

Lupus subaigu et sclérose combinée de la moelle induits par le protoxyde d'azote

Arnaud Lesueur

*ASFORMED, service de médecine polyvalente.
Hôpital Bligny 91 640 Briis sous Forges
a.lesueur@chbligny.fr*

Cet article a reçu le Prix du meilleur cas clinique *Dermato Mag* au Congrès de Rennes en juin 2022.

Nous remercions son auteur de nous permettre de le publier dans nos colonnes.

La consommation détournée de protoxyde d'azote (N_2O), ou « gaz hilarant » est en constante augmentation ces dernières années. Son innocuité supposée banalise sa consommation à visée euphorisante ou anxiolytique, mais elle est pourtant responsable d'effets secondaires graves [1].

Une patiente de 19 ans sans antécédent, présentait une éruption cutanée évoluant depuis un mois, à type de maculo-papules érythémateuses annulaires de 2 à 8 centimètres de diamètre sur le tronc et les membres (*figure 1*) associée à une langue dépapillée (*figure 2*). Elle décrivait la survenue concomitante de paresthésies avec allodynies, un déficit musculaire distal des quatre membres et une instabilité à la marche. L'examen retrouvait une ataxie de type proprioceptif, une hypopallesthésie distale, avec hypoesthésie à la piquûre. Les ROT étaient absents sauf l'achilléen gauche. Ces manifestations ont débuté de façon progres-

sive et simultanée, suite à un mois de consommation récréative massive de N_2O , qu'elle prenait plus occasionnellement depuis un an. Aucun autre signe clinique de connectivite n'était noté et aucun autre médicament n'était consommé.

Il n'y avait pas de syndrome inflammatoire biologique, la sérologie borréliose était négative. Les facteurs antinucléaires étaient positifs (moucheté) à 1/320, sans anticorps anti-ADN natif. Les anti-ENA étaient positifs pour les anti-SSA/Ro à 253 ($N < 7$). L'étude du LCR était normale. La NFS retrouvait une anémie à 11,9 g normocytaire et une neutropénie à 0,85 Giga/l.

Le dosage de la vitamine B12 était normal à 232 pmol/l ($N > 138$), mais celui de l'acide méthylmalonique était à 0,68 ($N < 0,4$), confirmant une carence en vitamine B12 fonctionnelle. L'homocystéinémie était élevée à 74,78 $\mu\text{mol/l}$ ($N < 10$). Les anticorps anti-MAG, anti-gangliosides et anti-facteurs intrinsèques étaient négatifs.

La biopsie cutanée a retrouvé dans le derme un infiltrat inflammatoire lymphocytaire péri-vasculaire et péri-nerveux, avec des dépôts granuleux le long de la membrane basale de complément et d'IgM, en faveur d'un lupus subaigu.

Une IRM médullaire cervicale a confirmé l'hypothèse de sclérose combinée de la moelle avec une atteinte cordonale postérieure et des faisceaux cortico-médullaires, sans prise de contraste médullaire (*figure 3*).



Figure 1. Éruption cutanée évoluant depuis un mois, à type de maculo-papules érythémateuses annulaires de 2 à 8 centimètres de diamètre sur le tronc et les membres.



Figure 2. Langue dépapillée de la patiente.

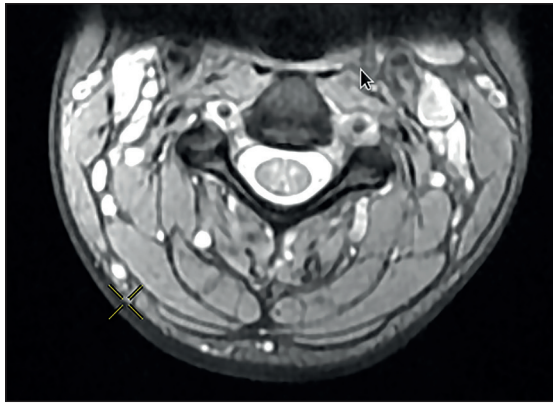


Figure 3. IRM médullaire cervicale de la patiente.

La symptomatologie neurologique a régressé en deux mois d'un traitement par vitamine B12, Hydroxychloroquine, corticothérapie locale et sevrage en N₂O, sans rechute à l'arrêt. L'éruption cutanée et la glossite de Hunter ont disparu de façon concomitante.

Le protoxyde d'azote, en vente libre sous forme de cartouches de petit ou gros volume pour la réalisation de crème chantilly est consommé massivement pour ses propriétés euphorisantes. Ce produit a une fausse réputation d'innocuité auprès de la jeunesse alors que de nombreux effets délétères et parfois graves sont rapportés. Immédiatement après la prise, on peut observer des gelures si le gaz n'a pas été réchauffé au contact d'un ballon de baudruche, des explosions du gaz, des fausses routes par baisse des réflexes de toux et déglutition, des chutes traumatiques voire des accidents de la voie publique (usage fréquent lors de la conduite de véhicule). Des crises de paniques, d'anxiété et même des symptômes de types psychotiques ont aussi été décrits. Le mécanisme de toxicité en cas de prise chronique est tout autre car surtout lié à l'inactivation de la vitamine B12 par le N₂O.

Le lupus subaigu est souvent induit par une prise médicamenteuse [2] sur un terrain d'auto-immunité avec présence d'anti-SSA. Dans cette observation, le rôle du N₂O est retenu sur des arguments cliniques, chronologiques, histologiques et la présence d'anti-SSA, mais une telle induction n'a jamais été rapportée alors qu'elle est fréquemment retrouvée avec des molécules comme la terbinafine, les anti-épileptiques ou inhibiteurs de la pompe à protons. Le mécanisme de déclenchement du lupus subaigu est probablement différent de la toxicité neurologique du N₂O, liée à une carence fonctionnelle en vitamine B12, qui est inactivée par fixation du N₂O sur son ion cobalt, ce qui provoque un défaut de synthèse de la myéline par inactivation de la

méthionine synthétase. Le blocage de cette enzyme explique l'accumulation de ses deux substrats : l'homocystéine et le méthyltetrahydrofolate. La concomitance des symptomatologies cutanée et neurologique reste tout de même troublante. La toxicité neurologique est décrite depuis longtemps, mais cette connaissance était limitée au monde de l'anesthésie [3].

La connaissance de ces effets secondaires est importante car, outre l'usage détourné massif par la jeunesse, l'utilisation du protoxyde d'azote est très fréquente en dermatologie, notamment dans le cadre de la prise en charge des plaies chroniques et on peut même dorénavant l'employer à domicile grâce à l'hospitalisation à domicile. Des carences en vitamine B12 symptomatiques ont déjà été décrites dans ce cadre, surtout en cas d'utilisation prolongée et chez des sujets dénutris [4]. Une utilisation prolongée de N₂O doit donc pouvoir justifier une supplémentation systématique en vitamine B12 et la surveillance clinique d'éventuels symptômes neurologiques. Cette supplémentation peut permettre en même temps de limiter l'hyperhomocystéinémie, facteur de risque de pathologies thromboemboliques. En cas de symptômes neurologiques établis, la supplémentation doit être massive et prolongée afin de limiter le risque de séquelles définitives neurologiques ou cognitives [5].

L'innocuité du gaz hilarant est un leurre. Sa consommation massive doit être connue du corps médical qui doit en savoir les possibles effets secondaires afin de mieux les dépister et les prévenir car son utilisation thérapeutique est fréquemment prolongée dans les soins dermatologiques. La survenue d'un lupus subaigu reste exceptionnelle mais mérite d'être évoquée.

Liens d'intérêts : l'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

Références :

- 1- Anses. Protoxyde d'azote. Bilan des cas rapportés aux Centres antipoison en 2020 (saisine 2021-AST-0027). 2021.
- 2- Grönhagen CM, Fored CM, Linder M, Granath E, Nyberg E. Subacute cutaneous lupus erythematosus and its association with drugs: a population-based matched case-control study of 234 patients in Sweden. *Br J Dermatol* 2012 ; 167 (2) : 296-305.
- 3- Richebé P, Pfeiff R, Simonnet G, Janvier G. Faut-il supprimer le protoxyde d'azote au bloc opératoire ? *Conférence d'actualisation de la SFAR*. Paris, Elsevier, 2006 : 133-155.
- 4- Chaugny C, Simon J, Collin-Masson H, et al. Carence en vitamine B12 par toxicité du protoxyde d'azote : une cause méconnue de sclérose combinée de la moelle. *Rev Med Interne* 2014 ; 35 (5) : 328-32.
- 5- Jiang J, Shang X, Wang X, et al. Nitrous oxide-related neurological disorders: Clinical, laboratory, neuroimaging, and electrophysiological findings. *Brain Behav* 2021 ; 11 (12) : e2402.