



This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/authorsrights>



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Communication brève

Carence en vitamine B12 par toxicité du protoxyde d'azote : une cause méconnue de sclérose combinée de la moelle

Vitamin B12 deficiency due to nitrous oxide use: Unrecognized cause of combined spinal cord degeneration

C. Chaugny^{a,*}, J. Simon^a, H. Collin-Masson^a, M. De Beauchêne^b, D. Cabral^c, O. Fagniez^d, C. Veysier-Belot^a

^a Service de médecine interne, centre hospitalier Poissy-St-Germain, 20, rue du Champ-Gaillard, 78300 Poissy, France

^b Unité mobile douleur-soins palliatifs, centre hospitalier Poissy-St-Germain, 20, rue du Champ-Gaillard, 78300 Poissy, France

^c Service d'imagerie médicale, centre hospitalier Poissy-St-Germain, 20, rue du Champ-Gaillard, 78300 Poissy, France

^d Service de neurologie, centre hospitalier Poissy-St-Germain, 20, rue du Champ-Gaillard, 78300 Poissy, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Disponible sur Internet le 14 juin 2013

Mots clés :

Drépanocytose
 Vitamine B12
 Myélite
 Protoxyde d'azote

Keywords:

Sickle-cell disease
 Vitamin B12
 Myelitis
 Nitrous oxide

R É S U M É

Introduction. – Le protoxyde d'azote est largement utilisé en anesthésie. Il est réputé inoffensif mais peut avoir des effets indésirables lorsqu'il est utilisé au long cours ou de manière répétée. Nous rapportons ici une observation de sclérose combinée de la moelle iatrogène liée à une carence en vitamine B12.

Observation. – Un jeune homme drépanocytaire homozygote SS de 20 ans, régulièrement hospitalisé pour des crises vaso-occlusives sévères, présentait des signes déficitaires sensitivomoteurs ascendants, secondairement associés à des troubles sphinctériens. Il était initialement traité comme un syndrome de Guillain-Barré. Des symptômes neurologiques persistants permettaient de diagnostiquer une sclérose combinée de la moelle, secondaire à une carence en vitamine B12 induite par l'usage répété de protoxyde d'azote lors d'accès douloureux.

Conclusion. – L'utilisation large du protoxyde d'azote dans la prise en charge des crises vaso-occlusives drépanocytaires ne doit pas faire méconnaître ses risques potentiels notamment neurologiques.

© 2013 Société nationale française de médecine interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

A B S T R A C T

Introduction. – Nitrous oxide is widely used in anesthesia. It is usually safe but may be associated with severe side effects when it is used repeatedly or on a prolonged time. Here, we report a case of drug-induced subacute combined spinal cord degeneration related to cobalamin deficiency.

Case report. – A 20-year-old man with sickle-cell disease (SS) who was followed for severe recurrent vaso-occlusive crisis with repeated hospital admissions presented with ascending motor and sensitive neurological deficits that were later associated with bladder dysfunction. He was first considered to develop Guillain-Barre syndrome. However, persisting neurological signs despite adequate treatment lately led to diagnose subacute combined medullar degeneration due to abnormal cobalamin (vitamin B12) metabolism induced by repeated use of nitrous oxide during painful episodes of sickle-cell disease.

Conclusion. – Inhaled nitric oxide is widely used in the treatment of vaso-occlusive crisis. Clinicians should be aware of possible severe neurologic side effects.

© 2013 Société nationale française de médecine interne (SNFMI). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

L'usage du protoxyde d'azote (NO), gaz inodore, incolore, peu coûteux, semblant inoffensif, est devenu en quelques années du domaine courant, principalement en anesthésie, pédiatrie et stomatologie. Pourtant, certains articles alertent sur ses effets

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : clairechaugny@gmx.fr, claire.chaugny@free.fr (C. Chaugny).

indésirables lorsqu'il est utilisé au long cours ou de manière répétée. Nous décrivons ici ses effets délétères chez un jeune patient drépanocytaire.

2. Observation

Un jeune homme de 20 ans, suivi pour une drépanocytose homozygote (SS), était admis en septembre 2011 pour un sepsis à *Staphylococcus aureus* compliqué d'une crise vaso-occlusive, dont la porte d'entrée était une chambre implantable. Après quelques jours apparaissait un déficit sensitivomoteur des membres inférieurs, avec steppage, progressant de façon ascendante, avec immobilisation progressive au lit ; puis atteinte des membres supérieurs et installation d'une gêne respiratoire. On notait une disparition des réflexes ostéotendineux et des réflexes cutanés plantaires indifférents. Un déficit sensitif superficiel et thermoalgique modéré évoluait de façon synchrone.

Ce patient était connu du service de médecine adulte depuis sa majorité. Durant son enfance, il avait présenté quelques crises sévères et avait été transfusé quelques fois, sans allo-immunisation ou séroconversion virale. Depuis ses 18 ans, il avait été hospitalisé à de nombreuses reprises pour des crises vaso-occlusives sévères, souvent rebelles à un lourd traitement antalgique. En 2011, l'équipe mobile de la douleur, la psychologue mais aussi l'équipe d'addictologie avaient été impliqués pour gérer sa consommation d'antalgiques, importante et difficile à contrôler au cours de ses hospitalisations, en particulier celle de protoxyde d'azote. Du fait de ces épisodes prolongés et rebelles, il avait été traité par hydroxycarbamide sans amélioration clinique notable, puis inclus début 2011 dans un protocole d'échanges transfusionnels. Il présentait parallèlement des infections répétées à partir de six chambres implantables successives, indispensables à sa prise en charge du fait de l'absence d'abord veineux. Il n'avait pourtant pas de déficit immunitaire évident (leucocytes normaux, sérologie VIH négative, pas d'hypogammaglobulinémie, dosage pondéral des immunoglobulines normal).

Devant ce tableau de polyneuropathie sensitivomotrice, un bilan infectieux était négatif (liquide céphalorachidien stérile ; test Quantiféron® négatif ; sérologies VIH-1 et -2, VHB, VHC, Lyme, CMV, mycoplasme, Chlamydia, Bartonella, HTLV, parvovirus B19 négatives ; hémocultures négatives). Le bilan métabolique était normal (glycémie veineuse, vitamine B12, folates, bilan hépatocellulaire), tout comme le bilan auto-immun (facteur rhumatoïde, anticorps antinucléaires, anti-DNA natifs, anti-antigènes solubles, ANCA, fractions C3 et C4 du complément). Une imagerie rachidienne par scanner ne trouvait pas d'anomalie. La protéinorachie et la glycorachie étaient normales. Un électromyogramme (EMG) montrait une polyneuropathie d'allure démyélinisante, compatible avec un syndrome de Guillain-Barré (Tableau 1). La forte probabilité clinique et électromyographique faisait débiter un traitement par immunoglobulines intraveineuses (IgIV).

Sous traitement, la régression rapide des symptômes, notamment respiratoires et moteurs des membres supérieurs, semblait confirmer ce diagnostic. Il persistait néanmoins un déficit moteur et une hypoesthésie distale des membres inférieurs semblant séquellaires. Parallèlement, le patient présentait une embolie pulmonaire segmentaire basale droite dans ce contexte d'alitement. Après quelques semaines d'une rééducation intensive, une reprise partielle de la marche était obtenue fin novembre 2011, permettant un retour au domicile.

Cependant, deux mois plus tard, au cours de l'hiver, le patient revenait en crise vaso-occlusive sans facteur déclenchant évident. Un traitement antalgique symptomatique était débuté. En quelques jours, une récurrence des symptômes déficitaires ascendants était constatée, sans gêne respiratoire. Après concertation, une seconde

cure d'IgIV était initiée. Un second EMG était réalisé, montrant une atteinte démyélinisante et axonale avec perte neuronale secondaire (Tableau 1). Cette fois, l'efficacité était modeste et l'immobilisation séquellaire des membres inférieurs quasi totale. Apparaissaient alors des troubles sphinctériens sous forme d'incontinence urinaire et anale nécessitant sondage vésical et protections, puis des infections urinaires itératives, et enfin une escarre sacrée. Le patient était transfusé devant une anémie inhabituellement sévère et arégénérative (Tableau 2). Toutes ces atypies cliniques et biologiques faisaient réaliser fin décembre une imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébromédullaire, qui retrouvait une moelle cervicodorsale hétérogène avec des hyper signaux centraux en T2 non rehaussés par le gadolinium (Fig. 1A). Un complément de bilan était réalisé, toujours négatif sur les plans infectieux (PCR parvovirus, nouvelles hémocultures et échographie cardiaque transthoracique négatives), néoplasique (électrophorèse des protéines sériques normale, LDH normaux hors des crises), vasculaire (bilan de thrombose négatif sauf pour l'hyperhomocystéinémie), auto-immun (anticorps anti-myélin associated glycoprotein (MAG), anti-ganglioside négatifs).

Une évaluation du métabolisme de la vitamine B12 était à nouveau effectuée. Son taux avait très nettement chuté, et l'hyperhomocystéinémie s'était franchement majorée malgré des folates non abaissés (Tableau 2). La recherche de la mutation de la méthylène tétrahydrofolate réductase était négative, ce qui orientait vers le diagnostic de carence « fonctionnelle » en vitamine B12. Il n'existait pas d'hypoprotidémie, d'hypoalbuminémie, ou de diarrhée pour envisager un syndrome de malabsorption ; les anticorps IgA anti-transglutaminase étaient négatifs.

Le tableau neurologique semblant imputable à cette carence, un traitement par vitamine B12 (par voie orale du fait du traitement anticoagulant) était débuté en janvier 2012, tandis que l'utilisation du protoxyde d'azote était interdite au patient. Sur le plan biologique, les premiers signes d'efficacité étaient constatés après six jours, avec reprise d'une régénération érythrocytaire rapide puis normalisation de l'homocystéine, et sur le plan sensitivomoteur après trois semaines. Le patient récupérait ainsi une contraction musculaire et des mouvements dans le plan du lit ; une rééducation intensive devrait à long terme lui permettre de marcher à nouveau.

3. Discussion

Chez ce jeune patient drépanocytaire, l'apparition d'un déficit sensitivomoteur d'évolution ascendante et rapide associée à un EMG rapportant une polyneuropathie démyélinisante avait conduit au diagnostic de syndrome de Guillain-Barré, malgré la normalité du liquide céphalorachidien. L'évolution clinique défavorable avec rechute précoce, puis l'aspect de l'IRM médullaire ont fait remettre en question le diagnostic et finalement objectiver une myélopathie par anomalie du métabolisme de la vitamine B12. L'utilisation intensive du protoxyde d'azote lors des crises douloureuses a été considérée comme responsable de cette altération métabolique devant l'absence d'arguments pour une malabsorption ou une anomalie enzymatique.

La littérature rapporte les conséquences délétères du protoxyde d'azote sur le métabolisme de la vitamine B12 [1,2]. Le protoxyde d'azote inactive la vitamine B12 en oxydant son ion cobalt, empêchant sa liaison à l'enzyme méthionine synthétase (Fig. 1B). Ce complexe transforme habituellement l'homocystéine en méthionine (base des gaines de myéline), mais aussi le méthyl-tétrahydrofolate en tétrahydrofolate (base des nucléotides de l'ADN) [2]. L'inactivation enzymatique n'est le plus souvent que partielle en cas d'exposition unique (30 à 50% d'activité après 30 minutes à trois heures d'exposition selon les concentrations administrées) ; elle est réversible en moins de 12 heures après

Tableau 1

Résultats du premier et du second électromyogramme, lors des première et seconde phases de déficit neurologique sensitivomoteur ascendant chez le patient rapporté.

		18/10/11			28/12/11		
		Latence distale (ms)	Amplitude (mV)	NCV (m/s)	Latence distale (ms)	Amplitude (mV)	NCV (m/s)
<i>Moteur</i>							
Médian	G	3,95	26,1	46,3	4,6	8,6	45,9
Ulnaire	G	3,30	21,3	48,2	3,65	11,9	41,7
Sciatique poplité externe	D	6,85	0,3	26	Aucune réponse		
<i>Sensitif</i>							
Radial	D	2,7	18	40,7	2,45	14,6	38,8
Ulnaire	D, G	2,75	12,7	38,2	2,7	10,5	37
Musculo-cutané	G	3,05	10,1	28,8	3,15	5,3	28,6

NCV : vitesse de conduction ; D : droit ; G : gauche.

Tableau 2

Résultats biologiques du patient : éléments de la formule sanguine et du métabolisme de la vitamine B12.

	Normes	03/2011	10/11	12/11	12/01/12		13/01	15/01	18/01	31/01
					Transfusion de 2 CGR	B per os				
Vitamine B12	138–650	373	314	198	179					614
Homocystéine	5,4–16,2			51	180					14
Folates	3,1–20		16,5	>20	>20					
Hémoglobine	13–17	8,7	9,3	7,5	5,9	8	8	10,9		9,1
Réticulocytes	25–85	150	102	128	44	53	67	300		283
Plaquettes	150–400	315	260	285	279	238	185	340		418
VGM	80–100	86	83	85	81	81	81	81		85

VGM : volume globulaire moyen ; GR : globules rouges ; CGR : concentrés de globules rouges.

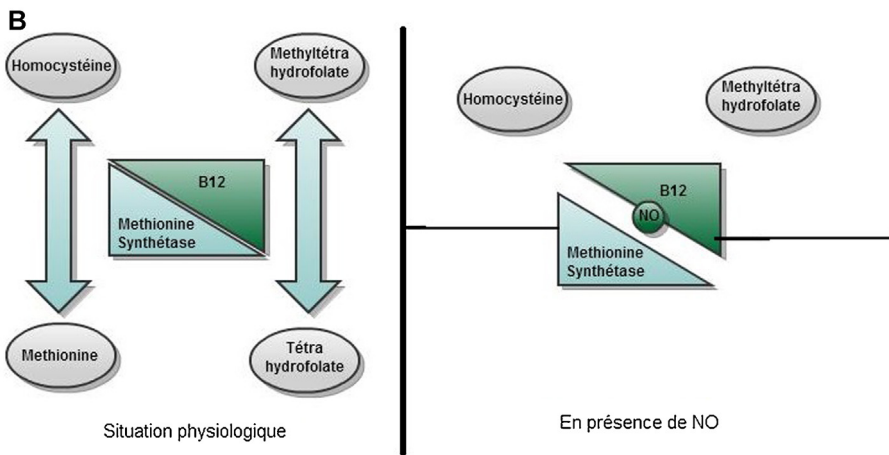
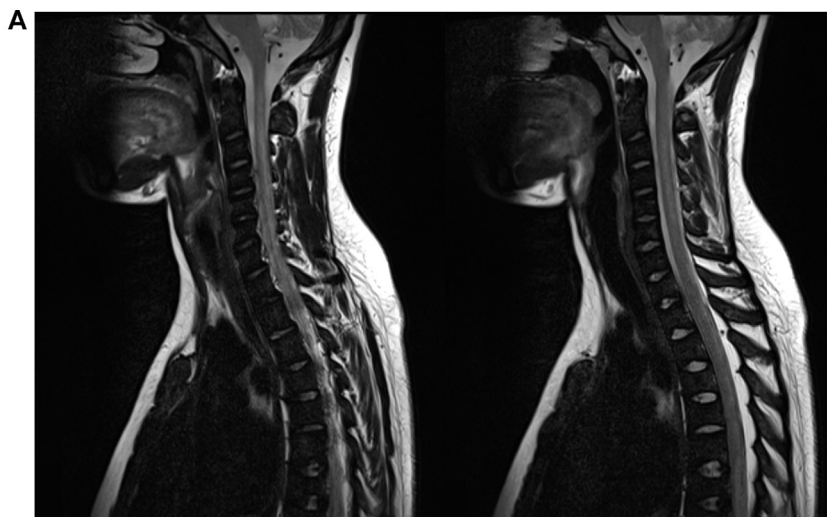


Fig. 1. A. IRM du rachis cervicodorsal en coupe sagittale séquence T2 (janvier 2012) : hypersignaux médullaires. B. Action du protoxyde d'azote sur le métabolisme de la vitamine B12.

Tableau 3

Comparaison clinico-biologique de quatre cas de déficit en vitamine B12 induits par la consommation de protoxyde d'azote chez des patients drépanocytaires.

	Patient rapporté	Cas 1, Ogundipe [9]	Cas 2, Ogundipe [9]	Cas 3, Ogundipe [9]
Patient	Homme 20 ans	Homme 30 ans	Femme 28 ans	Femme 33 ans
Drépanocytose	SS	SS	SS	S β thalassémie
Symptômes	Douleurs du rachis, troubles de la marche puis faiblesse des membres supérieurs, troubles sphinctériens	Douleurs du rachis, troubles de la marche, troubles psychiatriques	Troubles de la marche, troubles sensitifs des pieds	Faiblesse et paresthésies des mains et des pieds, troubles de la marche
ROT abolis	Achilléens, rotuliens	Achilléens	Achilléens	Achilléens
Déficit moteur	MI et MS	MI	Pieds	MI
Sensibilité thermoalgique	Atteinte	Atteinte	Atteinte	Atteinte
Sensibilité superficielle	Atteinte	Normale	Atteinte	Atteinte
Durée évolution	3 mois	2 semaines	6 mois	6 mois
Dose de NO	10 jours par mois 3 heures par jour cumulé	2 à 3 fois par semaine 3 heures	1 fois par semaine	2 fois par mois 3 heures
Hémoglobine	5,9	7,2	8,3	8,7
VGM	81	103	85	74
Plaquettes	279 000	191 000	388 000	233 000
Vitamine B12	179	< 10	147	117

NO : protoxyde d'azote ; MI : membres inférieurs ; MS : membres supérieurs ; VGM : volume globulaire moyen ; ROT : réflexes ostéotendineux ; SS : sickle-cell disease.

l'arrêt [1,2]. Ce processus se traduit biologiquement par une hausse des taux sériques de méthylcystéine et d'homocystéine, une chute de la L-méthionine et de la production qualitative et quantitative d'ADN. Il peut être prévenu par administration de folates et vitamine B12 avant utilisation de NO [1].

Chez notre patient, le taux normal (bien qu'à une limite inférieure) de vitamine B12, semblait rassurer sur l'éventualité d'une carence en vitamine B12. Mais l'analyse des résultats biologiques du patient montre une franche hyperhomocystéinémie, apparue rapidement et durant une période correspondant à une fréquence consommation de protoxyde d'azote à visée analgésique (Tableau 2). Il s'agissait bien là d'une carence « fonctionnelle » en B12 ; celle-ci était déjà à un taux limite bas chez ce patient à forte dépense métabolique et est devenue symptomatique après inactivation sous protoxyde d'azote. La littérature rapporte de plus qu'un apport de folates isolé dans un contexte de carence en vitamine B12 peut aggraver la symptomatologie [2], ce qui avait été le cas chez ce patient drépanocytaire, traité par folates conformément aux recommandations [3]. L'hyperhomocystéinémie est un facteur de risque de thrombose et a aussi pu jouer un rôle dans l'embolie pulmonaire de ce jeune homme alité.

L'utilisation du protoxyde d'azote chez ce patient était fréquente et sur des durées souvent excessives. La dose administrée était de 20 à 30 minutes toutes les quatre heures maximum, soit deux à trois heures par jour, durant cinq jours en moyenne, sur plusieurs séjours. Elle était supérieure à la dose recommandée par la Haute Autorité en santé (HAS) en 2005 qui concerne les enfants en crise : elle propose l'inhalation du gaz 20 à 30 minutes sans dépasser trois inhalations par jour, soit 1h30 par jour [4]. Dans sa recommandation sur la drépanocytose adulte, la HAS n'évoque pas cet usage ni de posologie particulière [3].

En cas d'exposition prolongée, le gaz met en péril la synthèse des gaines de myéline par impossibilité de production de la méthionine. Les manifestations rapportées sont le plus souvent neurologiques : polyneuropathie sensitivomotrice avec atteinte des cordons postérieurs et latéraux de la moelle par démyélinisation des fibres longues [1] ; myélite ; parfois névrite optique. Elles ont généralement lieu chez des sujets atteints d'addiction au protoxyde d'azote et ceux fragiles ou carencés en folates ou vitamine B12 après une anesthésie prolongée. Notre patient a présenté un tableau un peu atypique et exceptionnellement sévère car atteignant les quatre membres avec neuropathie et myélopathie associée.

Plusieurs cas semblables à celui de notre patient ont été rapportés dans la littérature avec en commun une ataxie à la marche, un déficit proprioceptif, parfois une vessie neurologique. Lin et al.

rapportent trois cas de mésusage du protoxyde d'azote chez des étudiants dans des disciplines médicales ou dentaires, provoquant une sclérose combinée de la moelle authentifiée. Un des patients présentait des troubles sphinctériens [5]. De même, Chih et al. rapportent une atteinte neurologique des quatre membres bien documentée chez un patient usager régulier de NO [6]. Le cas le plus récent de Tatum et al. est celui d'un jeune adulte présentant une myélopathie cervicodorsale secondaire à un mésusage, initialement traité comme un syndrome de Guillain-Barré. Il présentait un tableau très proche de celui de notre patient [7]. La révélation d'un déficit en vitamine B12 préexistant par la survenue brutale de manifestations neurologiques déficitaires aiguës lors d'une utilisation parfois ponctuelle du protoxyde d'azote est aussi décrite [8]. Enfin, un article de 1999 d'Ogundipe et al. [9] rapporte trois cas de patients drépanocytaires qui ont présenté un tableau semblable à celui du malade que nous rapportons, avec ataxie à la marche, puis un déficit sensitif prédominant sur la sensibilité thermoalgique dans un contexte de passages répétés aux urgences avec usage de protoxyde d'azote prolongé. L'examen clinique retrouvait des réflexes achilléens abolis. Ces trois patients ont récupéré après supplémentation en vitamine B12 et arrêt du protoxyde d'azote. Une rapide comparaison des caractéristiques de ces patients avec notre patient montre un tableau clinique très proche, mais des données biologiques très variables (Tableau 3). Il faut donc savoir évoquer ce diagnostic devant ce tableau, sans nécessairement s'appuyer sur les données du bilan. À noter néanmoins que ces auteurs n'ont pas réalisé le dosage de l'homocystéinémie, qui est un bon indice dans un cas douteux.

L'exposition prolongée au protoxyde d'azote a également une action sur les lignées cellulaires à régénération rapide, comme la moelle osseuse. On peut trouver des troubles de l'hémostase avec une anémie macrocytaire arégnérative, principalement chez les mêmes sujets à risques [1]. Des anomalies mineures des cellules sanguines apparaissent dès deux à six heures d'exposition chez les patients carencés, contre plusieurs jours chez les sujets bien portants. Chez ce jeune homme drépanocytaire, il était difficile d'interpréter le volume globulaire moyen (VGM) (normal) et le taux d'hémoglobine (bas) dans un contexte d'infection, de transfusion et de maladie hémolytique chronique, bien que le caractère brusquement arégnératif de l'anémie ait été suspect. La réponse rapide au traitement était néanmoins révélatrice de l'imputabilité de l'anémie à la carence fonctionnelle en vitamine B12.

In vitro, il a été montré une action du gaz sur la lignée blanche, avec une diminution de la prolifération des cellules mononucléées [1,2], variation du taux de polynucléaires sanguins avec

séquestration microvasculaire [10]. In vivo, des granulopénies, thrombocytopénies et anémies mégalo-blastiques lors d'utilisations prolongées du gaz ont été décrites [11]. Une immunodépression a souvent été supposée sans pouvoir être démontrée. L'imputabilité des infections répétées à l'utilisation du protoxyde d'azote est discutable chez ce patient drépanocytaire mais le doute est légitime.

Enfin, par extrapolation, il est envisageable que la carence en vitamine B12, qui agit sur les cellules à renouvellement rapide, ait eu une action sur l'épithélium cutané. Cela expliquerait une escarre survenue rapidement chez un patient pourtant jeune et non dénutri, régulièrement mobilisé et qui bénéficiait d'un matelas adapté. Nous n'avons pas retrouvé de données similaires dans la littérature. Une étude chez les rats ne montre pas de retard de cicatrisation induit par ce gaz, mais elle portait sur une utilisation brève [12].

4. Conclusion

Il semble crucial, au vu de la fréquence d'utilisation du protoxyde d'azote pour les crises drépanocytaires, de mettre en place un dépistage systématique de la carence en vitamine B12 ou de l'hyperhomocystéinémie chez ces patients. Des études complémentaires, notamment sur la dose et les débits utilisables sans risque au long cours, sont nécessaires pour permettre une utilisation rationnelle de ce gaz, qui reste d'un usage précieux dans de nombreuses situations. Une supplémentation systématique en vitamine B12 pourrait être une alternative dans l'attente de ces résultats. Enfin, il paraît indispensable de diffuser largement ces constatations dans les services concernés par ces problématiques pour éviter de telles complications.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Richebé P, Pfeiff R, Simonnet G, Janvier G. Faut-il supprimer le protoxyde d'azote au bloc opératoire ? In: SFAR éd. Conférences d'actualisation. 48^e Congrès national d'anesthésie et de réanimation. Paris: Elsevier Masson; 2006. p. 133–55.
- [2] Sanders RD, Weimann J, Maze M. Biologic effects of nitrous oxide: a mechanistic and toxicologic review. *Anesthesiology* 2008;109:707–22.
- [3] Haute Autorité de santé. Syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte. Protocole national de soins. Saint-Denis-La-Plaine: HAS; 2010.
- [4] Haute Autorité de santé. Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent. Recommandations pour la pratique clinique. Saint-Denis-la-Plaine: HAS; 2005.
- [5] Lin RJ, Chan HF, Chang YC, Su JJ. Subacute combined degeneration caused by nitrous oxide intoxication: case reports. *Acta Neurol Taiwan* 2011;20:129–37.
- [6] 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 Emergency Med* 2012;30(6):1016e3–6.
- [7] Tatum WO, Bui DD, Grant EG, Murtaqh R. Pseudo-Guillain-Barre syndrome due to "whippet"-induced myeloneuropathy. *J Neuroimaging* 2010;20:400–1.
- [8] Marié RM, Le Biez E, Busson P, Schaeffer S, Boiteau L, Dupuy B, et al. Nitrous oxide anesthesia – associated myelopathy. *Arch Neurol* 2000;57:380–2.
- [9] Ogundipe O, Walker M, Pearson TC, Slater NGP, Adepegba T, Westerdale N. Sickle cell disease and nitrous oxide-induced neuropathy. *Clin Lab Haem* 1999;21:409–12.
- [10] Lehmborg J, Waldner M, Baethmann, Uhl E. Inflammatory response to nitrous oxide in the central nervous system. *Brain Res* 2008;1246:88–95.
- [11] Lassen HC, Henriksen E, Neukirch F, Kristensen HS. Treatment of tetanus; severe bone marrow depression after prolonged nitrous oxide anesthesia. *Lancet* 1956;270:527–30.
- [12] Shah NK, Krikpe BJ, Sanzone CF, Cosman EB. Histological evaluation of cutaneous wound healing in presence of nitrous oxide in rats. *Anesth Analg* 1978;57:527–33.