

Mesure du protoxyde d'azote dans l'air expiré : faisabilité, contraintes physiologiques et implications pour le dépistage ; analyse critique

Benjamin Touzé¹, Nicolas Fabresse², Raphaël Denooz³, Nathalie Milan⁴, Cécile Bossaert⁵, Damien Denimal⁶, Anthony Chauvin⁷, Sébastien Antherieu¹, Jean-Paul Niguet^{8,9}, Bruno Mégarbane¹⁰, Rémy Diesnis¹¹, Apolline Imbard¹², Agnès Boullier¹³, Stéphanie Badiou¹⁴, Laura Plasse¹⁵, Thierry Dupré¹⁶, Isabelle Redonnet-Vernhet¹⁷, François Parant¹⁸, Justine Blin¹⁹, Anne Batisse²⁰, Étienne Mondésert²¹, Laurent Karila²², Benjamin Rolland²³, Guillaume Grzych¹⁵

¹ Univ. Lille, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, ULR 4483, IMPECS-IMPact de l'Environnement Chimique sur la Santé, F-59000 Lille, France

² Laboratoire de Pharmacocinétique et de Toxicologie, CHU La Timone, 13005 Marseille, France

³ CHU de Liège, Service de Toxicologie, 4000 Liège, Belgique

⁴ Laboratoire de Police Scientifique de Paris, Service National de Police Scientifique, 93200 Saint-Denis, France

⁵ Department of Emergency Medicine, Lille University Hospital, F-59000 Lille, France

⁶ Université Bourgogne Europe, CHU Dijon Bourgogne, Service Biochimie, 21000 Dijon, France

⁷ CHU de Lariboisière, Service Accueil des Urgences/SMUR, 75010 Paris, France

⁸ Service de Neurologie, Hôpital Saint Vincent de Paul-GHICL, 59000 Lille, France

⁹ Univ Rennes, EHESP, CNRS, INSERM, Arènes - UMR 6051, RSMS (Recherche sur les Services et Management en Santé) - U 1309, Rennes, France

¹⁰ Réanimation Médicale et Toxicologique, Hôpital Lariboisière, Université Paris Cité, INSERM UMRS-1144, Paris, France

¹¹ CH Roubaix, Urgences Adultes - SMUR, 59100 Roubaix, France

¹² Laboratoire de Biochimie, Hôpital Necker-enfants Malades, APHP, Paris, France et université Paris-Saclay, CEA, Département Médicaments et Technologies pour La Santé (DMTS), Gif-sur-Yvette, France

¹³ Laboratoire de Biochimie, CHU Amiens Picardie et UR 7517 MP3CV, Université Picardie Jules Verne, 80054 Amiens, France

¹⁴ Department of Biochemistry, University Hospital of Montpellier, Montpellier, France, PhyMedExp, Université de Montpellier (UM), Inserm, CNRS, Montpellier, France

¹⁵ CHU de Lille, Centre de Biologie Pathologie Génétique, 59000 Lille, France

¹⁶ Laboratoire de biochimie, Hôpital Bichat AP-HP, 75018 Paris, France

¹⁷ Laboratoire de Biochimie, Hôpital Pellegrin, CHU Bordeaux, INSERM U1211, Université Bordeaux 2, France

¹⁸ Hospices Civils de Lyon, Centre de Biologie et Pathologie Sud (LBMM), 69495 Pierre-Bénite, France

¹⁹ Nantes Université, CHU Nantes, Department of Biochemistry, F-44000 Nantes, France

²⁰ Addictovigilance Centre, AP-HP (Paris Public Hospitals), Paris, France

²¹ Department of Biochemistry, University Hospital of Montpellier, Montpellier, France, LBPC-PPC, Montpellier university, University Hospital of Montpellier, INM INSERM, France

²² Centre d'Enseignement, de Recherche et de Traitement des Addictions, Hôpital Universitaire Paul-Brousse (AP-HP), Université Paris-Saclay, 94804 Villejuif, France

²³ Service universitaire d'addictologie de Lyon (SUAL), pôle MOPHA, Centre hospitalier Le Vinatier, 95, boulevard Pinel, 69500 Bron, France

Pour le groupe de Travail SFBC « Marqueurs Biologiques de la consommation de protoxyde d'azote » et pour le conseil scientifique de la plateforme PROTOSE (Plateformes et Réseaux pour l'Orientation, le Traitement et l'Organisation des Soins des Intoxications au N₂O, Diagnostic et Education).

Correspondance G. Grzych, guillaume.grzych@chu-lille.fr

Mots-clés

protoxyde d'azote ;
dosage direct ;
déteabilité ; air expiré

Résumé

L'usage récréatif du protoxyde d'azote (N₂O) est en forte augmentation en France et en Europe, avec une hausse des complications neurologiques, cardiovasculaires et psychiatriques. Dans ce contexte, des dispositifs portables, notamment fondés sur la spectroscopie infrarouge (SIR), sont proposés pour détecter le N₂O plusieurs heures après inhalation.

Or, les données physiologiques montrent que le N₂O possède une très faible solubilité sanguine, diffuse rapidement et est éliminé quasi totalement en une trentaine de minutes, avec une demi-vie d'environ 5 minutes. La détection prolongée rapportée dans certaines études expérimentales (jusqu'à 60 minutes) contraste avec cette cinétique rapide et repose sur des conditions contrôlées difficilement extrapolables au terrain. La concentration expirée dépend fortement de la ventilation, du débit cardiaque et de la technique respiratoire, entraînant une grande variabilité interindividuelle.

Article reçu le 17 février 2026,
accepté le 19 février 2026

Pour citer cet article : Touzé B, Fabresse N, Denooz R, Milan N, Bossaert C, Denimal D, Chauvin A, Antherieu S, Niguet J-P, Mégarbane B, Diesnis R, Imbard A, Boullier A, Badiou S, Plasse L, Dupré T, Redonnet-Vernhet I, Parant F, Blin J, Batisse A, Mondésert E, Karila L, Rolland B, Grzych G. Mesure du protoxyde d'azote dans l'air expiré : faisabilité, contraintes physiologiques et implications pour le dépistage ; analyse critique. *Ann Biol Clin* 2026 ; 84(1) : 50-59. doi : 10.1684/abc.2026.2025

Sur le plan analytique, la HS/GC-MS constitue la méthode de référence en laboratoire, mais reste inadaptée au dépistage rapide. La SIR offre une solution portable prometteuse, mais souffre encore de limites méthodologiques, de variabilité et d'un manque de validation robuste.

En l'état actuel des connaissances, un test respiratoire pourrait constituer un outil de dépistage qualitatif d'exposition récente, mais ne permet ni quantification fiable ni interprétation médico-légale robuste sans avancées scientifiques et cadre réglementaire adapté.

Measurement of nitrous oxide in exhaled air: feasibility, physiological constraints and implications of screening; a critical analysis

Key words

nitrous oxide;
direct measurement;
detectability;
exhaled air

Abstract

Recreational use of nitrous oxide is rapidly increasing in France and across Europe, accompanied by a rise in neurological, cardiovascular and psychiatric complications. In this context, portable devices, particularly those based on infrared spectroscopy (IR), are being proposed to detect N_2O several hours after inhalation.

However, physiological data show that N_2O has very low blood solubility, diffuses rapidly, and is almost completely eliminated within approximately 30 minutes, with a half-time of about 5 minutes. The prolonged detection reported in profile and is based on controlled conditions that are difficult to extrapolate to real-world settings. Exhaled concentrations are strongly influenced by ventilation, cardiac output and breathing technique, resulting in significant interindividual variability.

From an analytical perspective, headspace gas chromatography-mass spectrometry (HS/GC-MS) remains the laboratory reference method but is not suitable for rapid field screening. Infrared spectroscopy offers a promising portable alternative, yet it still faces methodological limitations, variability issues and a lack of robust validation.

Based on current knowledge, a breath test could serve as a qualitative screening tool for recent exposure, but it does not yet allow reliable quantification or robust medico-legal interpretation without further scientific evidence and an appropriate regulatory framework.

L'usage récréatif du protoxyde d'azote (N_2O), initialement limité au milieu festif, connaît depuis plusieurs années une expansion rapide en France et en Europe. Ce phénomène s'accompagne d'une augmentation des complications neurologiques, cardiovasculaires et psychiatriques, désormais bien documentées, avec un impact croissant sur les services hospitaliers et les structures médico-sociales. Parallèlement, dans un contexte de montée des enjeux de sécurité routière et de santé publique, plusieurs initiatives cherchent à développer des outils de dépistage rapide de la consommation récente de N_2O , à l'instar des éthylo-tests pour l'éthanol ou des tests salivaires pour les stupéfiants.

Dans ce cadre, certaines entreprises proposent aujourd'hui des dispositifs portables, basés

notamment sur la spectroscopie infrarouge (SIR), permettant de détecter, selon les fabricants, la présence de protoxyde d'azote dans l'air expiré plusieurs heures après une inhalation [1]. Ces performances annoncées ont été relayées dans la presse généraliste, en particulier dans un article de France Info¹ qui rapporte qu'un nouveau test portatif, comparable à un éthylo-test, serait capable de détecter la présence de protoxyde d'azote dans l'air expiré jusqu'à 5 heures après

¹ Franceinfo. (2025, date non précisée). « Il s'agit d'une sorte d'éthylo-test : face au protoxyde d'azote, ce testeur de poche intéresse beaucoup les forces de l'ordre ». Franceinfo. Consulté le 23/02/2026, sur https://www.franceinfo.fr/sante/drogue-addictions/il-s-agit-d-une-sort-d-ethylo-test-face-au-protoxyde-d-azote-ce-testeur-de-poche-interesse-beaucoup-les-forces-de-l-ordre_7624730.html

inhalation. Ces affirmations contrastent avec les connaissances physiologiques établies sur la toxicocinétique du N_2O , caractérisée par une solubilité très faible, une diffusion rapide et une élimination quasi complète en une trentaine de minutes. Elles soulèvent ainsi des questions essentielles quant à la validité scientifique de ces approches, à leurs limites méthodologiques et à leur réelle applicabilité en contexte clinique ou médico-légal.

Le présent document vise à synthétiser l'état des connaissances sur la cinétique du protoxyde d'azote après inhalation, les facteurs influençant sa détection dans l'air expiré, et la performance des méthodes disponibles, en particulier la SIR et la chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse avec injection en espace de tête (HS/GC-MS). Une attention particulière est portée à une étude publiée récemment [1], qui explore la faisabilité de la détection du N_2O jusqu'à 60 minutes après usage dans des conditions expérimentales contrôlées, reproduisant un contexte de consommation récréative. Enfin, le document propose une analyse critique de ces données et discute les perspectives de développement d'outils de dépistage fiables, en soulignant les limites physiologiques intrinsèques à la détection directe du N_2O .

Cinétique du protoxyde d'azote inhalé

Le protoxyde d'azote (N_2O) a une solubilité très faible dans le sang, caractérisée par un coefficient de partage sang/gaz d'environ 0,46 à 37 °C. Cela signifie que seule une faible quantité de protoxyde d'azote se dissout dans le sang [2, 3]. Ainsi, dès que l'on interrompt l'administration, la quantité de protoxyde d'azote restante dans le sang s'équilibre rapidement avec l'air alvéolaire, entraînant une chute rapide de la concentration sanguine en protoxyde d'azote [4]. Sur le plan quantitatif, on observe qu'environ 90 % de l'équi-

libre sang-alvéoles est atteint en 10 minutes après le début de l'inhalation, ce qui illustre la rapidité d'échange du protoxyde d'azote [5].

Inversement, lors de l'arrêt de l'inhalation, la quasi-totalité du protoxyde d'azote absorbé peut être exhalée en trente minutes : la demi-vie d'élimination du protoxyde d'azote est estimée à environ 5 minutes seulement d'après Einarsson [4]. Cependant, peu d'études se sont intéressées à la cinétique du protoxyde d'azote chez l'homme ou chez l'animal dans des conditions reflétant un usage récréatif du protoxyde d'azote. D'autre part et plus récemment, Jiménez rapporte que le protoxyde d'azote est encore détectable 1 heure après la consommation [1].

Dans une autre étude réalisée dans une population pédiatrique, les auteurs rapportent que la demi-vie d'élimination du protoxyde d'azote varie selon l'âge et l'état hémodynamique : elle est d'environ 6 secondes chez les jeunes enfants (4-36 mois), 11 secondes chez les adolescents et jeunes adultes (14-20 ans), et s'allonge jusqu'à 14 secondes chez les enfants présentant un shunt gauche-droite [6].

La cinétique d'élimination du protoxyde d'azote après inhalation reste marquée par une grande hétérogénéité dans la littérature. Alors que certaines études rapportent des demi-vies extrêmement courtes de quelques secondes [6], d'autres suggèrent une détection possible jusqu'à 60 minutes après consommation dans des conditions expérimentales contrôlées [1]. Cette variabilité soulève des interrogations légitimes sur la reproductibilité et la validité des mesures, d'autant que les différences semblent parfois découler de protocoles méthodologiques distincts (hyperventilation, posologie, type d'inhalation, population).

Plusieurs mécanismes physiologiques expliquent cette cinétique rapide d'élimination. D'abord, le protoxyde d'azote diffuse très rapidement à travers la membrane alvéolo-capillaire, du fait de sa faible masse moléculaire et de son absence de fixation sur des transporteurs sanguins. Une autre

caractéristique propre au protoxyde d'azote est son faible coefficient de partage dans les tissus de l'organisme. En effet, peu d'organes accumulent le protoxyde d'azote. Cette distribution tissulaire est décrite par le coefficient de partage, défini comme le rapport des concentrations du gaz à l'équilibre entre un tissu et le sang. Ce coefficient est proche de l'unité pour le cerveau (1,07), le cœur (1,02) et les muscles (1,15), traduisant une accumulation limitée du protoxyde d'azote dans ces tissus. Enfin, le protoxyde d'azote s'accumule faiblement dans la graisse (coefficient de partage 2,39) [2].

Par ailleurs, le protoxyde d'azote n'est pratiquement pas métabolisé dans l'organisme humain. Seule une fraction infime est métabolisée dans les intestins [7]. Dans ce contexte, si la cinétique rapide d'élimination du protoxyde d'azote est bien établie, le manque de données évaluées dans des conditions réelles d'usage limite la possibilité de tirer des conclusions solides quant à la durée exacte pendant laquelle une détection directe dans l'air expiré peut être considérée comme fiable.

Plusieurs études montrent la faisabilité et la fiabilité de la détection du protoxyde d'azote dans des contextes médico-légaux, en post-mortem, à condition que la dernière exposition ait eu lieu peu de temps avant le décès. Une première étude décrit un cas de dysfonctionnement d'un conduit entre l'oxygène et le protoxyde d'azote ayant engendré une exposition accidentelle fatale. Le protoxyde d'azote a pu être dosé dans le sang (11,29-2152,04 mg/L), l'urine (95,11 mg/L), ainsi que dans l'air gastrique et trachéal (5,28-83,63 g/m³) par HS-GC/MS. Les résultats montrent que le protoxyde d'azote restait mesurable jusqu'à un mois après le décès, soulignant la stabilité relative de ce gaz dans certains compartiments biologiques post-mortem [8].

Ces observations sont corroborées par des données plus récentes. Motard et al. ont montré qu'à la suite d'un abus mortel de protoxyde d'azote (hypoxie), ce gaz était encore détectable

dans le sang périphérique et central (19 mg/L) deux mois après le décès, malgré les manipulations du corps. Les auteurs précisent que la quantification exacte peut être limitée par les performances analytiques et les conditions post-mortem, notamment les conditions de stockage des échantillons et l'intervalle post-mortem avant les prélèvements. Mais la détection qualitative demeure suffisamment fiable pour confirmer une exposition au protoxyde d'azote [9].

Par ailleurs, plusieurs cas de décès liés à des accidents de la circulation rapportent la présence de protoxyde d'azote dans le sang périphérique, le tissu pulmonaire et l'encéphale. Les analyses réalisées par HS-GC/MS ont permis de mesurer des concentrations post-mortem comprises entre 0,21 et 0,77 mg/L dans le sang [10].

Enfin, des travaux méthodologiques ont permis de développer et de valider des techniques analytiques conformes aux standards actuels pour la mesure du protoxyde d'azote dans le sang humain post-mortem. Ces études confirment que l'analyse quantitative du protoxyde d'azote est techniquement réalisable et exploitable en toxicologie médico-légale, renforçant l'intérêt de ce marqueur dans l'investigation des décès liés à une exposition ou à un abus de protoxyde d'azote [11].

Variabilité physiologique et facteurs influençant l'élimination du protoxyde d'azote

Plusieurs paramètres physiologiques modifient la vitesse d'élimination du protoxyde d'azote. La ventilation alvéolaire influence directement la vitesse de clairance pulmonaire des gaz anesthésiques, y compris celle du protoxyde d'azote. D'après le modèle de Torri et Damia, la clairance pulmonaire (Cl) d'un agent inhalé dépend de la ventilation alvéolaire (VA), du débit sanguin

pulmonaire (Q) et de la solubilité sanguine du gaz (λ) selon l'équation $CI = (VA \times Q) / (VA + \lambda \times Q)$ [12]. En pratique, cela suggère qu'une hyperventilation accélère l'élimination du protoxyde d'azote, tandis qu'une hypoventilation la ralentit. Ainsi, la concentration d'un anesthésique inhalé dépend fortement du rythme respiratoire [13], du débit cardiaque ou même de la technique respiratoire (inspiration profonde vs superficielle). La mesure du souffle non standardisée entraîne un biais dans le recueil des échantillons, l'équation ne reflétant pas la variabilité clinique réelle.

Einarsson et al. ont mesuré les débits d'excrétion du protoxyde d'azote chez des patients en réveil d'anesthésie, soit en ventilation normoventila-toire, soit en hypoventilation modérée contrôlée. Les résultats ont montré une excrétion d'environ 1 L/min une minute après l'arrêt de l'administration du gaz, avec une décroissance à environ 100 mL/min après 30 minutes. Il y avait peu de différences entre les modes de respiration, quel que soit le temps d'exposition [4]. Cependant, Bengtson et al. ont observé, lors d'anesthésies sous protoxyde d'azote, que les patients en ventilation spontanée éliminaient le protoxyde d'azote à un rythme comparable voire supérieur à ceux en ventilation contrôlée [14].

D'autres facteurs cardiovasculaires peuvent théo-riquement affecter l'élimination du protoxyde d'azote, mais leur impact exact reste mal docu-menté. Par ailleurs, certains patients présentent des troubles cardiovasculaires (tachycardie, bradycardie, palpitations) lors de la consom-mation de protoxyde d'azote [15, 16]. Il serait donc essentiel d'étudier si cette symptomatologie peut avoir un impact sur la clairance de ce gaz. En résumé, la concentration en protoxyde d'azote expiré dépend surtout de la ventilation minute, du débit cardiaque et de la technique respiratoire, ce qui entraîne une grande variabilité interindi-viduelle dans les mesures.

Ainsi, la forte variabilité interindividuelle liée à la ventilation, à l'hémodynamique et aux techniques respiratoires rend délicate l'interprétation

standardisée des concentrations de protoxyde d'azote expiré, et souligne l'absence actuelle de données suffisantes pour soutenir de manière robuste la fiabilité des tests directs de dépistage.

Populations exposées et origine du protoxyde d'azote expiré

Le protoxyde d'azote peut être présent dans l'air expiré pour des raisons autres qu'une inhala-tion récréative récente. Il existe des expositions professionnelles ou environnementales : l'Ins-titut National de Recherche et de Sécurité (INRS) indique une valeur guide d'exposition à 25 ppm en moyenne pour les professionnels exposés au protoxyde d'azote, bien que la France n'ait pas de valeurs limites d'exposition professionnelle officielle pour ce gaz. Une étude menée par l'INRS en milieu de soins a montré des concentrations en protoxyde d'azote parfois très supérieures aux 25 ppm préconisées [17].

D'autre part, le microbiote humain produit lui-même de faibles quantités de protoxyde d'azote. Le protoxyde d'azote endogène provient principalement de la dénitrification partielle des nitrates dans notre organisme [18]. Mitsui a mesuré le protoxyde d'azote expiré chez 222 personnes (5 à 85 ans) et rapporte que 59 % des individus présentaient une concentration détec-table de protoxyde d'azote dans l'haleine, avec des concentrations allant de 0 à 1 670 ppbv (0 à 0,003 mg/L). La production endogène de protoxyde d'azote variait significativement avec l'âge. Les jeunes enfants et les personnes âgées présentaient une concentration plus élevée (la composition du microbiote bucco-digestif évoluant selon l'âge) [19]. Les concentrations observées sont très faibles mais montrent la nécessité d'établir des seuils de positivité pour distinguer la production endogène de protoxyde d'azote d'une exposition exogène. Il serait inté-ressant de déterminer un seuil d'exposition dans

le sang et dans l'air expiré à partir d'une étude populationnelle.

Ces éléments suggèrent que la présence de protoxyde d'azote dans l'air expiré peut avoir des origines multiples, indépendantes d'une consommation récente, ce qui souligne la nécessité de disposer de seuils clairement établis et validés.

Méthodes de mesure du protoxyde d'azote expiré

La quantification du protoxyde d'azote peut être réalisée par plusieurs techniques analytiques telles que la SIR ou la chromatographie gazeuse couplée à la HS/GC-MS.

Chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse

La détection du protoxyde d'azote par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS) est considérée comme une méthode de référence pour les composés volatiles et les gaz en toxicologie analytique, en raison de sa grande sensibilité et spécificité dans les diverses matrices biologiques (e.g. air expiré, sang, urine) [20,21].

Toutefois, la GC-MS présente plusieurs limites dans le dépistage du protoxyde d'azote : l'analyse nécessite un prélèvement différé et un traitement rigoureux de l'échantillon, notamment l'élimination du CO₂ par adjonction de soude caustique (NaOH) pour éviter les interférences spectrales [22]. La HS/GC-MS, idéale pour les composés volatils, est un équipement coûteux, volumineux et actuellement non mobile.

Cette méthode n'est pas adaptée à la réalisation de dépistages sur le terrain ni à un usage de médecine d'urgence, son utilisation reste actuellement limitée aux laboratoires spécialisés.

Au regard de ces considérations analytiques, la détection directe du protoxyde d'azote dans

l'air expiré par GC/MS reste limitée par l'absence actuelle de validations robustes, de standardisation méthodologique et de données acquises en conditions réelles, ce qui ne permet pas à ce stade de confirmer la fiabilité des tests de dépistage rapide.

Spectrométrie infrarouge (SIR)

La GC-MS est longtemps restée la méthode de référence pour mesurer avec précision les concentrations dans l'air expiré des anesthésiques inhalés. Toutefois, l'analyse infrarouge (IR) est préférée en clinique pour sa simplicité, son moindre coût et la possibilité qu'elle offre de réaliser un suivi en continu. Le protoxyde d'azote absorbe dans l'infrarouge moyen (~ 4,5 µm). Plusieurs composés interférents peuvent compromettre la détection du protoxyde d'azote en SIR. La vapeur d'eau absorbe fortement dans l'infrarouge et perturbe le signal du protoxyde d'azote, cela entraîne une sous-estimation de 3 à 12 % du protoxyde d'azote [23]. Le dioxyde de carbone (CO₂) possède également une bande d'absorption IR voisine à celle du protoxyde d'azote [24]. Pour contrer ces interférents, les spectromètres infrarouges peuvent utiliser des corrections numériques pour éliminer l'H₂O après la calibration [23]. Dans son étude, Jiménèz a utilisé un filtre à chaux sodée pour éliminer le CO₂, la mauvaise séparation entraîne une interférence si le CO₂ dépasse 0,4% [1].

Hendrickx et al. ont montré que les analyseurs IR présentent des écarts d'environ 20 % par rapport à la chromatographie gazeuse pour les agents anesthésiques [25].

Cette technique semble donc intéressante dans le contrôle de routine pour des tests de dépistage qualitatifs rapides. Mais il faut prendre en compte ces interférences et en particulier inclure les différents correctifs nécessaires en particulier dans des appareils de spectrométrie infrarouge portatifs. Il est également indispensable de réaliser des tests de spécificité robustes selon les directives internationales avant de déployer tout test en situation réelle.

Faisabilité de la mesure de protoxyde d'azote dans l'air expiré par dispositif portable

Faisabilité technique

Jiménez et al. ont publié en 2025 [1] une étude visant à valider un outil de mesure quantitative du protoxyde d'azote dans l'air expiré reposant sur la SIR. Ils ont d'abord validé un capteur portatif infrarouge, robuste face aux interférences usuelles (CO_2 , humidité), puis réalisé deux phases expérimentales : un modèle de poumon artificiel (simulateur respiratoire) et une expérience chez 24 volontaires sains (étude *in vivo*). Dans le simulateur, le protoxyde d'azote demeurait détectable jusqu'à 90 minutes après une inhalation. Dans l'étude *in vivo*, le protoxyde d'azote était présent dans l'air expiré au moins 60 minutes après l'inhalation.

Plusieurs limites réduisent la portée des conclusions. Le modèle de poumon artificiel a une cinétique respiratoire simplifiée. Il génère des cycles respiratoires parfaitement réguliers, avec des volumes contrôlés, ce qui ne reflète pas les variabilités humaines (ex. : inspiration profonde, hyperventilation, rythme émotionnel). Ce modèle ne prend pas en compte l'effet des pressions partielles ou de la dynamique alvéolaire. Finalement, un poumon artificiel ne permet pas de refléter la réelle demi-vie d'élimination qui dépend des variabilités physiologiques et organiques absentes dans le poumon artificiel. Ainsi, les données simulées illustrent l'élimination du protoxyde d'azote dans des conditions artificielles, difficilement transposables à la réalité clinique.

Dans la partie *in vivo* de l'étude sur un nombre limité de patients ($n = 24$), aucune différence n'a été observée entre une simple dose et une double dose de protoxyde d'azote administrées à 15 minutes d'intervalle. Les auteurs attribuent

cette absence de distinction à la grande variabilité interindividuelle, tant sur le plan physiologique que dans la manière d'inhaler le gaz. De plus, compte tenu de l'élimination rapide du protoxyde d'azote, la quasi-totalité de la première dose est exhalée avant l'administration de la seconde, limitant ainsi les différences observables entre les deux conditions. L'étude a été menée en conditions de laboratoire contrôlées, sans validation sur le terrain (influence du stress, du climat, d'autres substances) et sur un nombre très faible de volontaires sains. Ces études sur de plus grandes cohortes pourraient montrer une plus grande variabilité des résultats ce qui pourrait compromettre la sensibilité de ces techniques de quantification.

Sur le plan analytique, l'absence de tests statistiques formels constitue une faiblesse dans l'interprétation. Les auteurs ne fournissent aucun test de signification pour comparer les conditions expérimentales, ce qui limite l'évaluation de la robustesse des différences observées. L'absence de validation de la spectroscopie infrarouge par comparaison avec une méthode de référence telle que la HS/GC-MS représente une autre limite. De plus, une très grande variabilité des résultats, proche de la limite de détectabilité entraînerait un nombre très important de faux négatifs si la technique était utilisée en usage de routine.

Les données récentes suggèrent que la consommation de protoxyde d'azote pourrait être mise en évidence par l'analyse du protoxyde d'azote dans l'air expiré [1], ouvrant une perspective intéressante pour le dépistage. Cette étude présente plusieurs points forts, notamment le fait d'avoir été réalisée directement chez l'Homme et de s'être concentrée sur des conditions d'usage récréatif du protoxyde d'azote, plutôt que sur son utilisation anesthésique sous forme de MEOPA. Les concentrations administrées à des volontaires sains sont ainsi plus proches de celles observées en situation réelle de consommation. Par ailleurs, les auteurs ont évalué l'impact de plusieurs interférents potentiels présents dans l'air expiré, tels

que le dioxyde de carbone, l'humidité élevée ou certains composés organiques volatils, renforçant la robustesse méthodologique de la détection proposée.

Ainsi, si cette étude ouvre une piste méthodologique intéressante, l'ensemble de ses limites expérimentales, analytiques et statistiques ne permet pas, à ce stade, d'établir avec certitude la portée réelle d'un dépistage direct du protoxyde d'azote dans l'air expiré, ni de confirmer les durées de détection parfois évoquées dans la communication grand public.

Aspects réglementaires

Sur le plan réglementaire, le déploiement de tests de dépistage se heurte aujourd'hui à un obstacle majeur : l'absence de cadre légal spécifique. En France, contrairement à l'alcool ou aux stupéfiants définis par l'article L. 235-1 du Code de la route², la conduite sous l'emprise de protoxyde d'azote ne fait l'objet d'aucune incrimination propre fondée sur une analyse biologique. Actuellement, seul l'article R. 412-6 (défaut de maîtrise du véhicule³) peut être utilisé, ce qui correspond à une réponse inadaptée à l'enjeu sécuritaire.

La validité légale d'un dépistage au volant repose sur une distinction cruciale dans le droit français : l'infraction d'influence (avec seuil) et le délit de consommation (sans seuil). Pour l'alcool, la loi impose un seuil car l'objectif est de sanctionner l'altération des facultés (Article L. 234-1 du Code de la route⁴). En revanche, pour les stupéfiants classés, l'article L. 235-1 du Code de la route établit un délit de consommation : la simple présence de la substance ou de ses métabolites dans l'organisme suffit à engager des poursuites pénales.

² Code de la route (France). Article L.235-1 : *Conduite après usage de substances ou plantes classées comme stupéfiants*. Version en vigueur. Légifrance.

³ Code de la route (France). Article R.412-6 : *Obligation de maîtrise du véhicule par le conducteur*. Version en vigueur. Légifrance.

⁴ Code de la route (France). Article L.234-1 : *Conduite sous l'empire d'un état alcoolique*. Version en vigueur. Légifrance.

À ce jour, le protoxyde d'azote n'étant pas classé comme stupéfiant et étant également susceptible d'être produit par le corps ou inhalé dans le cadre d'une exposition professionnelle, il ne peut pas relever du régime de simple détection. Pour être juridiquement valide, toute incrimination de la conduite sous l'influence du protoxyde d'azote nécessiterait soit une modification législative le classant dans la liste des stupéfiants, soit l'établissement d'un seuil de concentration clair. Ce seuil est indispensable pour prouver de manière irréfutable une conduite sous l'emprise des effets psychotropes du protoxyde d'azote, et écartant l'exposition non récréative ou les traces physiologiques.

Situation actuelle et perspectives

Les données récentes suggèrent que la consommation de protoxyde d'azote pourrait être mise en évidence par l'analyse du protoxyde d'azote dans l'air expiré [1], ouvrant une perspective intéressante pour le dépistage.

La quantité éliminée dans l'air expiré est variable en fonction des paramètres physiologiques, ainsi bien que l'on puisse quantifier le gaz dans l'air expiré, l'interprétation reste qualitative (positif ou négatif). Contrairement à l'alcool, pour lequel on dispose d'une excellente corrélation entre les concentrations mesurées dans l'air exhalé et les concentrations sanguines et de méthodes robustes de quantification et de seuils, aucun élément ne permet aujourd'hui l'interprétation des concentrations du protoxyde d'azote dans l'air expiré. Les concentrations mesurées varient fortement d'un individu à l'autre et ne permettent pas de déduire une dose ni un effet. De plus, dans un cadre médico-légal l'analyse doit produire, en plus d'une détection, une quantification robuste pour la confirmation, ce qui est actuellement compliqué.

Sur le plan analytique, les technologies sont complémentaires. Les dispositifs de SIR permettent un dépistage rapide, mais restent limités en termes de justesse et de standardisation. À l'inverse, la HS/GC-MS représente la méthode de référence pour une quantification précise en laboratoire (forte spécificité et sensibilité). Toutefois, elle nécessite un prélèvement (le plus souvent sanguin), un plateau technique spécialisé et des délais d'analyse longs compte tenu de la cinétique du protoxyde d'azote, la variabilité et la complexité du dosage sont aujourd'hui incompatibles avec les réalités de terrain.

Conclusion

Un test respiratoire quantitatif de première intention pourrait être particulièrement intéressant comme outil de dépistage rapide (par exemple en contexte routier) pour la détection d'une exposition récente au protoxyde d'azote, mais manque actuellement de données scientifiques robustes. À ce jour, le diagnostic et le suivi clinique s'appuient sur l'association de biomarqueurs biologiques, qui mettent en évidence l'impact métabolique secondaire du protoxyde d'azote (vitamine B12, homocystéine, acide méthylmalonique) mais qui restent imparfaits du fait d'autres paramètres confondants (ex. : insuffisance rénale, carences en autres vitamines B9, B6).

Dans l'avenir l'exploration de nouveaux marqueurs biologiques alternatifs pourrait constituer une piste pertinente. En effet, au regard des connaissances disponibles sur l'impact métabolique du protoxyde d'azote et de ses effets sur les voies biochimiques dépendantes de la vitamine B12 [26], un test salivaire reflétant indirectement le passage ou les conséquences métaboliques du N₂O mériterait d'être étudié dans de futurs travaux, dans une approche rigoureusement validée. ■

Financements :

Avec le soutien de l'INCa et de l'IReSP (INCa-IReSP_20307).

Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

Références

1. Jiménez DD, Vinckenbosch F, Busink J, van Zijl J, Helmerhorst HJF, van Tuin D, et al. Ex vivo detection of recreationally consumed nitrous oxide in exhaled breath. *Sci Rep* 2025 ; 15 : 2901.
2. Kreuer S, Bruhn J, Wilhelm W, Bouillon T. Pharmakokinetische/ pharmakodynamische Modelle für Inhalationsanästhetika. *Anaesthesist* 2007 ; 56 : 538-556.
3. Mapleson WW, Evans DE, Flook V. The variability of partition coefficients for nitrous oxide and cyclopropane in the rabbit. *Br J Anaesth* 1970 ; 42 : 1033-1041.
4. Einarsson S, Stenqvist O, Bengtsson A, Houltz E, Bengtson JP. Nitrous oxide elimination and diffusion hypoxia during normo- and hypoventilation. *Br J Anaesth* 1993 ; 71 : 189-193.
5. Becker DE, Rosenberg M. Nitrous Oxide and the Inhalation Anesthetics. *Anesth Prog* 2008 ; 55 : 124-131.
6. Koren G, Sloan I. The pharmacokinetics of inhaled N₂O in children. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1985 ; 49 : 95-108.
7. Hong K, Trudell JR, O'Neil JR, Cohen EN. Metabolism of nitrous oxide by human and rat intestinal contents. *Anesthesiology* 1980 ; 52 : 16-19.
8. Poli D, Gagliano-Candela R, Strisciullo G, Colucci AP, Strada L, Laviola D, et al. Nitrous oxide determination in postmortem biological samples: a case of serial fatal poisoning in a public hospital. *J Forensic Sci* 2010 ; 55 : 258-264.
9. Motard J, Desharnais B, Lavallée C, Mireault P. Nitrous oxide (N₂O) abuse: stability of toxicological findings over time in a fatal case. 2019.
10. Moreau C, Dopierala A, Victori-Vigneau C, Hoizey G, Bottinelli C, Gaillard Y. Mise en évidence d'un usage de protoxyde d'azote dans des prélèvements post-mortem : objectivation d'un risque accidentogène. *Toxicol Anal Clin* 2024 ; 36 : S26.
11. Giuliani N, Beyer J, Augsburg M, Varlet V. Validation of an analytical method for nitrous oxide (N₂O) laughing gas by headspace gas chromatography coupled to mass spectrometry (HS-GC-MS): Forensic application to a lethal intoxication. *J Chromatogr B* 2015 ; 983-984 : 90-93.
12. Torri G, Damia G. Pulmonary clearance of anaesthetic agents a theoretical study. *BJA Br J Anaesth* 1968 ; 40 : 757-766.

13. Salanitro E, Rackow H. N₂O volumes absorbed and excreted during N₂O anesthesia in children. *Anesth Analg* 1976 ; 55 : 95-99.
14. Bengtson JP, Bengtsson A, Stenqvist O. Nitrous oxide uptake during spontaneous and controlled ventilation. *Anaesthesia* 1994 ; 49 : 25-28.
15. Guerlais M, Aquizerate A, Lionnet A, Daveluy A, Duval M, Gérardin M, et al. Nitrous oxide: a unique official French addiction surveillance national survey. *Front Public Health* 2023 ; 11.
16. Badner NH, Beattie WS, Freeman D, Spence JD. Nitrous oxide-induced increased homocysteine concentrations are associated with increased postoperative myocardial ischemia in patients undergoing carotid endarterectomy. *Anesth Analg* 2000 ; 91 : 1073-1079.
17. Protoxyde d'azote lors de l'utilisation du MEOPA en milieu de soins : toxicité, situations d'exposition, données métrologiques, pistes de prévention et rôle du médecin du travail - Article - INRS.
18. Zumft WG. Cell biology and molecular basis of denitrification. *Microbiol Mol Biol Rev* 1997 ; 61 : 533-616.
19. Mitsui T, Kato N, Shimaoka K, Miyamura M. Effect of aging on the concentrations of nitrous oxide in exhaled air. *Sci Total Environ* 1997 ; 208 : 133-137.
20. Giuliani N, Beyer J, Augsburg M, Varlet V. Validation of an analytical method for nitrous oxide (N₂O) laughing gas by headspace gas chromatography coupled to mass spectrometry (HS-GC-MS): Forensic application to a lethal intoxication. *J Chromatogr B* 2015 ; 983-984 : 90-93.
21. Moreau C, Dopierala A, Victori-Vigneau C, Hoizey G, Bottinelli C, Gaillard Y. Mise en évidence d'un usage de protoxyde d'azote dans des prélèvements post-mortem : objectivation d'un risque accidentogène. *Toxicol Anal Clin* 2024 ; 36 : S26.
22. Li Z, Li Z, Qiang H, Xie W, Su M, Xiang P, et al. Quantitative determination of nitrous oxide in human blood by HS-GC-MS: forensic application of two fatal poisoning cases. *Forensic Sci Int* 2024 ; 360 : 112067.
23. Lin C-H, Grant RH, Heber AJ, Johnston CT. Sources of error in open-path FTIR measurements of N₂O and CO₂ emitted from agricultural fields. *Atmospheric Meas Tech* 2020 ; 13 : 2001-2013.
24. London JW, Bell AT. Infrared spectra of carbon monoxide, carbon dioxide, nitric oxide, nitrogen dioxide, nitrous oxide, and nitrogen adsorbed on copper oxide. *J Catal* 1973 ; 31 : 32-40.
25. Hendrickx -- Meet Us At www.NAVAt.org J, Lemmens H, Carette R, De Wolf A, Saidman L. Can Modern Infrared Analyzers Replace Gas Chromatography to Measure Anesthetic Vapor Concentrations? *BMC Anesthesiol* 2008 ; 8 : 2.
26. Lucas A, Noyce AJ, Gernez E, Khoury JME, Garçon G, Cavalier E, et al. Nitrous oxide abuse direct measurement for diagnosis and follow-up: update on kinetics and impact on metabolic pathways. *Clin Chem Lab Med* 2024 ; 62 : 2356-2372.