

Bulletin d' INFORMATION du MEDICAMENT et de PHARMACOVIGILANCE

CRIM Rennes - CRIM Rennes - CRIM

HORS-SERIE N° 1 - DECEMBRE 1999

CRIM Rennes - CRIM Rennes

ISSN N° 1169 - 8772

Ce numéro Hors-Série a déjà fait l'objet d'une première diffusion sélective
aux Pharmacies Hospitalières de Bretagne par l'Inspection Régionale de la Pharmacie, en Décembre 99.



Protoxyde d'azote Statut, Réglementation, Usages et Mésusages, Toxicité

STATUT (1,2)

Le Protoxyde d'Azote = N_2O = *Nitrous Oxide* en anglais
- Inscrit aux Pharmacopées Européenne, US, Japon...
- Demande d'AMM en cours en France
(obtenue en Belgique)

NB: une ATU de cohorte existe pour Entonox®, mélange
en bouteilles de N_2O et O_2 (50/50).

La notice technique de ce produit fournit indirectement
les principales notions relatives aux conditions de stock-
age, de manutention, de manipulation, d'emploi etc...

UTILISATIONS MEDICALES (2, 3)

Peu anesthésique, le Proto est utilisé comme adjuvant
d'anesthésie (induction et entretien), car il permet de
diminuer les concentrations efficaces d'autres
anesthésiques (halogénés notamment).

Ce sont ses propriétés analgésiques qui ont fondé son
usage historique, toujours d'actualité (actes douloureux
divers, soins d'urgence, chirurgie dentaire, obstétrique...)

EFFETS SECONDAIRES (2-4)

Pour prévenir tout risque d'hypoxie et d'asphyxie, le
Proto ne doit pas être administré pur, mais toujours
mêlé avec au moins 20 à 30 % d'oxygène (en pratique
habituelle d'entretien d'anesthésie : 50 % à 65 % de Protoxyde
d'Azote).

La toxicité chronique, par expositions répétées, est
connue, particulièrement chez les sages-femmes et les
dentistes (infertilités, avortements spontanés...).

Les effets indésirables et toxiques du Protoxyde d'azote
sont principalement dus à un effet d'inhibition de la
vitamine B12 ce qui, par blocage de certaines réactions
métaboliques, entraîne une déplétion en méthionine et

tétrahydrofolates et, par conséquent, une altération de
la synthèse de DNA.

Ce mécanisme est connu depuis 1978, mais les
premières observations remontent à 1956 : ces
modifications sont à l'origine de troubles divers, dont
les plus importants et les plus typiques sont de nature :

Hématologique :

Sont touchées successivement, selon les durées et
fréquences d'exposition, les lignées mégalo-blastiques
et granulocytaires (24 H) puis leucocytaires (3 J) :
⇒ Anémie, Thrombocytopenie, Leucopénie
Au-delà de 4 jours, une agranulocytose peut apparaître.

Des administrations répétées, à intervalles de moins de
3 J, peuvent être la cause de toxicités cumulatives.

Neurologique :

*Myélonuropathies et neuropathies périphériques :
hypoesthésies, paresthésies, polyneuropathies, ataxies,
syncopes...

Souvent, on trouve, comme dans certaines scléroses
médullaires, un signe de Lhermitte positif (sensation
de décharge électrique parcourant de bas en haut les
membres inférieurs et la colonne vertébrale,
déclenchée par la flexion de la tête).

Une carence en vitamines B peut favoriser ces
phénomènes.

*Troubles psychotiques, hallucinations, délires...

*Augmentation de la pression intracrânienne.

En utilisation thérapeutique, les autres effets secon-
daires sont moins fréquents, ou encore controversés
(respiratoires, cardiaques, digestifs, hépatiques...)

Le fait que le Proto soit habituellement administré avec
d'autres anesthésiques volatiles rend difficile la
détermination de son imputabilité propre dans certaines
observations.

SURDOSAGE - MESUSAGE - ABUS - OVERDOSE (4-10)

Exemple : Un patient de 23A, grand-brûlé, ayant accès à l'inhalation, à la demande, de Protoxyde d'Azote/Oxygène : 50/50 en a consommé 40 000 litres en 3 mois et a développé une myélonéuropathie (4).

L'exposition occupationnelle et l'utilisation récréationnelle de Proto ont donné lieu à des publications depuis la fin des années 70 (5-10).

Les situations les plus souvent décrites concernent :

* Des professions médicales (étudiants et surtout dentistes aux USA) pour lesquelles il est difficile de faire la part entre exposition professionnelle et usage récréationnel (5, 8, 9)

* L'utilisation de bombes de crème "chantilly"- *whipped cream*- sous pression de Protoxyde d'azote. Chaque cartouche contient 1,5 L de gaz, et on en trouve aussi aux USA sous forme de "recharges" d'une contenance d'environ 5 L (93 à 98 % de N₂O). On peut s'en procurer auprès de grossistes en équipements pour bars et restaurants, dans des sex shops, et par correspondance sur catalogues, sous le terme argotique de *whippet* (6, 7). Ce type de produit existerait aussi en France.

Des articles détaillés sur ces modes d'utilisation par inhalation sont parus en 1978 dans des journaux et revues comme *New York Times* et *Esquire Magazine*.

NB: La littérature biomédicale n'évoque pas, pour l'instant, de vols de bouteilles de gaz médicaux tels que ceux signalés en ce moment en France.

Exemples d'observations :

*Deux hommes d'une vingtaine d'années ayant inhalé chacun le contenu de 6 à 10 whippets en une matinée. 1 h 30 plus tard, ils se présentent aux urgences pour des douleurs au cou et à la gorge, de l'enrouement, souffle court, douleurs sous-sternales antérieures. Les examens confirment l'inflammation pharyngée, trouvent des emphysèmes bilatéraux au niveau du cou et des zones supraclaviculaires. L'examen radiologique révèle des signes de pseudomédiastinites. Résolution des symptômes en 10 à 24 heures (6).

*Un homme et sa femme : lui, reconnaît consommer jusqu'à 100 "ballons", 3 à 4 fois par semaine depuis plus d'un an ; elle, beaucoup moins...

A des degrés divers sont évoqués : sensations de paresthésies, paralysies des doigts, insensibilité au froid, à la douleur (aux brûlures de cigarettes par ex), démarche hésitante voire impossibilité de marcher, signe de Lhermitte. Des traces de dénervations ont été trouvées lors d'examens biopsiques, mais il n'y avait pas de baisse des concentrations sériques de B12 (7).

Dans ce type d'observations, la disparition des signes cliniques peut nécessiter 2 à plusieurs mois après l'arrêt de la consommation de Proto.

Des phénomènes de dépendance ne sont pas exclus, ainsi que des syndromes de sevrage, pouvant conduire à un état de délire (Hypothèse d'un effet opioïde agoniste du N₂O).

Des décès ont été signalés à diverses reprises entre 1961 et 1989 (4) : 11 décès ont été attribués au détournement d'usage du Proto entre 1984 et 1987 aux USA (6 étaient dus à l'usage de whippets). 5 décès signalés en Australie à la même époque (10).

Références

1. Entonox® Résumé des Caractéristiques du Produit (ATU Air Liquide Santé)
2. Nitrous Oxide, Martindale, version électronique par Micromedex®, Vol 102, sept-99
3. Nitrous Oxide, Drug Evaluation, Drugdex, ibid.
4. Nitrous Oxide, Hazardtext Managements, ibid.
5. Jastak J.T. Journal of the American Dental Association 1991, 67 (122); 2 : 48-52

ZONES DE TOXICITE (4)

Il est fait référence à des Concentrations Maximales Tolérées (CMT) en environnement de travail de 25 ppm (ATU Entonox® et Norme ACGIH 1999 = 46mg/m³) ou 50 ppm (Norme NIOSH 1996). Sur la base des conventions d'une durée de journées de 10 H (40 H/semaine), et d'un volume respiré moyen de 6 L/mn, ceci représente l'équivalent d'une dose totale inhalée de 166 mg (ou 332 mg) par jour ou 17 à 33 mg/H.

Les performances commencent à être altérées lors d'exposition à des concentrations de 80 000 à 120 000 ppm (= 79,5 g/H). Les performances à des tests de rapidité de réactions sont diminuées à partir de 200 000 ppm (soit 132g/H = 4000 à 8000 fois les CMT).

La plus petite dose toxique par inhalation publiée, chez l'homme, est de 24 mg/kg/2 H (soit de l'ordre de 840 mg/H, pour un sujet de 70 kg = 25 à 50 fois les CMT). Cette quantité a entraîné des troubles du comportement, de la fréquence cardiaque, et une baisse de la température corporelle.

Sachant qu'une bouteille de type B50 contient 35 kg de N₂O liquide sous une pression de 44 bars et que ceci correspond à une capacité de 18,9 m³ en phase gazeuse à 1 atmosphère, la correspondance en dose inhalée est de 0,54 ml pour 1 mg (source Air Liquide Santé) ⇒ autrement dit, cette dose horaire de 840 mg correspond approximativement à un volume inhalé de 450 ml/H de Protoxyde d'azote.

Par analogie (purement de calcul) le patient mentionné plus haut (40 000 L de mélange Proto-Oxygène sur 3 mois) est susceptible d'avoir inhalé de façon continue environ 20 fois cette dose horaire (17g/H soit 500 à 1000 fois les CMT).

Sur la foi des articles de presse relatant la confection de 400 à 1500 ballons à partir d'une bouteille volée de 35 kg, chaque ballon (revendu 10 FF pièce dans les *rave parties*) pourrait contenir de l'ordre de 10 à 45 L de gaz (20 à 87 g de Proto, ou l'équivalent d'environ 6 à 30 *whippets*), qui - s'il ne s'agit que de Protoxyde d'Azote (gaz non "coupé"?) - est susceptible de délivrer de l'ordre de 20 à 100 fois cette dose horaire (soit 500 à 5000 fois les CMT). En pratique, le chiffre de 10 L par ballon semble plus vraisemblable.

Ces calculs personnels, non validés, ne sauraient suffire à apprécier les zones et effets toxiques du Protoxyde d'azote dans l'usage que peuvent en faire les *ravers*. Certains modes de consommation (*inhalation confinée*, la tête dans un sac en plastique, par exemple; association à d'autres drogues...) sont susceptibles d'augmenter les risques toxiques, et notamment d'hypoxie.

On peut donc émettre l'hypothèse que l'usage détourné du Protoxyde d'Azote expose les consommateurs à la survenue d'atteintes toxiques neurologiques, hématologiques et éventuellement respiratoires aiguës. Cependant, nous n'avons pas trouvé d'observations suffisamment précises pour relier ces données à l'éventualité d'un risque vital.

Michel LE DUFF

6. LiPuma J.P. et al Radiology 1982, 145 (3) :602
7. Nevins M.A. JAMA 1980, 244 (20) : 2264
8. Paulson G.W. Journal of the American Dental Association 1979, 98 (3) : 410-411
9. Layzer R.B. et al Neurology 1978, 28 (4) : 372
10. Chalmers E.M. Medical Journal of Australia 1991, 154 (4) : 269-274