de compter sur notre absolu dévouement et notre profonde reconnaissance.

À NOTRE MAÎTRE ET MEMBRE DU JUGE

D^r LANDOURE Guida

- **Spécialiste en Neuro génétique (MD, PhD)**
- **Praticien hospitalier au CHU du Point G**
- **Maitre-assistant à la FMOS**
- **Investigateur principal de l'étude sur les pathologies neurologiques Héréditaires
au Mali**
- **Secrétaire général de la Société Malienne de Génétique Humaine**
- **Membre de la Société Malienne de Neurosciences**
- **Membre de la Société Africaine de Génétique Humaine**
- **Membre de la Société Américaine de Génétique Humaine**
- **Membre du consortium Human Hereditary and Health in Africa (H3Africa).**

Cher Maître,

Votre présence dans ce jury est une grande marque d'intérêt pour ce travail. Nous sommes honorés que vous ayez accepté spontanément de le juger. L'humilité est une vertu bien rare, que nous avons beaucoup appréciée en vous. Nous ne savons guère vous exprimer toute la joie que nous éprouvons à vous adresser, nos sentiments de profonde gratitude.

À NOTRE MAÎTRE ET CO-DIRECTEUR DE MÉMOIRE

D^r SISSOKO Adama

- **Spécialiste en Neurologie et Neurophysiologie**
- **Maître-assistant en Neurologie à la FMOS**
- **Praticien hospitalier au CHU du Point G**
- **Membre de la Société de Neurologie du Mali**
- **Membre de la Société Malienne de Neurosciences**

Cher Maître,

Cela a été un très grand privilège pour nous de vous avoir comme formateur. Vous avez une facilité de transmettre votre savoir. Vous nous avez enseigné la rigueur dans le travail. Votre simplicité, et votre disponibilité, sont quelques-unes de vos qualités que nous avons beaucoup admirées. Nous saisissons cette occasion pour vous témoigner notre profond respect.

À NÔTRE MAÎTRE ET DIRECTEUR DE MÉMOIRE

Professeur agrégé Youssoufa Mamadou Maiga

- **Neurologue ; Neurobiologiste**
- **Professeur titulaire de Neurologie du CAMES (FMOS/USTTB)**
- **Titulaire d'un doctorat d'université (PhD) en Neurosciences et Médecine de Douleur de l'université de Nantes**
- **Formateur à l'académie Européenne de l'Epilepsie (EUREPA)**
- **Titulaire d'un diplôme de pédagogie et de communication Médicale**
- **Membre de la société Africaine de Neurosciences (PAANS)**
- **Secrétaire général de la ligue Malienne contre l'épilepsie (LMCE)**
- **Membre de la société Française de Neurologie**
- **Chef de service de Neurologie du CHU Gabriel TOURE**
- **Secrétaire général de la Société Malienne de Neurologie**
- **Membre de l'académie des 1000 de la Ligue de Lutte contre l'épilepsie**

Cher Maître,

Vous n'épargnez ni votre temps ni vos forces pour donner à vos étudiants cette instruction solide et une éducation rationnelle qui feront d'eux de bons médecins. Cher maître sachez que votre souvenir restera éternellement gravé dans la mémoire et dans le cœur de votre élève dévouée ! merci.

LISTE DES ABREVIATIONS

CHRD : Centre Hospitalier RENE DUBOS

N₂O : Protoxyde d'Azote

AMM : Acide methyl-malonique

CEIP-A : Centre d'Evaluation et d'information sur la Pharmacodépendance Addictovigilance

CHU de Lille : Centre Hospitalier- Universitaire de Lille

FI : Facteur intrinsèque

HC : Haptocorrine

TC II: Transcobalamine II

MS :Méthionine synthase

MUT : Méthyl-malonyl-CoA mutase

AdoCbl : Désoxyadénosylcobalamine

MMCoA : D-méthylmalonyl-CoA

MMA : Acide méthylmalonique

ScoA : Succinyl-CoA

Cbl: Cobalamine ;

CBS: Cystathionine bêta-synthase ;

HoloTC: holotranscobalamine;

MMA-CoA: Acide méthylmalonyl-CoA

5-MTHF :5-méthyltétrahydrofolate ;

MTHFR: Méthylène-tetrahydrofolate réductase ;

OH-Cbl: Hydroxocobalamine;

SAM : S-adénosyl méthionine,

THF : Tétrahydrofolate

MTR : Méthionine synthase

USINV : Unité de soins intensive neuro-vasculaire

UNV : Unité neurovasculaire

ENMG : Electroneuromyogramme

EEG : Electroencéphalogramme

IRM : Imagerie par résonance magnétique

Table des matières

1. Introduction	1
2. Objectifs	3
2.1 Objectif général	3
2.2 Objectifs spécifiques	3
3. Généralités	4
3.1. Définition	4
3.2 Source de la vitamine B12 :.....	4
3.3 Absorption de la vitamine B12 :.....	5
3.4 Métabolisme de la vitamine B12	6
3.5 Etiologies de la carence en vitamine B12	9
3.6 Les conséquences biochimiques et pathologiques d'un état de carence en cobalamine comprennent :.....	9
3.7 Lien entre le métabolisme de la vitamine B12 et la consommation du protoxyde d'azote (N₂O)	9
4. Matériels et Méthodes	12
4.1 Cadre de l'étude :.....	12
4.2 Période d'étude et type d'étude :.....	12
4.3 Population d'étude	12
4.4 Recueil des données : faite à partir d'un formulaire d'enquête à partir des dossiers des patients	12
4.4.1 Sociodémographiques :.....	12
4.4.2 Aspects cliniques	13
4.4.3 Aspects paracliniques :.....	13
4.4.4 Aspects thérapeutiques :.....	13
4.4.5 Evolution et /ou pronostic dans le service :.....	13
4.5 Analyse et traitement des données :.....	13
4.6 Limites de l'Etude :.....	13
5. Résultats	14
5.1 Données sociodémographiques	14
5.2 Aspects cliniques	16

5.3	Aspects paracliniques	18
5.4	Prise en charge	21
5.5	Evolution et/ou pronostic et durée du séjour dans le service	22
6.	Discussion	24
6.1	Données sociodémographiques :	24
6.1.1	Age, Sexe et le niveau d'étude	24
6.2	Modalité de consommation	25
6.2.1	Consommation d'autres toxiques en plus du protoxyde d'azote	25
6.3	La durée, Mode de consommation du N₂O et signalisation d'une augmentation récente de la consommation avant l'apparition des signes neurologique :	25
6.4	ASPECTS CLINIQUES	26
6.4.1	Délai d'apparition des signes neurologique à partir de l'augmentation ; Durée d'apparition des troubles avant l'admission et Les modalités d'hospitalisation	26
6.4.2	Sur le plan neurologique	27
6.5	ASPECTS PARACLINIQUES	28
6.5.1	Sur le plan de l'imagerie médicale (IRM médullaire) et électrique (ENMG) ..	28
6.5.2	Examen biologique : vitamine B12, homocystéinémie, AMM (Acide Méthyl malonique)	30
6.6	ASPECTS THERAPEUTIQUES	32
6.6.1	Médicamenteux et non médicamenteux	32
6.7	L'évolution et/ou le pronostic dans le service	33
	Conclusion :	34
	Recommandation ou suggestions	35
	Référence ou bibliographie	36

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Tableau I: Répartition des patients selon le niveau d'étude.....	15
Tableau II: Répartition des patients selon la durée de consommation du N ₂ O.....	16
Tableau III: Répartition des patients selon le Mode de consommation de N ₂ O	16
Tableau IV: Répartition des patients selon le délai d'apparition des signes à partir de l'augmentation	16
Tableau V: Répartition des patients selon la durée d'évolution des troubles avant l'admission	17
Tableau VI: Répartition des patients selon l'atteinte clinique (à l'examen clinique).....	18
Tableau VII: Répartition des patients selon le résultat de l'IRM médullaire.....	18
Tableau VIII: Répartition des patients selon les résultats d'ENMG.....	19
Tableau IX: Répartition des patients selon la valeur de vitamine B12.....	20
Tableau X: Répartition des patients selon la valeur de l'homocystéine	20
Tableau XI: Répartition des patients selon la valeur de Acide Méthyl malonique	21
Tableau XII: Répartition des patients selon le traitement non médicamenteux	21
Tableau XIII: Répartition des patients selon la durée du séjour	22
Tableau XIV: Répartition des patients selon le mode de sortie	23
Figure 1: Structure de la Vitamine B12	4
Figure 2 Mécanisme d'absorption et de transport de la vitamine B12.....	6
Figure 3: le transport intracellulaire de la B12.....	7
Figure 4: Métabolisme de l'homocystéine, du folate et de la vitamine B12.	8
Figure 5: Lien entre le B12 et N ₂ O	11
Figure 6: Répartition des patients selon age.....	14
Figure 7: Répartition des patients selon le sexe	14
Figure 8: Répartition des patients selon la consommation d'autres toxiques.....	15
Figure 9: Répartition des patients selon la modalité d'admission	17
Figure 10: Répartition des patients selon les différents types d'atteintes :	19
Figure 11: Répartition des patients selon l'évolution sous traitement.....	22

1. INTRODUCTION

Découverte en 1772 par le britannique Joseph Priestley le protoxyde d'azote (N₂O), encore appelé gaz hilarant est un gaz, incolore, indolore, à usage médical et culinaire, utilisé en médecine pour ses propriétés analgésiques et anesthésiques [1]. Il est également commercialisé comme gaz de compression dans les cartouches pour siphon à chantilly, des aérosols d'air sec, et dans les bonbonnes [1]. L'administration du N₂O se fait soit à travers des ballons directement gonflés à partir du bec d'un siphon ou d'une bonbonne, soit à l'aide d'un cracker (tube permettant de percer la cartouche) (une cartouche=un Ballon, et une bonbonne selon la taille= 20-90 cartouches ou ballons) [1].

En 1978, Humphry Davy, découvre entre autres les propriétés euphorisantes du N₂O. [2].

En effet, le protoxyde d'azote est utilisé dès la fin du XVIII^{ème} siècle comme « gaz hilarant » dans les foires [2]. Détourné de son usage initial pour ses propriétés euphorisantes, il est transféré dans les ballons de baudruche afin d'être inhalé [1]. L'intensité des effets recherchés varient selon chaque personne, le contexte dans lequel il est consommé, la quantité et la qualité du produit consommé. Les effets recherchés sont : une euphorie comparable à une ivresse, souvent accompagnée de rire incontrôlable, des distorsions visuels et auditives, une sensation de dissociation, un état de flottement, une désinhibition, un changement de la voix pouvant devenir grave ou aiguë. Les effets sont quasiment instantanés et disparaissent au bout d'une à deux minutes [1,3,4]. Les effets secondaires : nausées, vomissements, vertiges, acouphènes, somnolence et légère baisse de la vigilance apparaissent dans les 30 minutes qui suivent la consommation. A forte dose, le N₂O peut entraîner une confusion se manifestant par une désorientation temporelle, un trouble du langage, un trouble de la coordination. Une consommation régulière et quotidienne de N₂O peut être aussi responsable d'un tableau de myélo-neuropathie, de myélopathie ou de neuropathie. Bien que la consommation du N₂O en tant que gaz hilarant soit connue de longue date, il a été constaté depuis cinq ans une augmentation considérable du nombre de cas d'intoxications. En janvier 2019, 25 cas ont été signalé au Centre d'Evaluation et d'information sur la Pharmacodépendance Addictovigilance (CEIP-A) dont 10 cas graves avec certaines séquelles et 8 provenant dans la région Hauts-de-France [1,3,4]. Depuis début 2019 et en seulement 10 mois, la survenue de 8 cas d'atteintes neurologiques graves signalés par le Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance Addictovigilance de Lille dans la seule région Hauts-de-France, évolution particulièrement préoccupante [5,6,7,8,9]. En 2020, 29 cas ont été notifié au CEIP-A du CHU de Lille dont 15 présentaient une complication neurologique suite à l'utilisation récréatif du N₂O [10]. Ces troubles neurologiques sont caractérisés par des polyneuropathies

axonales sensorio-motrices, parfois avec des signes de dénervation active, et une dégénérescence médullaire. La toxicité du protoxyde d'azote est liée à une inactivation de la vitamine B12 qu'il induit en interagissant avec son métabolisme [5,6,7,8,9].

Tous les cas déclarés au Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance Addictovigilance concernent les adolescents et les adultes jeunes comprises entre 18-34 ans [1].

Le but de ce travail est d'évaluer l'impact du N₂O sur d'une part l'autonomie des patients et d'autre part sur la survenue des complications neurologiques.

2. OBJECTIFS

2.1 Objectif général

Etudier les aspects cliniques, paracliniques et pronostiques de l'intoxication au protoxyde d'azote (N₂O).

2.2 Objectifs spécifiques

1. Identifier les modes de consommation
2. Décrire les aspects cliniques et paracliniques de l'intoxication
3. Evaluer l'intérêt du traitement substitutif par la vitamine B12

3. GENERALITES

3.1. Définition

La vitamine B 12 (cobalamine) est composée d'un anneau de corrine et d'un atome de cobalt central lié à deux ligands.

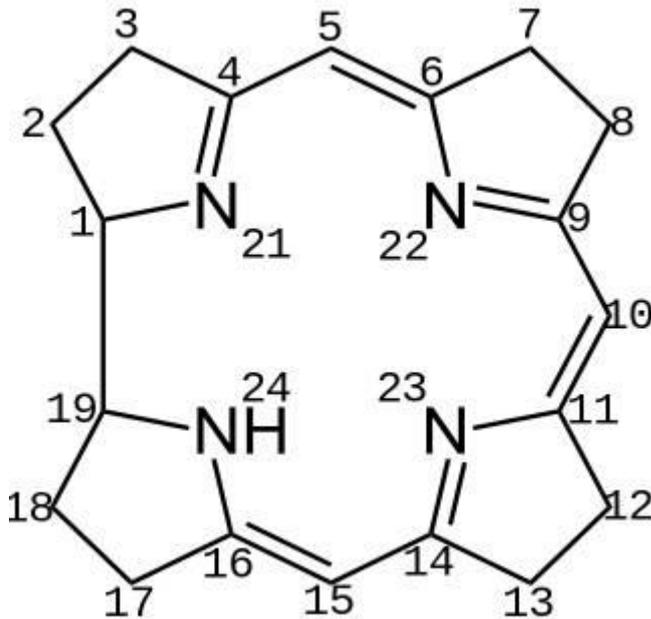


Figure 1: Structure de la Vitamine B12

Erreur ! Signet non défini.. La vitamine B12 est composée d'un noyau corrine formé d'un atome de cobalt central relié à quatre noyaux pyrroles (A, B, C, D) et deux chaînes axiales, l'une en position α avec un groupement pseudo-nucléotidique diméthylbenzimidazole et l'autre un radical anionique variable R en position β qui détermine le nom du composé vitaminique (Brown 2005).

3.2 Source de la vitamine B12 :

La vitamine B 12 n'est synthétisée que par des micro-organismes et entre dans l'alimentation avec des aliments d'origine animale [11]. Les aliments riches en vitamine B12 sont la viande, les abats (foie, rognons), la volaille, le poisson, les crustacés, les fruits de mer, les produits laitiers et les œufs. Les algues vertes (aonori, laitue de mer), rouges (dulse, nori) et la spiruline (une micro-algue), sont également une bonne source. (Watanabe 2007).

L'apport quotidien en vitamine B12 varie entre 5 et 7 μg / jr selon le régime alimentaire [12,13, 14]. Les besoins sont estimés entre 2-5 μg /jour ; une partie de l'excédent en vitamine B12 environ 50% est stockée dans le foie. La réserve hépatique varie entre 2-5 mg ce qui équivaut à 1000 jours d'apports [13].

3.3 Absorption de la vitamine B12 :

La cobalamine ingérée est libérée des protéines alimentaires par la pepsine et de l'acide chlorhydrique (HCl). Deux protéines sont alors en compétition pour la cobalamine libre :

- Une glycoprotéine appelée l'haptocorrine (anciennement appelée transcobalamine I et également appelée liant R), produite par les glandes salivaires, et
- Le facteur intrinsèque (FI), sécrétée par les cellules de la muqueuse gastriques [11].

A pH acide, le facteur intrinsèque (FI) a une très faible affinité tandis que l'haptocorrine a une affinité élevée pour la vitamine B12. Ainsi, la vitamine B12 se lie à l'haptocorrine dans l'estomac. L'haptocorrine sert principalement à protéger la vitamine B 12 de la dégradation acide dans l'estomac en produisant un complexe haptocorrine-vitamine B 12. Lorsque le contenu de l'estomac pénètre dans la première partie du duodénum, un environnement alcalin est rencontré. L'haptocorrine est en partie digérée sous l'effet des sécrétions pancréatique et biliaire, qui libèrent la vitamine B12, lui permettant de se fixer sur le FI, protégeant ainsi la vitamine B12 du catabolisme bactérien [11,12,13,16].

Le complexe FI-vitamine B12 traverse le jéjunum vers l'iléon distal où il est fixé sur des récepteurs membranaires spécifiques multi-ligands, situés sur les microvillosités des entérocytes de l'iléon appelé cubam (Quadros 2010). Le récepteur Cubam essentiel au transport du complexe FI-vitamine B12 à partir de la lumière intestinale vers l'intérieur de l'entérocyte. Ce récepteur est constitué de deux molécules : la cubiline, une protéine périphérique et amnionless, une protéine transmembranaire, (Pedersen et al. 2010, [13,16]). Le cubam possède une affinité élevée pour le complexe FI-vitamine B12, mais il se lie qu'au FI seule (Quadros 2010).

Après l'endocytose, le FI est dégradé et la vitamine B12 apparaît dans le sang, principalement liée à la transcobalamine II (TCII), protéine porteuse de 38 kDa synthétisée dans plusieurs tissus (Quadros et al. 1999). Le complexe TC II- vitamine B12 est capté par les cellules hépatique et autres organes par le récepteur d'endocytose CD320 (protéine transmembranaire présente à la surface cellulaire de tous les tissus) (Quadros et al. 2009).

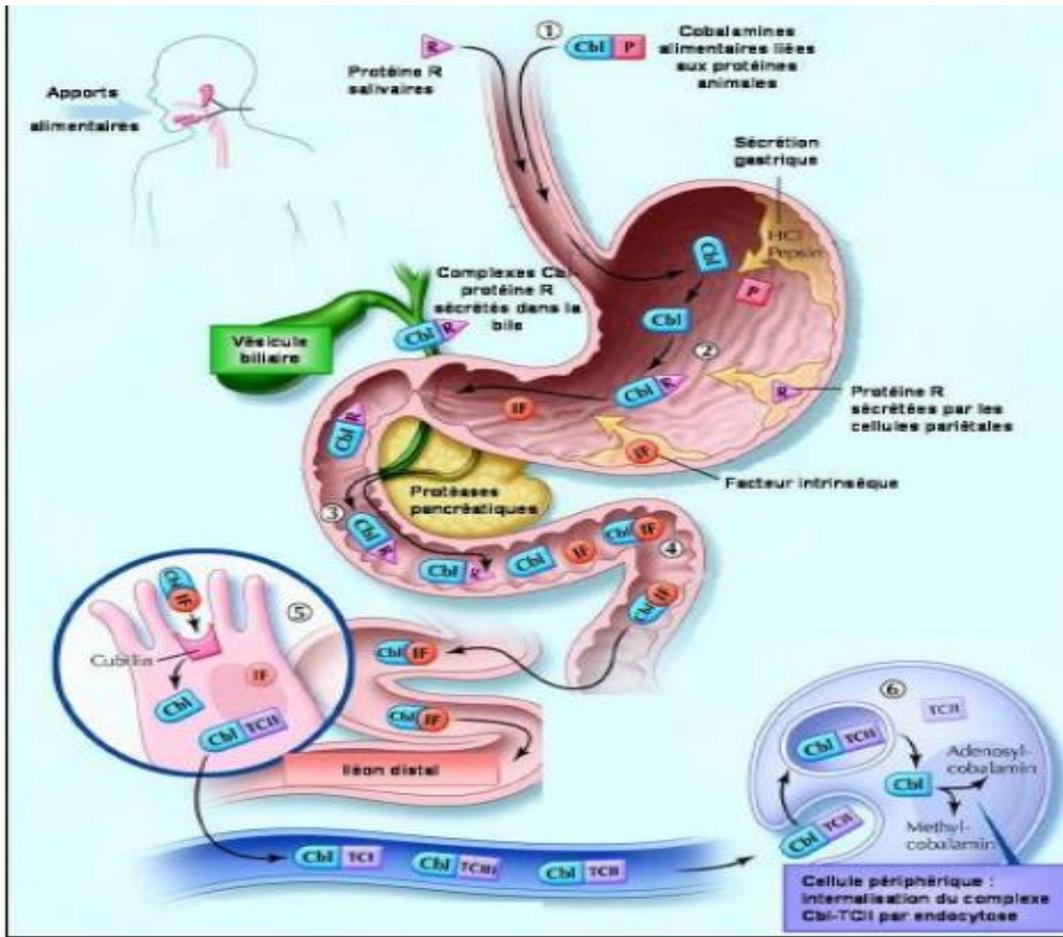


Figure 2 Mécanisme d'absorption et de transport de la vitamine B12

. La nourriture B12 est libérée dans l'estomac et se lie aux HC salivaires. Dans l'intestin grêle, les aliments B12 et B12 biliaires sont libérés des HC par les protéases pancréatiques et se lient au facteur intrinsèque (IF). Le complexe IF-B12 se lie ensuite au récepteur Cubilin [Cub] dans l'iléon terminal pour l'internalisation et la libération dans le plasma où il est lié par TC II. Cbl : cobalamine ; R : haptocorrine ; IF : facteur intrinsèque ; TC2 : transcobalamine II (Andrès et al. 2004).

3.4 Métabolisme de la vitamine B12

La vitamine B12 est une coenzyme ubiquitaire impliquée dans de nombreuses réactions enzymatiques intracellulaires [17]. La libération de la cobalamine dans le cytoplasme suite à la dégradation lysosomale de la TC II est une étape obligatoire pour le métabolisme intracellulaire de la cobalamine. Dans le cytoplasme, la cob(III)alamine (la forme la plus oxydée de la cobalamine) doit être convertie séquentiellement en cob(II)alamine et en cob(I)alamine par deux réductases. Plus de 95% de la cobalamine intracellulaire est liée à deux enzymes intracellulaires : la méthyl-malonyl-CoA mutase (MUT) et la méthionine synthase (MS) (Michael Whitehead 2006).

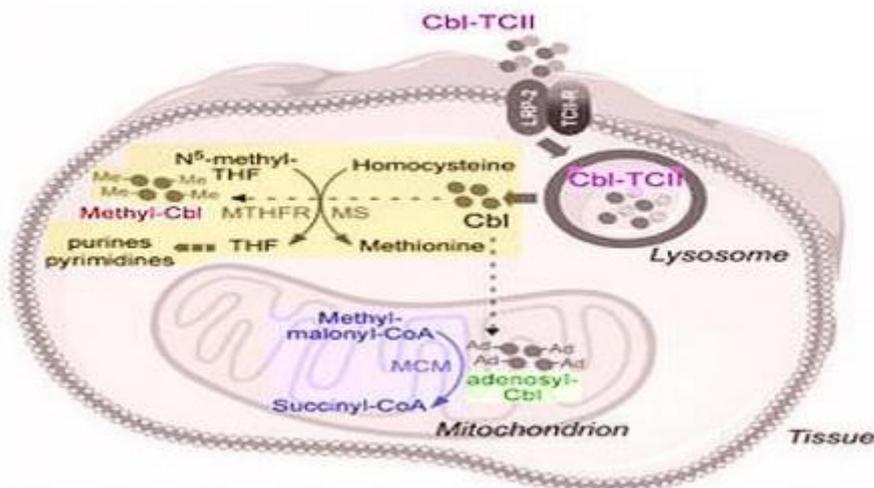


Figure 3: le transport intracellulaire de la B12.

Le complexes vitamineB12-TCII est internalisé par endocytose et après libération dans la cellule, B12 est réduite et convertie en adénosylcobalamine dans les mitochondries et méthylcobalamine dans le cytosol, où ils servent de cofacteurs pour les 2 réactions dépendantes de B12 (Serraj et al 2009)

- **Désoxyadénosylcobalamine (AdoCbl) :**

L'Ado-Cbl est le cofacteur de l'enzyme méthylmalonyl-CoA mutase (MUT, EC 5.4.99.2), qui se trouve dans la matrice mitochondriale de la plupart des tissus des mammifères. A ce niveau, le catabolisme de certains acides aminés ramifiés (l'isoleucine, la valine, la méthionine, la thréonine), de la thymine, des acides gras à nombre impair de carbone, du cholestérol conduit à la formation d'une molécule de propionyl-CoA (Moreno-Garcia et al. 2013). Ce dernier est carboxylé sous l'action de la propionyl-CoA carboxylase pour être converti en D-méthylmalonyl-CoA (MMCoA), qui est soit converti en son isomère, le L-méthylmalonyl-CoA, soit hydrolysé en acide méthylmalonique (MMA) par la D-méthylmalonyl-CoA hydrolase. La L-méthylmalonyl-CoA est converti en succinyl-CoA (ScoA) par l'enzyme MUT avec l'Ado-Cbl comme cofacteur. Le ScoA peut être recyclé dans le cycle de Krebs, utilisé pour la biosynthèse de l'hème, ou pour la néoglucogénèse dans le foie (Takahashi-Iñiguez et al. 2012).

- **Méthylcobalamine :**

Dans la cellule, la synthèse de méthylcobalamine s'est produit dans le cytoplasme, (Rutsch et al. 2009). La Me-Cbl est le cofacteur de la méthionine synthase (MS). Cette dernière catalyse le transfert d'un groupe méthyl à partir du N5- méthyltétrahydrofolate (N5-MeTHF), un

métabolite de l'acide folique, vers l'homocystéine pour former la méthionine et pour la régénération du tétrahydrofolate (THF) (Marsh 1999). La méthionine est ensuite convertie en SAM (S-adénosyl méthionine). Cette dernière est nécessaire pour les réactions biologiques de méthylation, y compris la synthèse de la créatine, des phospholipides et des neurotransmetteurs, ainsi que la méthylation de l'ADN, l'ARN et des protéines. La carence en vitamine B12 entraîne une accumulation du N5-MeTHF ce qui induit une diminution du THF et donc une réduction de la synthèse de thymidylate nécessaire à la synthèse d'ADN (Takahashi-Iñiguez et al. 2012).

Elle intervient dans les réactions qui aboutissent à la synthèse de l'ADN et de la méthionine [18,19,20]. **Ainsi L'altération de la synthèse de la méthionine se traduit par un défaut de synthèse de la protéine basique de la myéline.** Ce défaut de synthèse est responsable de l'apparition des anomalies de la conduction nerveuse [17,19,21,22]. Les troubles neurologiques peuvent aussi être expliqués par le rôle de cofacteur de la vitamine B12 dans la régulation de la synthèse et de l'activité de certaines cytokinines à tropisme neurologique [19,23,24].

Et l'altération de la synthèse de l'ADN entraîne un blocage de la maturation cellulaire touchant d'abord les cellules à multiplication rapide, d'où les manifestations hématologiques et cutanéomuqueuses [20].

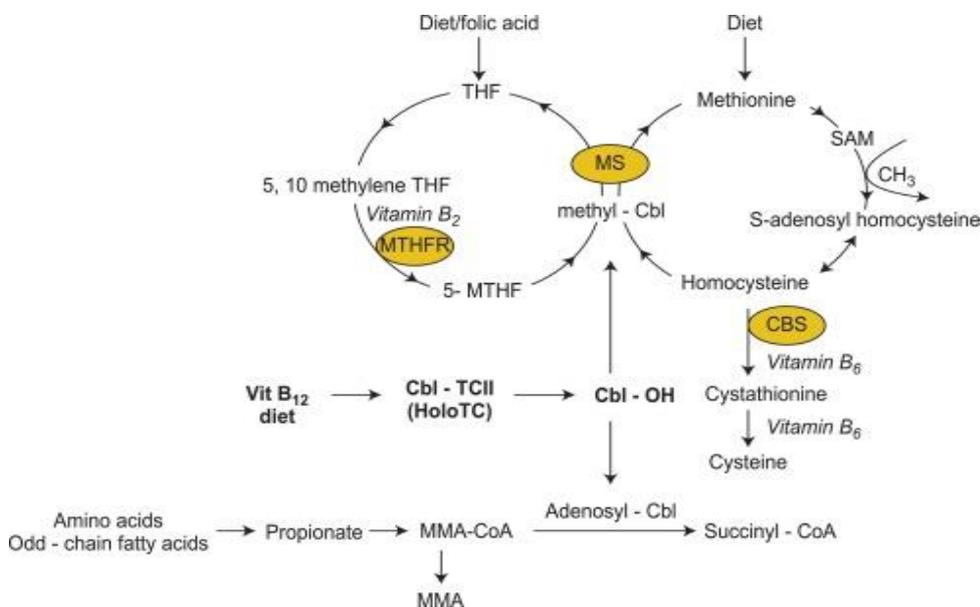


Figure 4: Métabolisme de l'homocystéine, du folate et de la vitamine B12.

Cbl: Cobalamine ; CBS: cystathionine bêta-synthase ; HoloTC: holotranscobalamine; MMA: acide méthylmalonique; MMA-CoA: acide méthylmalonyl-CoA ; MS: méthionine synthase ; 5-MTHF : 5-méthyltétrahydrofolate ; MTHFR: méthylène-tétrahydrofolate réductase

; OH-Cbl: hydroxocobalamine; SAM:S-adénosyl méthionine, TC II : transcobalamine; THF : tétrahydrofolate.

(Avec la permission de Sobczyńska-Malefora A, Harrington DJ, Voong K, Shearer MJ. Intervalles de référence pour le plasma et les globules rouges du 5-méthyltétrahydrofolate d'adultes en bonne santé chez qui les déficiences fonctionnelles biochimiques en folate et en vitamine B12 ont été exclues. Adv Hematol 2014 ;2014 :465623.)

3.5 Etiologies de la carence en vitamine B12

Les étiologies principales de la carence en vitamine B12 sont : un apport nutritionnel insuffisant, le syndrome de malabsorption intestinale et des interventions médicales (Andrés et al. 2005).

Certains médicaments et drogues tels que : oxyde nitrique, la metformine, le protoxyde d'azote (N₂O) contribuent à diminuer l'absorption et le métabolisme de la vitamine B12. (Namour et al. 2011).

Une carence en vitamine B12 se définit par un taux sérique ≤ 160 pmol/l, et un taux sérique de l'homocystéine ≥ 10 μ mol/l ou un taux de l'acide méthyl malonique (AMM) $\geq 0,4$ μ mol/l en l'absence de déficit en folates ou en vitamine B6 [15].

3.6 Les conséquences biochimiques et pathologiques d'un état de carence en cobalamine comprennent :

- Une augmentation de la concentration circulatoire d'homocystéine et d'acide méthylmalonique (Fig. 4).
- Anémie mégalo-blastique et les atteintes neurologiques (des lésions de la moelle épinière, des nerfs périphériques et du cerveau). Les symptômes les plus courants sont les troubles sensoriels des extrémités et des troubles de la marche [11].

3.7 Lien entre le métabolisme de la vitamine B12 et la consommation du protoxyde d'azote (N₂O)

Le N₂O a la capacité d'inhiber la méthionine synthase en oxydant un cofacteur, la vitamine B12. Chez certains patients sensibles ou avec des expositions multiples et fréquentes au N₂O, l'inhibition de la méthionine synthase peut entraîner un dysfonctionnement hématologique et neurologique. Après une exposition prolongée au N₂O, l'inhibition de la méthionine synthase augmente également l'homocystéine sanguine, ce qui est supposé augmenter l'inflammation vasculaire et le risque de thrombose [11].

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer l'association entre l'exposition au N₂O et la survenue d'anomalies cliniques et biochimiques associées à une carence en vitamine B12,

notamment une dégénérescence subaiguë combinée de la moelle épinière en association avec une hyperhomocystéinémie et des taux élevés d'acide méthyl malonique.

Hathout et El-Saden ont bien décrit ces hypothèses dans leur article de synthèse concernant la myélopathie induite par le N₂O [25]. Trois hypothèses principales ont été avancées au fur et à mesure de l'avancée des connaissances dans le domaine :

- L'altération de la voie MMCoAM (acide méthylmalonyl-CoA) [25], l'altération de la voie méthyl cobalamine-MTR [25,26,27], et plus récemment, le déséquilibre entre les cytokines et des facteurs de croissance présentant des effets myélotoxiques [28,29,30,31,32]. Les premières observations suggéraient initialement que la toxicité du N₂O se produisait principalement par la voie MMCoAM. Cependant, cela a été contesté par des observations cliniques chez des patients atteints de troubles héréditaires monogéniques associés à une acidémie méthylmalonique qui ne développent pas de dégénérescence combinée subaiguë [25].
- La deuxième hypothèse sous-jacente à la relation entre l'exposition au N₂O et les complications neurologiques est l'effet du N₂O sur la voie méthylcobalamine-MTR. En effet, les troubles héréditaires de l'activité MTR induisent une diminution de la méthionine et un faible statut de donneur de méthyle avec une méthylation défectueuse et une instabilité résultante de la gaine de myéline. Cependant, cette hypothèse a été entravée par des expériences utilisant le modèle animal de chauve-souris frugivore déficient en B12. Ces expériences n'ont pas montré d'altérations significatives de la S-adénosyl-méthionine et de la S-adénosyl-homocystéine dans le cerveau et la moelle épinière après induction d'une myélopathie sévère déficiente en vitamine B12 suite à une combinaison de privation alimentaire et d'exposition au N₂O [25,26,27].
- Au cours des deux dernières décennies, les progrès réalisés dans le domaine de la neuro-immunologie ont conduit à suggérer que la pathogenèse de la myélopathie induite par le N₂O pourrait s'expliquer par un déséquilibre entre les cytokines et les facteurs de croissance présentant des propriétés myélotoxiques (tumor necrosis factor alpha, sCD40 : sCD40L dyad , facteur de croissance nerveuse) (interleukine-6 et facteur de croissance épidermique) [28,29,30,31,32].

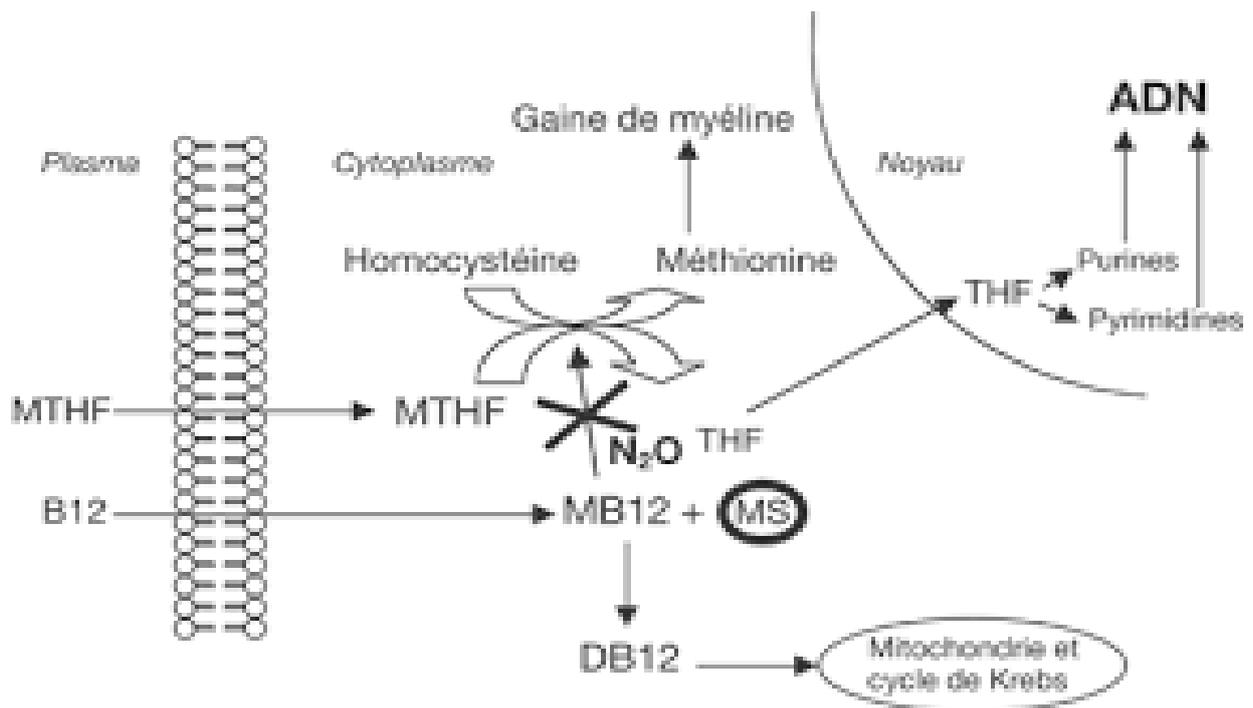


Figure 5: Lien entre le B12 et N₂O

: la vitamine B12 ou cobalamine est transformée en méthylcobalamine (MB12) dans le cytoplasme où elle interagit avec l'enzyme méthionine-synthétase (MS). Ce complexe MB12 et MS active la transformation de méthyltétrahydrofolate (MTHF) en tétrahydrofolate (THF) et aussi de l'homocystéine en méthionine. La méthionine participe à la synthèse des gaines de myéline, le THF à la synthèse des bases nécessaires à l'élaboration nucléaire d'ADN. D'autre part, la déoxyadénosylcobalamine (DB12) est une autre coenzyme de la vitamine B12. Elle intervient dans la synthèse du succinyl coenzyme A qui joue un rôle prépondérant dans le cycle de krebs au sein des mitochondries. Le protoxyde d'azote inactive MB12 par oxydation de l'ion cobalt qu'elle contient et l'empêche de jouer son rôle de cofacteur de MS. Ceci bloque les différentes cascades de synthèse d'éléments majeurs pour la cellule (Flippo TS et al. 1993).

4. MATERIELS ET METHODES

4.1 Cadre de l'étude :

Notre étude s'est déroulée dans le Centre Hospitalier RENE DUBOS (CHRD) situé à Pontoise 95300 (dans la région parisienne ou ile de France).

Le service de neurologie du CHRD est situé aux 2eme étage du bâtiment principal appelé bâtiment A. il est constitué d'une unité d'hospitalisation contenant trente-sept (37) lits repartis comme suite : sept (7) lits en unité de soins intensive neuro-vasculaire USINV au Red de chaussez du bâtiment A, 30 lits au 2eme étages dont vingt (20) lits en unité neurovasculaire (UNV) et 10 lits en neurologie générale ; d'une unité de consultation ; d'une unité d'hôpital de semaine (pour la prise en charge des maladies auto-immune) ; et d'une unité d'exploration fonctionnel (ENMG ; EEG ; les potentiels évoqués ; échographie doppler cervical et transcrânien) . Le service est géré par NEUFS (9) neurologues (le chef de service et 2 assistants) et six (6) praticiens hospitaliers.

4.2 Période d'étude et type d'étude :

Etude rétrospective sur dossiers, descriptive des cas observés sur 1 an (Novembre 2021, Novembre 2022

4.3 Population d'étude

Critère de sélection des patients

Inclusion : tous les patients ayant été hospitalisés avec les caractéristiques suivantes :

- Consommation actuelle de protoxyde d'azote
- Et signes neurologiques rapportés à l'intoxication au protoxyde d'azote

Non inclusion : tous les patients hospitalisés n'ayant pas présenté des signes neurologiques suite à la consommation du N₂O

4.4 Recueil des données : faite à partir d'un formulaire d'enquête à partir des dossiers des patients

Ce formulaire permettra de recueillir des informations sur les données sociodémographiques, cliniques, paracliniques, et l'évolution sous traitement

4.4.1 Sociodémographiques :

- Variables étudiées :
 - Âge, sexe, niveau de scolarisation ou profession, ATCD (personnels et familial)
 - Durée de consommation, quantité consommée, évolution de la consommation avant l'apparition des symptômes et délai d'apparition des signes neurologiques

4.4.2 Aspects cliniques

- Variables étudiées :
 - Modalité d'admission, délai d'apparition des signes à partir de l'augmentation, signes retrouvés à l'examen neurologique

4.4.3 Aspects paracliniques :

- Variables étudiées :
 - Biologie : NFS, dosage de B12, dosage homocystéine, dosage acide méthyl malonique (AMM)
 - Imagerie : IRM médullaire
 - Electrophysiologique : ENMG

4.4.4 Aspects thérapeutiques :

- Variables étudiées : Traitement médicamenteux et non médicamenteux

4.4.5 Evolution et /ou pronostic dans le service :

- Variables étudiées
 - Favorable en 1 semaine avec disparition des signes sensitifs,
 - Stationnaire en 1-2 semaines sous traitement,
 - Orientation à la sortie :
 - Retour à domicile
 - Centre de rééducation
 - Contre avis médical

4.5 Analyse et traitement des données :

Les données recueillies ont été traitées et analysées à partir du logiciel Excel.

4.6 Limites de l'Étude :

Certains dossiers avaient des informations incomplètes, du fait du caractère rétrospectif de l'étude,

La qualité de certaines imageries médullaires

Nous ne déclarons pas de conflit d'intérêt

5. RESULTATS

5.1 Données sociodémographiques

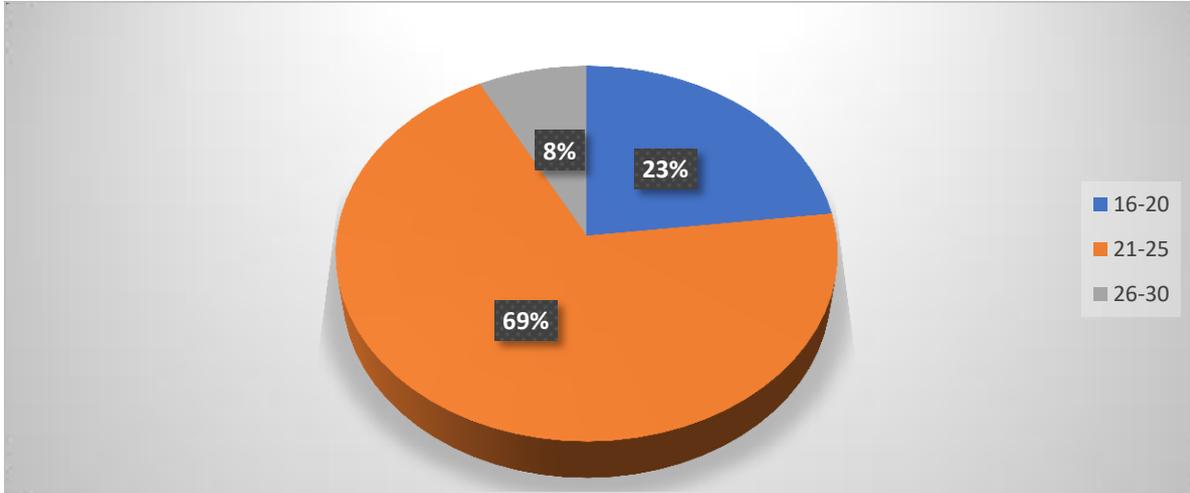


Figure 6: Répartition des patients selon âge

La tranche d'âge de 21-25 ans était le plus représenté soit 69%

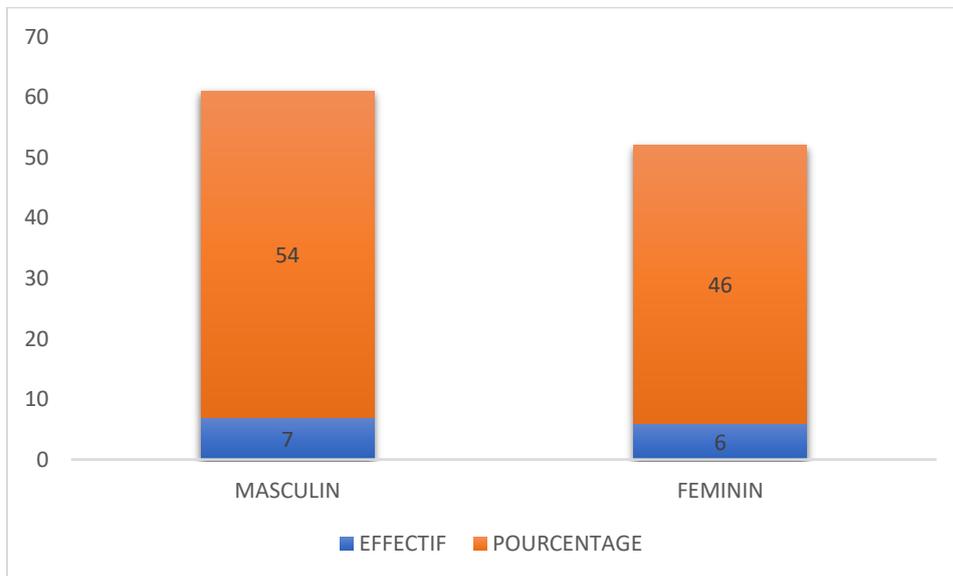


Figure 7: Répartition des patients selon le sexe

Le Sexe masculin représentait 54% contre 46 % des femmes avec un ratio : 1,16

Tableau I: Répartition des patients selon le niveau d'étude

Niveau d'Etude	Effective	Pourcentage
Primaire	3	23
Collège	4	31
Lycée	2	15
Etude Supérieure	1	8
Non précisé	3	23
Total	13	100

La totalité des patients avaient un niveau scolaire bas soit 54% des cas

1. Modalité de consommation

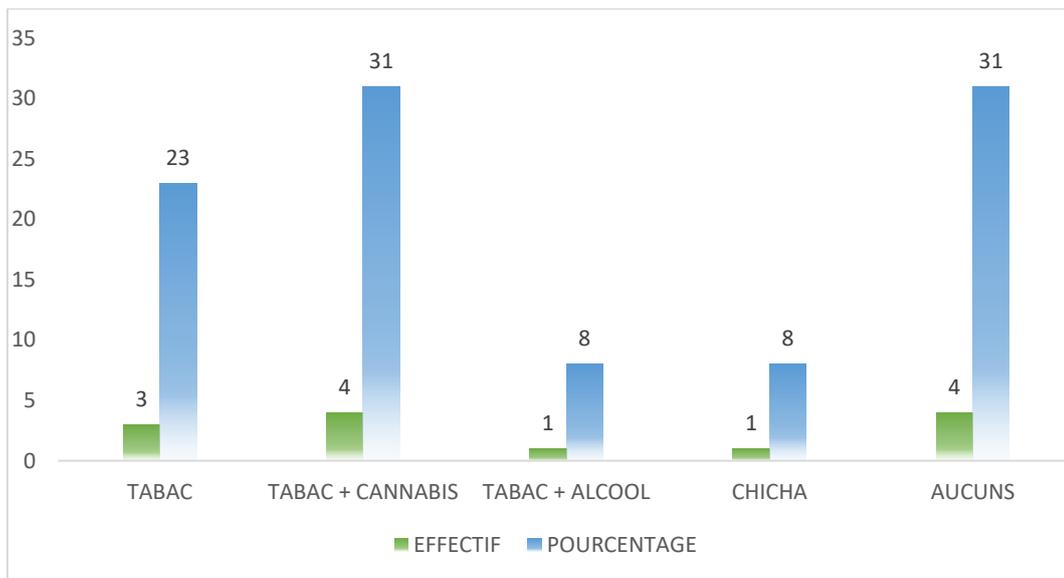


Figure 8: Répartition des patients selon la consommation d'autres toxiques

La plupart des patients consommaient d'autres toxiques dans 70% des cas, et le reste étaient des consommateurs nouveaux

Tableau II: Répartition des patients selon la durée de consommation du N₂O

Durée de consommation N₂O	Effective	Pourcentage
< 6 Mois	4	31
6 M-1 an	1	8
1an et plus	8	62
Total	13	100

La majorité des patients consommaient du N₂O depuis 1an soit 62% des cas et dans 39 % la durée était inférieure à 1an

Tableau III: Répartition des patients selon le Mode de consommation de N₂O

Mode de consommation N₂O	Effectif	Pourcentage
Quotidien 2-20 cartouches/ ballons	5	38
Quotidien 20-30 cartouches/ballons	1	8
Quotidien 30-70 cartouches/ballons	1	8
Quotidien 70-200 cartouches/ballons	2	15
Quotidien 200-300 cartouches/ballons	3	17
Occasionnel 5-100 cartouches/ballons	1	8
Total	13	100

La totalité des patients consommaient de façon quotidienne le N₂O soit 86% des cas

5.2 Aspects cliniques

Tableau IV: Répartition des patients selon le délai d'apparition des signes à partir de l'augmentation

Délai d'apparition des signes à partir de l'augmentation	Effectif	Pourcentage
24h-48h	2	17
1 semaine	2	17
3 semaines ou plus	4	31
Non précise	5	33
Total	13	100

Les signes neurologies sont apparus à 24h-1 semaine à partir de l'augmentation chez 34 % des patients

Tableau V: Répartition des patients selon la durée d'évolution des troubles avant l'admission

Durée d'évolution des troubles avant d'admission	Effective	Pourcentage
1-14 jours	6	46
15-20 jours	6	46
Non précise	1	8
Total	13	100

La majorité des patients avaient eu les symptômes 1-20 jours avant l'hospitalisation soit 92 % des cas

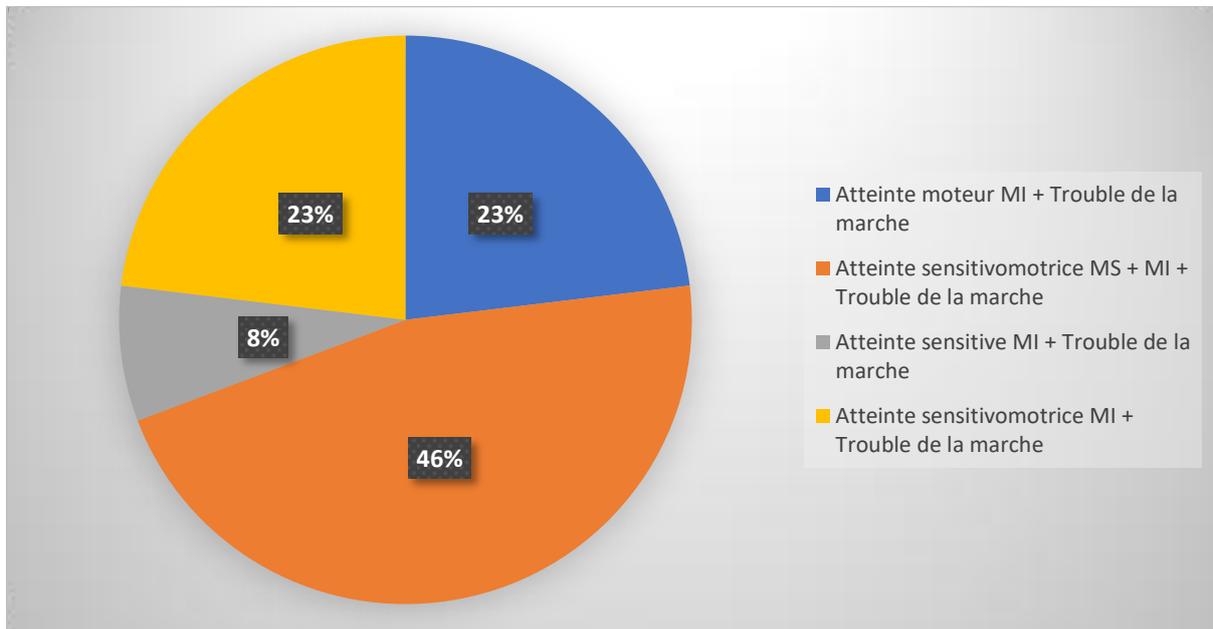


Figure 9: Répartition des patients selon la modalité d'admission

Le trouble de la marche était retrouvé chez 100% de nos patients

Tableau VI: Répartition des patients selon l'atteinte clinique (à l'examen clinique)

Atteinte clinique	Effectif	Pourcentage
Atteinte centrale Isolée (grosses fibres : ataxie, Romberg, hypopallesthésie)	3	23
Atteinte mixte (centrale (grosses fibres + petites fibres) + périphérique)	10	77
Atteinte périphérique isolée (sd neurogène périphérique isolé)	0	0
Total	13	100

Une atteinte neurologique mixte était retrouvée chez 77% des patients

5.3 Aspects paracliniques

Aspects imagerie et électrique

Tableau VII: Répartition des patients selon le résultat de l'IRM médullaire

IRM Médullaire	Effectif	Pourcentage
Myélopathie (hypersignal extensif du cordon médullaire Postérieur cervical)	3	23
Normale	7	54
Non fait	3	23
Total	13	100

Une atteinte centrale était retrouvée chez 23% des patients

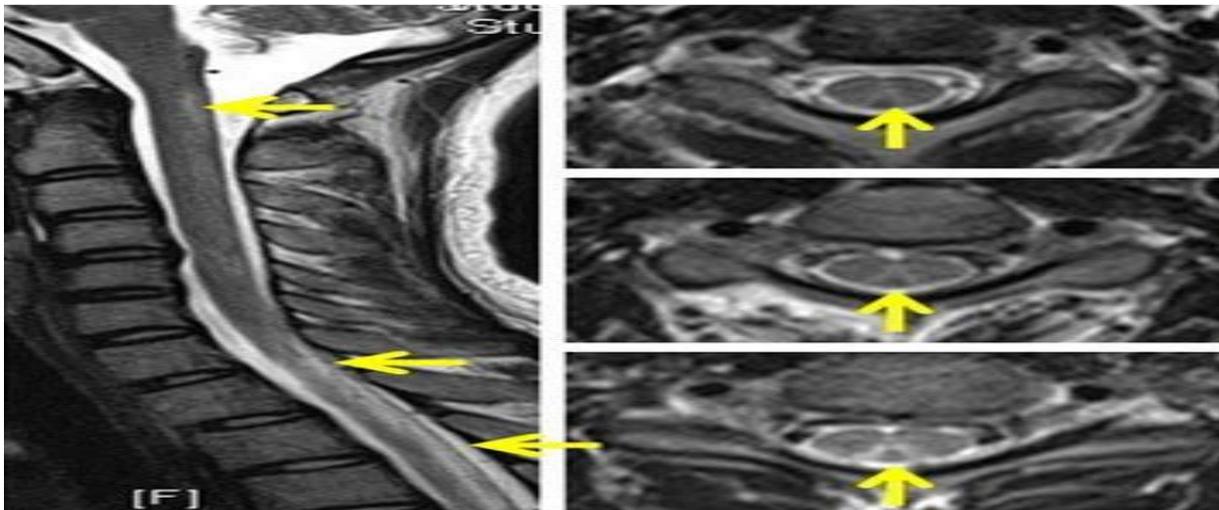


Tableau VIII: Répartition des patients selon les résultats d'ENMG

ENMG	Effectif	Pourcentage
Polyneuropathie axonale sensitivomotrice longueur dépendante	7	56
Polyneuropathie démyélinisante	1	8
Normal	3	23
Non fait	2	15
Total	13	100

Une polyneuropathie axonale sensitivo-moteur était retrouvée chez 56 % des cas

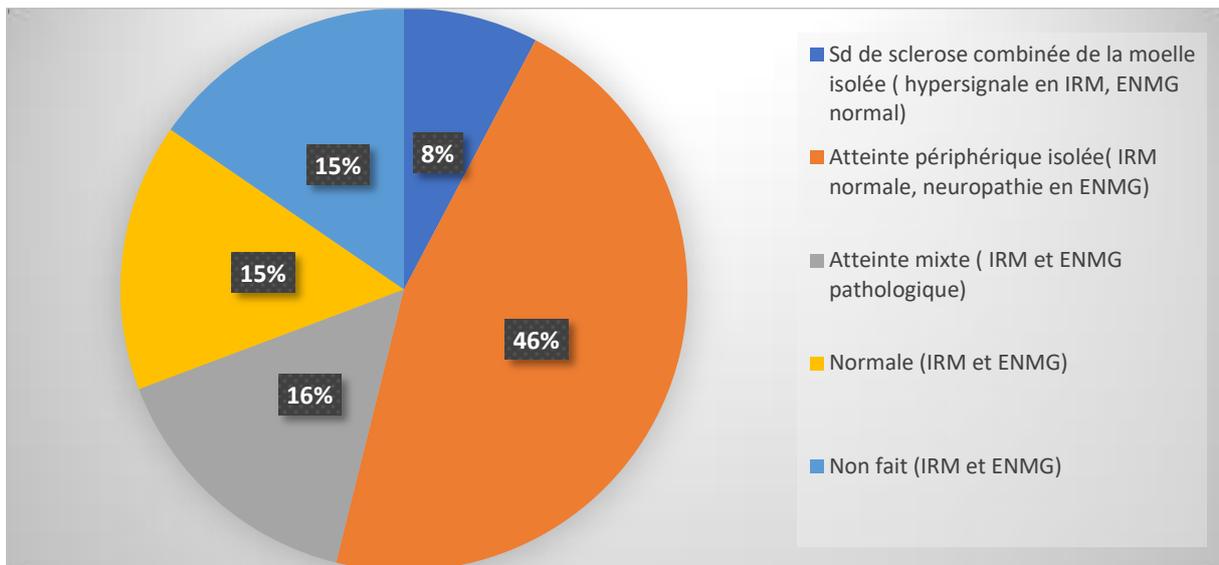


Figure 10: Répartition des patients selon les différents types d'atteintes :

Centrale, Périphérique, Mixte confirmés par l'IRM et/ou ENMG

La majorité des patients avaient une atteinte neurologique périphérique soit 46% des cas

Aspects biologiques

Tableau IX: Répartition des patients selon la valeur de vitamine B12

Dosage de la vitamine b12	Effectif	Pourcentage
Normal	7	54
Diminué	6	46
Total	13	100

La vitamine B 12 était diminué chez 46 % des cas et normal chez 54%

Tableau X: Répartition des patients selon la valeur de l'homocystéine

Homocystéine	Effectif	Pourcentage
Hyperhomocystéinémie	12	92
Non fait	1	8
Total	13	100

La totalité de nos patients présentaient une hyperhomocystéinémie soit 92 %

Tableau XI: Répartition des patients selon la valeur de Acide Méthyl malonique

AMM	Effectif	Pourcentage
Elevé	8	62
Non fait	5	38
Total	13	100

La majorité des patients présentaient une élévation de AMM soit 62%

5.4 Prise en charge

Tableau 21 : Répartition des patients selon le traitement médicamenteux par la vitamine B12

Vitaminothérapie par B12	Effectif	Pourcentage
1 ampoule en IM/jr pdt 1mois puis 1 ampoule/semaine pdt 3mois puis 1 ampoule/mois pdt 6 mois	13	100
Total	13	100

La totalité des patients ont reçu de vitamine B12 en IM

Tableau XII: Répartition des patients selon le traitement non médicamenteux

Traitement non médicamenteux	Effectif	Pourcentage
Addictologie + kinésithérapie+ psychologie	1	8
Kinésithérapie + addictologie	2	15
Kinésithérapie	3	23
Aucuns	7	54
Total	13	100

La moitié des patients n'ont pas bénéficié du traitement non médicamenteux soit 54%

5.5 Evolution et/ou pronostic et durée du séjour dans le service

Tableau XIII: Répartition des patients selon la durée du séjour

Durée de séjour	Effectif	Pourcentage
2 jours	2	15
1 semaine	9	70
2 semaines	2	15
Total	13	100

La majorité des patients ont fait une durée de séjour de 1 semaine soit 70%

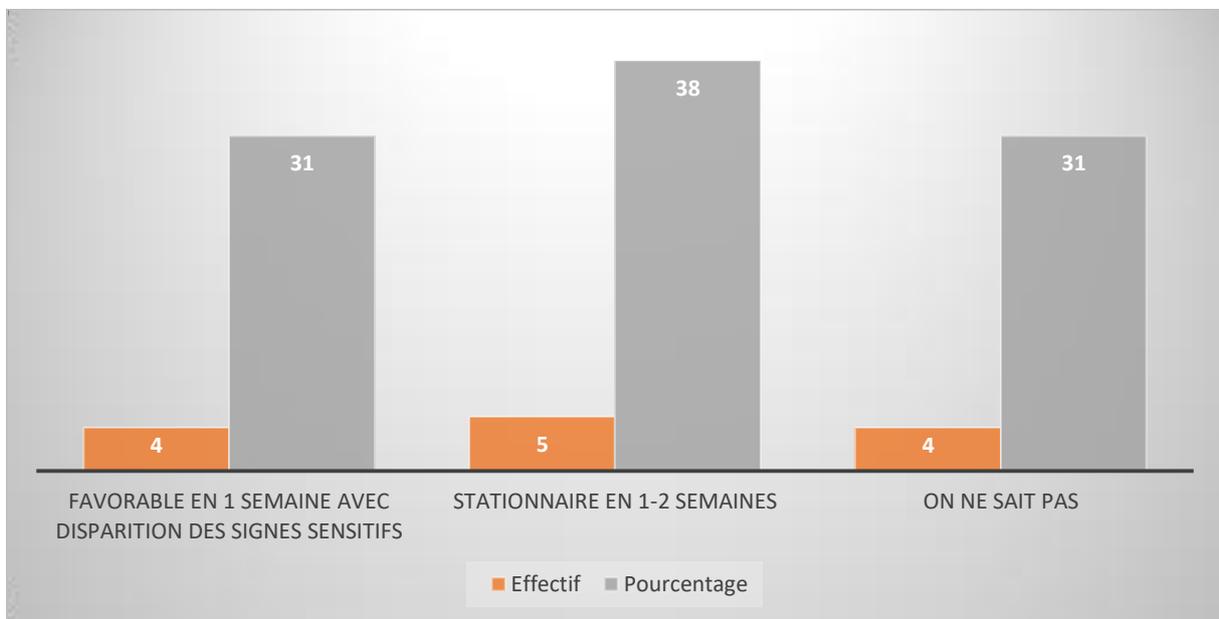


Figure 11: Répartition des patients selon l'évolution sous traitement

Dans 31% des cas, le pronostic était favorable avec disparition des troubles sensitifs en 1 semaine

Tableau XIV: Répartition des patients selon le mode de sortie

Mode de sortie	Effectif	Pourcentage
Retour à domicile	8	62
Soins de Suite et de Réadaptation	1	8
Contre avis médical	4	30
Total	13	100

On notait un pourcentage important des sorties contre avis médicale qui représente 30%.

6. DISCUSSION

Commentaire et discussions

Il s'agit d'étude rétrospective sur dossiers, descriptive des cas observés sur 1 an, portant sur les complications neurologiques lié à la consommation du protoxyde d'azote Au cours de ce travail, 13 dossiers ont été examinés.

6.1 Données sociodémographiques :

6.1.1 Age, Sexe et le niveau d'étude

La majorité des patients étaient représenté par des adultes jeunes dans 77% des cas, avec une tranche d'âge comprise entre 21-26ans

- Le sexe masculin représentait 54%, contre 46% du sexe féminin ; avec un Ratio : 1,16.
- Ceci peut être expliquer p₂ar le fait que le protoxyde d'azote n'est pas considéré comme une drogue par les jeunes pour quelques raisons :
 - Premièrement à cause de sa large disponibilité notamment dans les épiceries et grande surface en accès libre,
 - Secondairement par la durée courte des effets du N₂O qui entraine une addiction ;
 - Troisièmes raisons par la non interdiction comme les autres drogues.

On note un lien direct entre le niveau de scolarité et la fréquence de consommation du N₂O, effectivement 54 % des patient n'ont pas atteint le lycée. Un seul patient recensé avait fait des études supérieures.

Une méta-analyse des différentes études réalisées sur les méfaits du N₂O rapporte que près des trois quarts de leurs patients régulièrement exposés au N₂O étaient des utilisateurs récréatifs [33]. L'utilisation du N₂O comme « gaz hilarant » est devenue populaire au début des années 1800 lors des soirées aristocratiques. Au fil du temps, l'image sociale du N₂O en tant qu'agent récréatif est passée d'une « drogue de la haute société » à une « drogue psychédélique », pour finir au cours de la dernière décennie comme une « drogue de crack hippie ».

L'enquête 2016/2017 sur la criminalité en Angleterre et au Pays de Galles a indiqué que 2,6 % des adultes âgés de 16 à 59 ans (environ 840 000 personnes) avaient consommé du N₂O au cours de l'année précédente [34]. Parmi les sujets les plus jeunes, la prévalence de l'utilisation de N₂O était considérablement plus élevée avec 9,3 %, des âges comprises 16-24 ans ont déclaré avoir consommé du N₂O (hommes, 11,1 % ; femmes, 7,4 %) au cours de l'année précédente [34].

La Global Drug Survey 2014 (GDS2014), menée dans 17 pays sur 74 864 participants, a confirmé la popularité croissante du N₂O en tant que drogue récréative avec une prévalence

de 38,6 % et 29,4 % au Royaume-Uni et aux États-Unis, respectivement [35]. Dans la plupart des cas déclaré au CEIP-A centre d'addictologie et de vigilance était des jeunes âgés de 18-34ans.

6.2 Modalité de consommation

6.2.1 Consommation d'autres toxiques en plus du protoxyde d'azote

Dans notre étude nos patients consommaient d'autres toxiques en plus de la consommation du N₂O dans 69% des cas répartis comme suit : tabac, alcool, cannabis, chicha soit respectivement 23% ; 31% ; 8% ; 8%. Il a été rapporté dans la littérature que la majorité des jeunes consommant le N₂O ont déjà un comportement additif à d'autres substances psychotropes comme l'alcool, le tabac, opiacé, cannabis... [1,3]. Concernant nos patients, la totalité considérait que la consommation du N₂O n'est pas addictif et estimait qu'ils pouvaient arrêter la consommation quand ils le voulaient.

Pourtant, confrontés aux atteintes neurologiques liées au protoxyde d'azote que présentaient leurs amis, ils poursuivaient leur consommation, ce qui témoigne d'une dépendance réelle au produit. Le comportement addictif lié au protoxyde d'azote pourrait s'expliquer par le fait que le N₂O a plusieurs mécanismes d'action, dont la libération d'opiacés endogènes, du GABA, et l'inhibition des voies NMDA [57, 58].

Au Royaume-Uni, le N₂O est la deuxième drogue récréative la plus consommée après la marijuana [59]. Il est dit dans la littérature que la consommation associée du N₂O avec les autres substances psychotropes majore les risques de dépendance [59].

6.3 La durée, Mode de consommation du N₂O et signalisation d'une augmentation récente de la consommation avant l'apparition des signes neurologique :

61% de nos patients consommaient du N₂O depuis plus d'un an et chez les autres 39% la durée était inférieure à 1an. Dans la littérature la plupart des jeunes de 18 ans et plus soit 50% ont commencé la consommation il y a une année et une minorité moins d'une année [33].

L'exposition régulière au N₂O a été définie comme une exposition répétée au N₂O, en particulier dans un cadre récréatif, de gestion de la douleur ou d'exposition professionnelle, avec une consommation minimale d'une cartouche par mois [34]. Nos patients consommaient de façon quotidienne le N₂O à but récréatif et parmi eux ceux qui prenaient 2-19 cartouches ou ballons/jour représentaient 38%, 20-69 cartouches ou ballons/jour représentaient 16%, 70-200 cartouches ou ballons/jour représentaient 32% et 8% était occasionnel pendant les weekends ou les fêtes. Alors qu'il y n'existe pas de distinction claire entre une utilisation occasionnelle et intensive, la consommation moyenne déclarée chez les utilisateurs de

protoxyde d'azote est de 10 « cartouches » par occasion, 80 % des utilisateurs n'en utilisant qu'une fois par an [60].

La consommation répétée voir quotidienne du N₂O est liée à l'effet court du N₂O disparaissant au bout de 2-3mn. Cela contribue à l'augmentation de la consommation et à la dépendance. Pour chaque patient, nous avons estimé le nombre moyen de cartouches consommées par jour et la durée d'exposition en années. Une cartouche de N₂O correspond à 8 litres du gaz N₂O. Pour nos patients qui consomment 200 cartouches par jour cela correspond à 1600 litre du gaz N₂O, pour ceux qui consomment 300 cartouches par jour à 2400 litres du gaz N₂O, pour ceux qui consomment 120 cartouches, à 960 litres du gaz N₂O, enfin pour ceux qui consomment 10 et 20 cartouches, à 80-120 litres du gaz N₂O. Ainsi dans notre étude, 90% de nos patients consommaient en moyenne plus de 200 litres du gaz N₂O par jour. Un patient sur deux a signalé une augmentation récente de la consommation du N₂O avant l'apparition des signes neurologiques.

Dans un cas rapporté, un jeune consommateur du N₂O âgé de 19 ans a été hospitalisé pour engourdissement d'installation progressive et ascendante des 4 membres et troubles de la marche évoluant depuis 1 mois, suite à une consommation récréative du N₂O. Pendant cette période, il a inhalé environ 500 à 600 cartouches de ballons remplis de N₂O pendant 5 à 6 heures séances, 4 à 5 fois par semaine. Le diagnostic final était une atteinte mixte (polyneuropathie périphérique et myélopathie) induite par le N₂O [36].

Dans un autre cas rapporté, une jeune femme de 24 ans a été hospitalisée pour paresthésie et trouble de la marche. Après quelques jours, elle a révélé qu'elle a consommée environ 25 bonbonnes par semaine et sa dernière utilisation environ 5 jours avant l'hospitalisation qui correspond à la veille de l'apparition de ses symptômes [37]. Ces deux observations vont dans le même sens que nos résultats, et plaident pour établir un lien entre une augmentation récente de la consommation du N₂O et l'apparition des symptômes neurologique

6.4 ASPECTS CLINIQUES

6.4.1 Délai d'apparition des signes neurologique à partir de l'augmentation ; Durée d'apparition des troubles avant l'admission et Les modalités d'hospitalisation

Les signes neurologiques sont apparus à 24h-1 semaine à partir de l'augmentation chez la majorité des patients, ceci peut s'expliquer non seulement par la consommation chronique mais aussi par la consommation récente d'une dose forte de N₂O, qui non seulement peut entraîner l'apparition des signes neurologiques et extra neurologiques.

Nos patients avaient eu les symptômes 1-20 jours avant l'hospitalisation soit 92% des cas, ceci s'explique par le fait que la majorité pensait que les symptômes étaient passagers ; d'autres avaient débuté une automédication par vitamine B12 orale, sans succès.

En ce qui concerne la modalité d'admission 100% de nos patients sont passés par le service des urgences, et nous avons été contactés par les urgentistes à chaque fois qu'un cas d'intoxication au protoxyde d'azote arrivait. Ceci s'explique par le fait que nous avons sensibilisés les urgentistes sur le méfait de cette drogue au niveau du système nerveux central et périphérique. Concernant le motif d'admission le trouble de la marche (à type instabilité) était retrouvé chez 100% de nos patients, l'atteinte sensitivo-motrice des MS+MI était retrouvée dans 46 %, et atteinte sensitive MI à 8% des cas. Dans nos observations tous les patients avaient consulté pour trouble de la marche à type d'instabilité et des paresthésies ascendantes aux 4 membres plus accentuées aux MI. Les données sont concordantes à celles de la littérature [36,37,38,39,40].

6.4.2 Sur le plan neurologique

Dans notre étude le tableau le plus rencontré était :

- Une atteinte périphérique isolée à types de polyradiculoneuropathie axonale et/ou démyélinisante ou axono-démyélinisante. Ces patients ont présenté cliniquement un syndrome neurogène périphérique sensitivo-moteur fait (des paresthésies en gants et chaussette comme signe subjectifs à type de fourmillement, d'engourdissements et de picotement ou brûlure. Des paraparésies, une tétraparésie ainsi qu'une atteinte isolée des MS, des troubles des réflexes ostéotendineux qui étaient abolis ou diminués).
- Suivi d'une atteinte mixte associant une atteinte périphérique (polyneuropathie) à une atteinte centrale (myélopathie à type de sclérose combinée de la moelle) cliniquement nous avons retrouvé un syndrome neurogène périphérique et un syndrome cordonal postérieur {une ataxie proprioceptive, des troubles de la marche (sur la pointe de pieds, sur le talon et en tandem qui était souvent difficile voire impossible) ; des troubles de l'équilibre, Romberg positive, arthrokinésie (trouble de la position articulaire), hypopallesthésie et une hypoesthésie tactile }.
- L'atteinte centrale isolée (myélopathie) était retrouvée chez un seul patient fait d'un tableau de sclérose combinée de la moelle.

Nos résultats sont comparables à ceux d'une méta-analyse dans laquelle trois diagnostics étaient les plus fréquemment rapportés à savoir la sclérose combinée de la moelle (28 %), l'atteinte mixte (26 %) et la polyneuropathie démyélinisante

généralisée (23 %) [33]. Nos résultats sont également similaires aux différents cas reports que voici :

- Dans une étude "évaluant l'hyperhomocystéinémie secondaire au N₂O chez les drépanocytaires", une neuropathie périphérique a été observé chez les deux patients après l'administration du N₂O comme antalgique [38].
- Dans un case report [36] une atteinte mixte (myélopathie et neuropathie périphérique) a été retrouvé chez leur patient de 19 ans qui présentait cliniquement une abolition des réflexes ostéotendineux de façon bilatérale avec Babinski indifférent, un signe d'Lhermitte, un Romberg positif, une marche ataxique avec un steppage. Un trouble de la sensibilité superficielle à type d'hypoesthésie pic-touche remontant au niveau de la jonction cervico-thoracique et une diminution des sensations thermo-algique sur tous les extrémités distales (modèle de gants et de bas).
- Case report [37] avait retrouvé également une polyneuropathie périphérique d'installation ascendante chez leur patiente de 24 ans consommant le N₂O à but récréative l'examen neurologique de leur patiente avait retrouvé une force musculaire normale avec une diminution des réflexes ostéotendineux, une hypoesthésie pic-touche aux quatre membres et une tétraparésie.

Un aperçu plus approfondi de l'utilisation récréative du N₂O peut être obtenu en examinant les effets secondaires liés à l'utilisation médicale de N₂O.

Une Revue, fait intéressant, dans une série de cas publiée par des anesthésistes, 6 cas ont démontré des déficits neurologiques sévères après une seule intervention chirurgicale avec aussi peu que 90 min d'oxyde nitreux. Les symptômes ont commencé 2,5 à 6 semaines après la chirurgie [37]. Le protoxyde d'azote est utilisé à la fois pour des raisons médicales et récréatives et Les médecins doivent comprendre les complications potentielles étant donné que le N₂O est largement disponible et des symptômes peuvent apparaître après une seule exposition. Même si l'utilisation du N₂O en médecine et en dentisterie a diminué, l'usage est en augmentation et les patients peuvent présenter des symptômes neurologiques peu clairs.

6.5 ASPECTS PARACLINIQUES

6.5.1 Sur le plan de l'imagerie médicale (IRM médullaire) et électrique (ENMG)

IRM médullaire était réalisée chez 77%, non fait chez 23%, parmi les 77% ayant réalisée IRM Seule 23% des patients avaient une atteinte médullaire à type d'une sclérose combinée de la moelle caractérisée à l'imagerie par une "**hypersignal extensif du cordon médullaire**

Postérieur cervical en coupe sagittal T2 STIR associé à un hypersignal en V inversé sur les coupes axiales”.

Par contre l'ENMG était réalisé chez la majorité des patients soit 85% des cas, et a retrouvé une polyneuropathie axonale sensitivo-moteur et/ou démyélinisante chez 62% des cas.

Au totale nous avons retrouvé trois complications neurologiques différentes en lien avec la consommation du N₂O confirmé par les examens complémentaires :

- Une myélopathie isolée,
- Une atteinte mixte et
- Une polyneuropathie axonale sensitivo-motrice et/ou démyélinisante.

La normalité de l'IRM médullaire chez certains patients peut s'expliquer par l'absence de la réalisation d'une séquence appelé STIR qui est mieux adapté pour voir les lésions médullaires liée à la consommation du N₂O.

La non réalisation de l'ENMG et IRM médullaire était due à une sortie précoce des patients contre avis médical.

Nos résultats sont similaires à un case rapport réalisé par “kenmegne caroline et al” portant sur la neurotoxicité du par carence en vitamine B12, leur patient avait des signes en faveur d'une atteinte mixte (myélopathie associée à une neuropathie périphérique) [39].

Notre étude concordait également avec celui de Jules C Beal et al (Case report) qui ont retrouvé une atteinte mixte (une myélopathie et une polyneuropathie sensorimotrice axonale aiguë) [40].

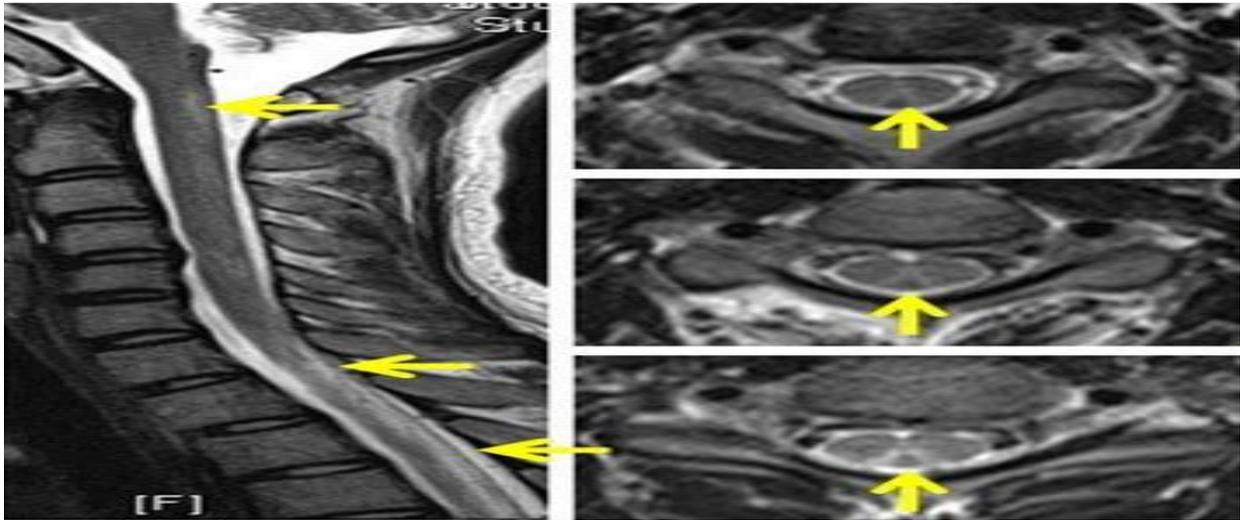
Dans trois autres cases reports [36,37,38], leurs patients présentaient respectivement une atteinte mixte, une polyneuropathie sensorimotrice axonale et une polyneuropathie axono-démyélinisante.

En fin Une étude antérieure de Heyer et al [63] a rapporté un jeune de 25 ans élève qui a abusé du N₂O et a développé des signes d'une polyneuropathie sensorimotrice et myélopathie.

Dans La littérature plusieurs informations sont disponibles montrant l'effets secondaire du N₂O sur le système nerveux central et périphérique confirmant les données trouvées dans notre étude sur le plan paraclinique (IRM et ENMG) : l'atteinte axonale souvent démyélinisante qui peut être sensitivomotrice, sensitive ou moteur, associé à une atteinte postérieure de la moelle épinière souvent localisé au niveau cervical et rarement au niveau dorsal visible en séquence T2 STIR.

Une interaction clé se produit entre la vitamine B12 et le folate lors de la synthèse de la méthionine à travers l'homocystéine par l'enzyme méthionine synthase. L'activité de la vitamine B12 dans ce processus est inhibée par le N₂O. Et cela peut entraîner une diminution

de la synthèse de méthionine et S-adénosyl méthionine, qui, à leur tour, peuvent conduire à une démyélinisation du système nerveux, provoquant une polyneuropathie et dégénérescence de la moelle épinière [61,62].



Hypersignal extensif du cordon médullaire Postérieur cervical en coupe sagittal T2 STIR associé à un hypersignal en V inversé sur les coupes axiales

6.5.2 Examen biologique : vitamine B12, homocystéinémie, AMM (Acide Méthyl malonique)

Dans la littérature le dosage seul de la vitamine B12 ne permet pas de poser le diagnostic de carence en vitamine B12 causée par la consommation du N₂O.

Notre étude confirme cela car la majorité de nos patients avaient un taux de dosage de la vitamine B12 dans la fourchette normale soit 54% des cas ; et le diagnostic était posé dans tous les cas avec le dosage de l'homocystéine et celui de l'AMM qui était toujours augmenté en cas de carence en vitamine B12 même si le dosage de celle-ci était normal ou diminué (une hyperhomocystéinémie > 10 µmol/L dans 92% et élévation de AMM > 0,2 µmol/L dans 62%).

Nos résultats concordent avec les différentes études que voici :

- Un méta analyse pourtant [34] sur 100 patients, une carence en vitamine B12 a été diagnostiquée par une hyperhomocystéinémie > 15 µmol/L et un acide méthyl malonique > 0,4 µmol/L chez plus de 90 % de leurs patients. Et les trois quarts de leurs patients présentaient un faible statut en vitamine B12 (<150 pmol/L).
- Dans un case report [37] le dosage de la vitamine B12 était normale au début, par contre la patiente avait une hyperhomocystéinémie à 131,8 et un AMM élevé à 68,09 ;

et le contrôle du dosage de la vitamine B12 à une semaine était revenu diminuer à 150 pg/mL (211–911 pg/mL).

- Dans un case report [38] une hyperhomocystéinémie a été trouvée chez les deux patients drépanocytaires qui avaient reçu du N₂O comme antalgique diagnostiquant ainsi une carence en vitamine B12.
- En fin dans un autre case report [40] réalisé par Jules C Beal et al retrouvait une valeur normale de la vitamine B12 associée à une hyperhomocystéinémie chez une jeune fille de 17 ans qui consommait le N₂O à bu réactive durant un an et plus.

Dans la littérature il a été rapporté que l'exposition au N₂O est bien décrite comme le moyen le plus efficace de produire une carence en vitamine B12 dans les modèles animaux [25,41,42,43]. Car Le N₂O induit l'oxydation du centre de cobalt actif contenu dans la structure chimique de la vitamine B12. Elle induit également un déplacement de la molécule de vitamine B12 de la méthionine synthase (MTR) avec une perte parallèle de l'activité méthionine synthase (MTR) [25]. Dans le corps humain, la vitamine B12 est physiologiquement active sous deux formes :

- 1) La méthylcobalamine qui représente un cofacteur de l'enzyme méthyltransférase 5-méthyltétrahydrofolate-homocystéine méthyltransférase, également connue sous le nom de méthionine synthase (MTR), et
- 2) L'adénosylcobalamine qui sert de cofacteur pour l'enzyme méthylmalonyl coenzyme A mutase (MMCoAM) [44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54].

Un défaut d'activité MMCoAM conduit à une accumulation d'acide méthylmalonique tandis qu'un défaut d'activité MTR conduit à une diminution de la méthionine et à une augmentation des concentrations d'homocystéine et de S-adénosyl-homocystéine ainsi que de méthyl tétrahydrofolate [25]. Ceci explique pourquoi une carence en vitamine B12 est toujours diagnostiquée par une hyperhomocystéinémie et l'élévation de l'AMM.

Dans notre étude nous avons constatés que nos patients ont été exposés de façon régulière dans le temps au N₂O (durée comprise 6mois-1an avec une consommation quotidienne).

Dans la littérature, dans une expérience chez les rats, il a été constaté que l'exposition à un mélange à 50 % N₂O et à 50 % O₂ pendant 48 h était associée à une réduction de 70 % de l'activité MTR dans le foie, les reins et le cerveau sans modification significative de l'activité de la MMCoAM [35]. Et une exposition prolongée à 50 % de N₂O a induit une diminution supplémentaire des activités MTR et MMCoAM (12 % et 32 % des valeurs témoins après 33 jours, respectivement). Cette expérience démontre l'effet dépendant du temps que le N₂O exerce sur la réduction de l'activité enzymatique de MTR et MMCoAM. L'effet du N₂O sur le

MTR est évident dès les premières heures d'exposition, tandis que l'effet sur le MMCoAM nécessite des temps d'exposition plus longs [55]. Une exposition prolongée au N₂O provoque une diminution de l'activité du MTR et du MMCoAM avec des effets néfastes sur les marqueurs du métabolisme [55].

6.6 ASPECTS THERAPEUTIQUES

6.5.1 Médicamenteux et non médicamenteux

La totalité de nos patients ont eu un traitement par vitamine B12 soit 100% a raison d'une 1 ampoule en IM/jr pendant 1 mois puis 1 ampoule/semaine pendant 3 mois puis 1 ampoule/mois pendant 6 mois, le traitement étant débuté dès que le diagnostic est posé dans le service.

Comme décrit dans la littérature le traitement de l'intoxication par le N₂O se fait par l'administration de la vitamine B12 en IM mais le traitement diffère selon les équipes ; dans un case report [36], une semaine après l'hospitalisation le patient a commencé une cure d'injections de vitamine B12 : 1000 µg/jour pendant 5 jours, suivi de 1000 µg/semaine pendant 2 mois. Dans un case report [37] la patiente a été traitée avec 1 mg de B12 intramusculaire et gabapentine pour la douleur neuropathique la durée du traitement n'a pas été précisée. Dans une étude sur Toxicité du protoxyde d'azote : technique et aspects thérapeutiques [56]. Suite au mécanisme d'action du N₂O sur l'inactivation de la vitamine B12 par l'oxydation d'alanine Cob (I) en alanine Cob (III), ce qui donne une carence fonctionnelle en vitamine B12 Ont pensé à faire une administration orale de la méthionine pouvant accélérer la récupération, car cela fournit des substrats immédiats pour la méthionine synthase réaction.

Dans la présente étude nous avons conseillé tous nos patients d'arrêter la consommation du N₂O afin d'obtenir la récupération la plus complète possible. Ceci dit la moitié des patients n'ont pas bénéficié du traitement non médicamenteux : kinésithérapie, consultation d'addictologie et de psychologie. La kinésithérapie seule a été réalisée chez 23%, association kinésithérapie addictologie a été réalisé chez 15% et l'association addictologie, kinésithérapie et psychothérapie chez 8%.

Ceci peut s'expliquer :

- 1) Par le refus des patients d'être vu par la psychologue, les addictologues infirmières et
- 2) Par la sortie précoce de certains patients contre avis médical. La réalisation de la kinésithérapie n'avait pas posé de problème vis-à-vis des patients à cause de la présence des troubles de la marche.

6.7 L'évolutions et/ou le pronostic dans le service

La majorité des patients ont été hospitalisés pour une durée de séjour d'une semaine soit 69%. L'évolution était stationnaire dans 38% en deux (2) semaines, en une (1) semaine l'évolution était favorable avec disparition des troubles sensitifs et une amélioration de la marche ataxique chez 31% sous traitement.

Un case report [36] a également montré qu'à une semaine de traitement chez leur patient notait une diminution de L'engourdissement, avec une légère démarche ataxique. Après 2 mois d'abstinence de N₂O, le patient a récupéré complètement sans aucune séquelle neurologique.

Dans un case report [37] leur patiente a présenté une évolution favorable avec une diminution considérable des troubles sensitifs sous traitement à type d'engourdissement et une amélioration de la marche ataxique au bout d'une semaine de traitement par la vitamine B12.

Dans notre étude nous n'avons pas de retour sur le tableau clinique de nos patients après leurs sorties, car aucuns d'entre eux n'aient venu aux RDV de contrôle médical et ne répondaient pas à l'appel téléphonique. Malgré cela nous nous sommes renseignés auprès de leurs camarades, ont confirmés une récupération totale sans preuve de notre part et ont rapporté également la non arrêt de la consommation du N₂O chez la moitié de nos patients.

Le Mode de sortie des patients était diversifié : 31% sont sortis contre avis médical, la majorité des sortis étaient autorisé à la maison, et 8 % dans le centre de rééducation et de réadaptation physique.

À noter également que parmi les sortis autoriser à domicile soit 62%, près de la moitié ont refusé d'aller au centre de rééducation et de réadaptation alors qu'une ordonnance de kinésithérapie à faire en ville a été donné.

La sortie précoce et le refus des poursuites des soins de certains patients contre avis médical pouvaient s'expliquer d'une part par l'impatience de rester hospitaliser, et d'après eux le fait d'avoir comme traitement qu'une seule injection en IM de la vitamine B12 (car ils considéraient ne pas avoir de traitement, et pensaient que cela est faisable chez eux). Et d'autre part du fait que leurs parents n'étaient pas au courons de leurs hospitalisations, ni de la cause d'hospitalisation.

Conclusion :

Ce travail met en évidence la résurgence de troubles neurologiques liés à la carence en vitamine B12 du fait de l'usage détourné du protoxyde d'azote. Le comportement à risque de jeunes adolescents à la recherche de sensation forte. Le protoxyde d'azote (N₂O) encore appelé gaz hilarant est utilisé à la fois pour des raisons médicales et récréatives. Nous avons noté une consommation du protoxyde d'azote à bu récréatif, en particulier chez les adolescents. L'anamnèse et l'examen neurologique des patients, associés à la réalisation d'une imagerie médullaire, aux études électrophysiologiques, et à la biologie sont essentiels pour poser le diagnostic de polyneuropathie ou de myélopathie induites par le N₂O, qui peuvent être accompagnées ou non d'anomalies hématologiques. Une sensibilisation des jeunes à l'arrêt de la consommation du N₂O est nécessaire pour diminuer son incidence.

Recommandation ou suggestions

Aux pouvoirs publics

- Déjà fait : Interdiction de vendre et de distribuer aux mineurs tout produit spécifiquement destiné à faciliter l'extraction de protoxyde d'azote afin d'en obtenir des effets psychoactifs". Loi voté le 1er juin loi n° 2021-695 du 1er juin 2021
- Interdire l'utilisation du N₂O dans les endroits festifs comme les boites de nuit.
- Assurer une bonne communication et une sensibilisation des jeunes par tous les moyens sur la gravité et les méfaits souvent irréversibles du protoxyde d'azote sur la santé.
- Promouvoir le recrutement, l'information et la formation des policiers dans la cellule de lutte anti-drogue.
- Améliorer le plateau technique des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance-addictologie (CEIP-A)

AUX personnels de santé

- A l'endroit des médecins urgentistes devant un trouble de marche associé à des paresthésies chez un jeune patient, de faire une anamnèse minutieuse sur les antécédents de prise de toxiques.
- Prévenir un neurologue devant tout cas suspect.
- Diminuer sinon arrêter l'utilisation du protoxyde d'azote en tant qu'anesthésique et/ou antalgique.
- Connaître les méfaits du protoxyde d'azote sur l'organisme.

A la population

- Arrêter et/ou ne pas commencer la consommation du protoxyde d'azote a bu récréatif.
- Ne pas multiplier les prises malgré l'effet fugace du produit.
- Eviter les mélanges avec d'autres toxiques.
- Consulter à l'hôpital dès l'apparition des symptômes (fourmillements...) et arrêter la consommation
- Ne pas faire l'automédication

Référence ou bibliographie

1. Drogues-info-service 5 juin 2021 en ligne
2. WWW. Wikipédia. org
3. Communiqué de presse drogue-info-service 9 juillet 2020
4. Communiqué de presse drogue-info-service 19 novembre 2019
5. Micallef J, Jouanjus E, Mallaret M, Lapeyre Mestre M. Safetysignal detection by the French Addictovigilance Network : Innovative method of investigation, examples and utile for public health. *Thérapie* 2019 ;74(6) :579—90.
6. Tani J., Weng H.Y., Chen H.J., Chang T.S., Sung J.Y., Lin C.S. Elucidating unique axonal dysfunction between nitrous oxide abuse and vitamin B12 deficiency. *Front Neurol* 2019 ; 10 : pp. 704
7. Bulletin national d'Addictovigilance. Le protoxyde d'azote.2019. Accessed 13 January 2020 <http://www.addictovigilance.fr/gris-Bulletin-no9-Janvier-2019>
8. Centre d'Evaluation et d'information sur la Pharmacodépendance (CEIP) - Addictovigilance de Nantes Rapport national d'addictovigilance.2019. accessed january 10, 2020 https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ce8ce8158f1d0a7427961adc5d9bc54b.pdf
9. CSP : Comité scientifique permanent « psychotropes, stupéfiants et addictions ».2019. accessed january 10, 2020 (1pp.) https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/1a0fc72bdfef9f26017128df3dbe50b4.pdf
10. Sylvie Deheul, Anne-Sylvie caous, Louse carton et al. Protoxyde d'azote : histoire en haut-de-France. Communication orales 2021
11. MS Hamilton, S Blackmore. Investigation of megaloblastic anemia : cobalamin, folate and metabolite status. *Dacie and lewis practical haematology e-book*, 2012- Churchill Livingstone.
12. Andrès E, Loukili NH, Noël E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ* 2004 ;171 :251-9.
13. Rufenacht P, Mach-Pascual S, Iten A. Hypovitaminose B12 : challenge diagnostique et thérapeutique. *Rev Med Suisse* 2008 ; 4 : 2212-7.
14. Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency : à guide for the primary care physician. *Arch Intern Med* 1999 ;159 :1289-98.

15. Klee GG. Cobalamin and folate evaluation: measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B12 and folate. *Clin Chem* 2000 ;46 :1277-83.
16. Nicolas JP, Guéant JL. Absorption, distribution et excrétion de la vitamine B12. *Ann Gastroenterol Hepatol* 1994 ;30 :270-6.
17. Federici L, Henoun Loukili N, Zimmer J, Affenberger S, Maloysel F, Andrès E. Manifestations hématologiques de la carence en vitamine B12 : données personnelles et revue de la littérature. *Rev Med Interne* 2007 ;28 :225-31.
18. Koury MJ, Ponka P. New insights into erythropoiesis: the role of folate, vitamin B12, and iron. *Annu Rev Nutr* 2004;24:105-31.
19. Scalabrino G, Peracchi M. New insights into the pathophysiology of cobalamin deficiency. *Trends Mol Med* 2006 ;12 :247-54.
20. Serraj K, Mecili M, Andrès E. Signes et symptômes de la carence en vitamine B12 : revue critique de la littérature. *Med Thérap* 2010 ;16 :13-20.223
21. Andrès E, Renaux V, Campos F Oprea C, Sonntag-Fohrer C, Warter JM. Troubles neurologiques isolés révélant une maladie de Biermer chez le sujet jeune. *Rev Med Interne* 2001;22:389-93.
22. Scott JM, Weir DG. The methyl folate trap. A physiological response in man to prevent methyl group deficiency in kwashiorkor (methionine deficiency) and an explanation for folic-acid induced exacerbation of subacute combined degeneration in pernicious anaemia. *Lancet* 1981 ;2 :337-40.
23. Scalabrino G, Veber D, Mutti E. Experimental and clinical evidence of the role of cytokines and growth factors in the pathogenesis of acquired cobalamin-deficient leukoneuropathy. *Brain Res Rev* 2008;59:42-54.
24. Solomon LR. Disorders of cobalamin (vitamin B12) metabolism: emerging concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev* 2007;21:113-30.
25. Hathout L., El-Saden S. Nitrous oxide-induced b(1)(2) deficiency myelopathy: Perspectives on the clinical biochemistry of vitamin b(1)(2) *J. Neurol. Sci.* 2011;301:1–8.
26. Cantrill R.C., Oldfield M., van der Westhuyzen J., McLoughlin J. Protein profile of the myelin membrane of the fruit bat *rousettus aegyptiacus*. *Comp. Biochem. Physiol. B.* 1983 ;76 :881–884.
27. Deacon R., Purkiss P., Green R., Lumb M., Perry J., Chanarin I. Vitamin b12 neuropathy is not due to failure to methylate myelin basic protein. *J. Neurol. Sci.* 1986 ;72 :113–117.

28. Veber D., Mutti E., Galmozzi E., Cedrola S., Galbiati S., Morabito A., Tredici G., La Porta C.A., Scalabrino G. Increased levels of the cd40 : Cd40 ligand dyad in the cerebrospinal fluid of rats with vitamin b12(cobalamin)-deficient central neuropathy. *J. Neuroimmunol.* 2006 ; 176 :24–33.
29. Scalabrino G., Nicolini G., Buccellato F.R., Peracchi M., Tredici G., Manfredi A., Pravettoni G. Epidermal growth factor as a local mediator of the neurotrophic action of vitamin b(12) (cobalamin) in the rat central nervous system. *FASEB J.* 1999 ;13 :2083–2090.
30. Scalabrino G., Tredici G., Buccellato F.R., Manfredi A. Further evidence for the involvement of epidermal growth factor in the signaling pathway of vitamin b12 (cobalamin) in the rat central nervous system. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2000;59:808–814.
31. Scalabrino G., Mutti E., Veber D., Aloe L., Corsi M.M., Galbiati S., Tredici G. Increased spinal cord ngf levels in rats with cobalamin (vitamin b12) deficiency. *Neurosci. Lett.* 2006 ;396 :153–158.
32. Scalabrino G., Carpo M., Bamonti F., Pizzinelli S., D'Avino C, Bresolin N., Meucci G., Martinelli V., Comi G.C., Peracchi M. High tumor necrosis factor-alpha levels in cerebrospinal fluid of cobalamin-deficient patients. *Ann. Neurol.* 2004 ;56 :886–890.
33. Abderrahim Oussalah [OrcID] , Mélissa Julien, Julien Lévy, et al. Global burden of nitrous oxide exposure in medical and recreational setting : A systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Med.* 2019 ; 8(4) : 551-804.
34. Home Office Drug Misuse : Findings from the 2016/17 Crime Survey for England and Wales. [(accessed on 28 July 2018)] ; Available online : https://assets.Publishing.Service.Gov.Uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/642738/drug-misuse-2017-hosb1117.Pdf.
35. Kaar S.J., Ferris J., Waldron J., Devaney M., Ramsey J., Winstock A.R. Up :The rise of nitrous oxide abuse. An international survey of contemporary nitrous oxide use. *J. Psychopharmacol.* 2016 ;30 :395–401.
36. Hsu CK, Chen YQ, Lung VZ, His SC, Lo HC, Shyu HY. Myelopathy and polyneuropathy caused by nitrous oxide toxicity: a case report. *Am J Emerg Med* 2012;30:1016.e3-6.
37. William Egan, MD a, Eric Steinberg, DO b, Jeremy Rose, MD MPH b : Vitamin B12 deficiency-induced neuropathy secondary to prolonged recreational use of nitrous oxide *American Journal of Emergency Medicine* 2018; 36: 1717.

38. J. Neveu, S. Perelman, G. Suisse et F. Monpoux: Severe hyperhomocysteinemia and peripheral neuropathy as side effects of nitrous oxide in two patients with sickle cell disease. *Revue* 2019 ;26 :419-421.
39. Caroline Kenmegne, Salhi Hayet, Alain Creange, Gilles Fenelon. Neurotoxicité du protoxyde d'azote par carence en vitamine B12. *Revue neurologique* 17IS 2015 ;01 :244.
40. Jules C Beal, Yishan Cheng, Sabiha Merchant, Reza Zarnegar. Une polyneuropathie sensorimotrice axonale aiguë et sévère dans le cadre d'un abus de protoxyde d'azote *Neurohospitalist*. Oct 2020 ; 10 :293-296.
41. Dinn J.J., McCann S., Wilson P., Reed B., Weir D., Scott J. Animal model for Subacute combined degeneration. *Lancet (Lond. Engl.)* 1978 ;2 :1154.
42. Van der Westhuyzen J., Fernandes-Costa F., Metz J. Cobalamin inactivation by nitrous oxide produces severe neurological impairment in fruit bats: Protection by methionine and aggravation by folates. *Life Sci.* 1982 ;31 :2001–2010.
43. Metz J. Cobalamin deficiency and the pathogenesis of nervous system disease . *Annu. Rev. Nutr.* 1992 ;12 :59–79.
44. Bosco P., Gueant-Rodriguez R.M., Anello G., Barone C., Namour F., Caraci F., Romano A., Romano C., Gueant J.L. Methionine synthase (mtr) 2756 (a -->g) polymorphism, double heterozygosity methionine synthase 2756 ag/methionine synthase reductase (mtrr) 66 ag, and elevated homocysteinemia are three risk factors or having a child with down syndrome. *Am. J. Med. Genet. Part A.* 2003 ;121 :219–224.
45. Brunaud L., Alberto J.M., Ayav A., Gerard P., Namour F., Antunes L., Braun M., Bronowicki J.P , Bresler L., Gueant J.L. Vitamin b12 is a strong determinant of low methionine synthase activity and DNA hypomethylation in gastrectomized rats. *Digestion.* 2003 ;68 :133–140.
46. Ortiou S., Alberto J.M., Gueant J.L, Merten M. Homocysteine increases methionine synthase mrna level in caco-2 cells. *Cell. Physiol. Biochem. Int.J. Exp. Cell. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 2004 ;14 :407–414.
47. Bosco P., Gueant-Rodriguez R.M., Anello G., Spada R., Romano A., Fajardo A., Caraci F., Ferri R., Gueant J.L. Association of homocysteine with ischaemic cerebrovascular disease in sicily. *Thromb. Haemost.* 2006 ;96 :154–159.

48. Alberto J.M., Hamelet J., Noll C., Blaise S., Bronowicki J.P., Gueant J.L., Delabar J.M., Janel N. Mice deficient in cystathionine beta synthase display altered homocysteine remethylation pathway. *Mol. Genet. Metab.* 2007 ;91 :396–398.
49. Candito M., Rivet R., Herbeth B., Boisson C., Rudigoz R.C., Luton D., Journal H., Oury J.F., Roux F., Saura R., et al. Nutritional and genetic determinants of vitamin b and homocysteine metabolisms in neural tube defects: A multicenter case-control study. *Am. J. Med. Genet. Part A.* 2008 ;146 :1128–1133.
50. Fofou-Caillierez M.B., Mrabet N.T., Chery C., Dreumont N., Flayac J., Pupavac M., Paoli J., Alberto J.M., Coelho D., Camadro J.M., et al. Interaction between methionine synthase isoforms and mmachc: Characterization in cblg-variant, cblg and cblc inherited causes of megaloblastic anaemia. *Hum. Mol. Genet.* 2013 ;22 :4591–4601.
51. Ghemrawi R., Pooya S., Lorentz S., Gauchotte G., Arnold C., Gueant J.L., Battaglia-Hsu S.F. Decreased vitamin b12 availability induces stress through impaired sirt1-deacetylation of hsf1. *Cell Death Dis.* 2013;4: 553.
53. Bassila C., Ghemrawi R., Flayac J., Froese D.S., Baumgartner M.R., Gueant J.L., Coelho D. Methionine synthase and methionine synthase reductase interact with mmachc and with mmadh. *Biochim. Et Biophys. Acta.* 2017 ;1863 :103–112.
54. Green R., Allen L.H., Bjorke-Monsen A.L., Brito A., Gueant J.L., Miller J.W., Molloy A.M., Nexo E., Stabler S., Toh B.H., et al. Vitamin b12 deficiency. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2017 ;3 :17040.
54. Green R. Vitamin b12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood.* 2017 ;129 :2603–2611.
55. Kondo H., Osborne M.L., Kolhouse J.F., Binder M.J., Podell E.R., Utley C.S., Abrams R.S., Allen R.H. Nitrous oxide has multiple deleterious effects on cobalamin metabolism and causes decreases in activities of both mammalian cobalamin-dependent enzymes in rats. *J. Clin. Investig.* 1981 ;67 :1270–1283.
56. Sethi NK, Mullin P, Torgovnick J, Capasso G. Nitrous oxide “whippit” abuse presenting with cobalamin responsive psychosis. *J Med Toxicol* 2006 ;2 : 71-4.
57. Emmanouil DE, Quock RM. Advances in understanding the actions of nitrous oxide. *Anesth Prog* 2007;54 :9–18.
58. Hadzic Admir, Glab Krzysztof, Sanborn Kevin V, Thys Daniel M. Severe neurologic deficit after nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1995; 83 :863–6.
59. Van Amsterdam J, Nabben T, van den Brink W. Recreational nitrous oxide use : prevalence and risks *Regul Toxicol Pharmacol* 2015;73 :790–6.

61. Randhawa G, Bodenham A. The increasing recreational use of nitrous oxide : history revisited. *Br J Anaesth* 1 March 2016 ;116 :321–4.
62. Ahn SC, Brown AW. Cobalamin deficiency and subacute combined degeneration after nitrous oxide anesthesia: a case report. *Arch Phys Med Rehabil* 2005 ;86 :150-3.
62. Waters MF, Kang GA, Mazziotta JC, et al. Nitrous oxide inhalation as a cause of cervical myelopathy. *Acta Neurol Scand* 2005 ;112 : 270-2.
63. Heyer EJ, Simpson DM, Bodis-Wollner I, et al. Nitrous oxide : clinical and electrophysiologic investigation of neurologic complications. *Neurology* 1986 ;36 :1618-22.

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : TRAORE

Prénom : Kankou

Titre du mémoire : COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES DE L'INTOXICATION AU PROTOXYDE D'AZOTE (N₂O) : ASPECTS CLINIQUES, PARACLINIQUES ET PRONOSTIQUES DANS LE SERVICE DE NEUROLOGIE DU CHRD DE PONTOISE

Année académique : 2021-2022

Pays d'origine : Mali.

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la faculté de Médecine et d'odontostomatologie (FMOS) et de la faculté de Pharmacie (FAPH) de Bamako

Secteur d'intérêt : Neurologie, Neurosciences.

Résumé : Il s'agit d'une étude rétrospective sur dossiers, descriptive des cas observés sur 1 an, portant sur les complications neurologiques liées à la consommation du protoxyde d'azote. Au cours de ce travail, treize (13) dossiers ont été examinés. L'âge moyen était 23 ans avec des extrêmes de 16 et 30 ans un sexe ratio H/F était de 1,16. La plupart des patients soit 61% consommaient du N₂O depuis plus d'un an. En ce qui concernait la consommation d'autres toxiques : nos patients consommaient d'autres toxiques en plus de la consommation du N₂O dans 69% des cas répartis comme suit : tabac, alcool, cannabis, chicha soit respectivement 23% ; 31% ; 8% ; 8%. IRM médullaire était réalisée chez 23% des patients montraient une atteinte médullaire à type d'une sclérose combinée de la moelle caractérisée à l'imagerie par une "**hypersignal extensif du cordon médullaire Postérieur cervical en coupe sagittal T2 STIR associé à un hypersignal en V inversé sur les coupes axiales**". Par contre l'ENMG était réalisé chez la majorité des patients soit 85% des cas, et retrouvait une polyneuropathie axonale sensitivo-motrice et/ou démyélinisante chez 62% des cas. Au total nous avons retrouvé trois complications neurologiques différentes en lien avec la consommation du N₂O confirmé par les examens complémentaires :

- Une myélopathie isolée, Une atteinte mixte (myélopathie et polyneuropathie) et Une polyneuropathie axonale sensitivo-motrice et/ou démyélinisante.

Mots clés : protoxyde d'azote (N₂O), atteintes neurologiques