



**HAL**  
open science

# Évaluation du risque d'événements indésirables lors de l'utilisation du mélange protoxyde d'azote/oxygène pour les soins bucco-dentaires pédiatriques

Clotilde Heuzé

► **To cite this version:**

Clotilde Heuzé. Évaluation du risque d'événements indésirables lors de l'utilisation du mélange protoxyde d'azote/oxygène pour les soins bucco-dentaires pédiatriques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. dumas-01510693

**HAL Id: dumas-01510693**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01510693>**

Submitted on 19 Apr 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License



UNIVERSITÉ  
**PARIS**  
**DESCARTES**

MEMBRE DE

**U<sup>S</sup>PC**  
Université Sorbonne  
Paris Cité

## **AVERTISSEMENT**

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'État de docteur en chirurgie dentaire. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2 - L 335.10



UNIVERSITÉ  
**PARIS  
DESCARTES**

MEMBRE DE

**USPC**  
Université Sorbonne  
Paris Cité

# UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2017

N° 021

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le : 28 février 2017

Par

**Clotilde HEUZÉ**

## **Évaluation du risque d'événements indésirables lors de l'utilisation du mélange protoxyde d'azote/oxygène pour les soins bucco- dentaires pédiatriques**

Dirigée par Mme le Docteur Violaine SMAIL-FAUGERON

JURY

Mme le Professeur Catherine CHAUSSAIN

Président

Mme le Docteur Élisabeth DURSUN

Assesseur

M. le Docteur Frédéric COURSON

Assesseur

Mme le Docteur Violaine SMAIL-FAUGERON

Assesseur

M. le Docteur Nicolas LEMONIER

Invité

**TABLEAU DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE**

DÉPARTEMENTS	DISCIPLINES	PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS	MAÎTRES DE CONFÉRENCES
1	ODONTOLOGIE PÉDIATRIQUE	Mme VITAL Mme DAVIT-BÉAL	M. COURSON Mme DURSUN Mme VANDERZWALM Mme JEGAT
	ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE		Mme BENAHMED M. DUNGLAS Mme KAMOUN-GOLDRAT Mme LE NORCY
	SANTÉ COMMUNAUTAIRE ET POPULATIONS SINGULIÈRES	Mme FOLLIGUET M. PIERRISNARD	M. NEBOT
2	PARODONTOLOGIE	Mme COLOMBIER	M. BIOSSE DUPLAN Mme DRIDI Mme GOSSET M. GUEZ
	MÉDECINE ET CHIRURGIE BUCCALES	M. MAMAN	Mme EJEIL M. GAULTIER M. HADIDA M. NGUYEN Mme RADOI
3	ODONTOLOGIE CONSERVATRICE ENDODONTIE	Mme CHEMLA M. LASFARGUES	Mme BESNAULT M. BONTE Mme BOUKPESSI M. DECUP Mme GAUCHER
	PROTHÈSE	M. POSTAIRE	M. CHEYLAN M. DAAS M. DOT M. EID Mme FOUILLOUX-PATEY Mme GORIN M. RENAULT M. RIGNON-BRET M. TIRLET M. TRAMBA Mme WULFMANN
4	PRÉVENTION-ÉPIDÉMIOLOGIE ÉCONOMIE DE LA SANTÉ ET ODONTOLOGIE LÉGALE		Mme GERMA M. PIRNAY M. TAVERNIER
	SCIENCES BIOLOGIQUES	Mme CHAUSSAIN M. GOGLY Mme POLIARD M. ROCHEFORT Mme SEGUIER	M. ARRETO Mme BARDET Mme CHARDIN M. LE MAY M. FERRE (MCU associé) Mme CHERIFI (MCU associée)
	SCIENCES ANATOMIQUES PHYSIOLOGIQUES ET OCCLUSODONTIQUE		M. ATTAL Mme BENBELAID Mme BENOIT M. BOUTER M. CHARRIER M. CHERRUAU M. FLEITER Mme FRON M. SALMON Mme TILOTTA

Janvier 2017

**À Madame le Professeur Catherine CHAUSSAIN**

*Docteur en Chirurgie Dentaire*

*Docteur de l'Université Paris Descartes*

*Habilitée à Diriger des Recherches*

*Professeur des Universités, Faculté de Chirurgie Dentaire Paris Descartes*

*Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris*

*Vice-Doyen de la Faculté de Chirurgie Dentaire Paris Descartes*

Qui me fait l'honneur de présider ce jury de thèse.

Je tiens à vous remercier pour la qualité de l'enseignement que vous m'avez transmis tout au long de mes études universitaires.

Veillez trouver dans ce travail, Madame le Professeur, l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

**À Madame le Docteur Élisabeth DURSUN**

*Docteur en Chirurgie Dentaire*

*Ancien Interne des Hôpitaux*

*Docteur de l'Université Paris Nord*

*Maître de Conférences des Universités, Faculté de Chirurgie Dentaire Paris Descartes*

*Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris*

Qui me fait l'honneur de participer à ce jury de thèse.

Pour la qualité de vos enseignements, ainsi que la simplicité et la gentillesse avec laquelle vous avez accepté de faire partie de mon jury, veuillez accepter ma sincère gratitude.

**À Monsieur le Docteur Frédéric COURSON**

*Docteur en Chirurgie Dentaire*

*Docteur de l'Université Pierre et Marie Curie*

*Habilité à Diriger des Recherches*

*Maître de Conférences des Universités, Faculté de Chirurgie Dentaire Paris Descartes*

*Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris*

Qui me fait l'honneur de siéger dans ce jury de thèse.

Pour la qualité et la rigueur de vos enseignements et le plaisir de travailler avec vous, veuillez trouver ici, Monsieur, le témoignage de ma très vive reconnaissance.

.

**À Madame le Docteur Violaine SMAIL-FAUGERON**

*Docteur en Chirurgie Dentaire*

*Docteur de l'Université Pierre et Marie Curie*

*Assistant Hospitalo-Universitaire, Faculté de Chirurgie Dentaire Paris Descartes*

Qui m'a fait l'immense honneur de diriger cette thèse.

Vous avez su me guider avec intelligence, exigence et humour me permettant ainsi de mener à bien cet ouvrage.

Je vous remercie chaleureusement pour votre disponibilité, votre patience ainsi que votre soutien sans faille.

Mille mercis également pour la grande qualité de votre enseignement clinique et de votre investissement dans mon cursus universitaire.

Que ces quelques mots soient le témoignage de mon infinie gratitude et de ma profonde estime.



**À Monsieur le Docteur Nicolas LEMONIER**

*Docteur en Chirurgie Dentaire*

*Assistant Hospitalo-Universitaire, Faculté de Chirurgie Dentaire Paris Descartes*

Qui me fait l'honneur de prendre part à ce jury. Je te remercie chaleureusement pour ta disponibilité, ta bonne humeur et ton immense gentillesse. Merci d'avoir accepté de siéger dans ce jury et sois assuré de mon plus amical respect.

## REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je me dois de remercier toute ma petite famille qui a toujours été là et qui compte beaucoup pour moi.

- À ma chère mère, véritable soutien, merci pour ton amour, ton dévouement sans faille envers tes enfants, et à toutes tes valeurs morales que tu nous as enseignées.
- À mon père, tu nous as appris à nous taire et à réfléchir. Merci pour ton intelligence et ton humour.
- À ma sœur Bérangère, merci pour ton humour, la justesse dans tes jugements et ton humilité.
- À mon frère Pierre, avec qui j'ai mis longtemps à m'entendre, mais le temps a réussi à effacer notre vieille rivalité d'enfant. Je te souhaite plein de bonheur et de réussite dans ta brillante carrière.
- À ma grand-mère, la Gle, ta disparition a été très, très difficile pour moi et pour toute la famille, tu savais imposer le respect et l'admiration. Je pense très souvent à toi.
- À mon grand-père, tu es parti beaucoup trop tôt. Tu savais donner foi en l'humanité à toute personne qui eut la chance de te connaître.
- À mes grands-parents paternels, G-M, venir te voir est toujours un grand plaisir !
- À tout le reste de ma famille, du 80 et d'ailleurs, mes tantes et oncles, à mes cousins, les Riquets, et cousines, mon parrain, Philippe, toujours de bonne humeur.
- À Tigran, qui fait désormais partie de ma vie, merci pour tous ces moments d'amour et de complicité.

Et à tous mes précieux amis :

- Ma petite Élise, je suis très contente d'avoir suivi ta voie en odontologie, à tous nos moments de folies passés ensemble, et toute notre belle amitié qui en a découlé.
- À ma petite Fanny, merci pour ton soutien. Longue vie à toi et ton Mak !
- À Mangot, Anthony, Margaux, Lintis, à nos fous rires de Beaubourg, à nos super vacances à Hossegor et toutes nos soirées endiablées.
- À Quentin, binôme de choc ; depuis la P2, on ne s'est jamais quittés, et c'est pour le mieux. Mes amitiés à tiph tiph !
- À Lisa, ma chère Lisa, à notre belle amitié, mais aussi à nos grandes engueulades. À ton panache, ta détermination, et ta grande sensibilité. Gloire à Marguerite et Chatfou !
- À Valentin, master of trombone, mon jumeau de cœur ; à nos anniversaires improbables et nos after fanf au futal. À très vite à Lyon !
- À Perrois, mon unique maître à penser, mon Dieu sur terre, ma lumière parmi le brouillard... À ton caractère de cochon, mais surtout à ton grand cœur.
- À Raihan, à nos grandes discussions existentielles, et plus encore, à ton amitié et ton soutien. Et toutes mes félicitations pour ta nouvelle petite famille !
- À Nico, cet énergumène plein de peps, de caractère et de joie de vivre ; un grand cru ce Nico ! je garde un super souvenir de toutes nos soirées British style bien rythmées.
- À Arthur, à ta femme, et à ta fille. À ta dictature incontournable de la fanfare, à notre été musical improvisé à Montmartre, et à ton super mariage que tu nous as fait partager.
- À Sarah, ma jolie Sarah, garde bien ta famille près de toi, et toutes mes félicitations!
- À Alexis, super président, merci pour ta détermination et ton amitié.

- Et à tout le reste de la fanfare : à Lola et Benj, Mickey, Kemar, gros Louis, Baltringue, Benoit, Debo, Medhi, Pastu, Nathan, Tom, Bonhomme, Kinz, Louise, Thyara, Vianey.
- À ma p'tite Lamiche et à toutes nos soirées plus improbables les unes que les autres.
- À Agathe, nos journées BIUM et toutes tes idées loufoques pour notre plus grand plaisir !
- À Clotilde et à nos duos de Claudettes en folie ; joie, chaleur et bonne humeur !
- Au maître Gui, merci pour ton humour, ta grande générosité, et ta finesse d'esprit. Toujours d'humeur festive, tu rehausse constamment la qualité de nos soirées.
- Et à tous les Bretonnoix, Caro, Amélie, Christian, Karim, JC, Iman, Édouard, Ariane, Gaëlle, Bavoux, Hugo, Hussein, Mickael, Aurélie, Delphine, et Alix, ma jeune pouliche.
- Sans oublier bien sûr Said et son Sap'heur qui nous a toujours accueillis à bras ouvert.
- À Marion, Mylène et Alice avec qui j'ai passé de très bons moments.
- À François, découverte de dernière minute, merci pour tous ces moments passés en binôme aux Invalides!
- Un grand merci également au Dr Fremont et à toute son équipe pour cette année passée aux Invalides qui fut des plus instructives et agréables.
- À mes jumeaux préférés, Alex et Damien, à notre amitié fraternelle intemporelle.
- À Isky, Dum's, Romain, Jay-Pee, Cyprienus, Rémi, Harry, Simon, Sami, Jimmy et ma p'tite Lily pour mes plus belles années bohèmes, à faire les titis parisiens. À notre QG du Louvre, à nos moments philosophie à deux sous de 3h du mat, et nos vacances improvisées. Surtout, ne rien changer !
- Et à tous mes autres amis de lycée, Johanna, cousin Hub, Tim, Sara, et tous les autres.

Un grand merci à vous tous ! Maintenant, si vous le voulez bien, nous allons passer au côté sérieux de mon travail.



# TABLE DES MATIERES

---

Introduction .....	- 3 -
1 Objectifs .....	- 5 -
2 Mélange protoxyde d'azote/oxygène .....	- 6 -
2.1 Généralités .....	- 6 -
2.1.1 Historique .....	- 6 -
2.1.2 Conditionnement à travers le monde.....	- 7 -
2.1.3 Autorisation de mise sur le marché en France .....	- 8 -
2.1.4 Formations en France .....	- 9 -
2.2 Mécanisme d'action .....	- 9 -
2.2.1 Production du protoxyde d'azote .....	- 9 -
2.2.2 Propriétés.....	- 10 -
2.3 Indications .....	- 11 -
2.3.1 En médecine .....	- 11 -
2.3.2 En odontologie .....	- 12 -
2.4 Contre-indications .....	- 12 -
2.5 Protocole opératoire : exemple de la France .....	- 13 -
2.5.1 Consignes de sécurité .....	- 13 -
2.5.2 Dossier médical .....	- 16 -
2.5.3 Méthodes d'administration.....	- 16 -
3 Événements indésirables imputables au mélange protoxyde d'azote/oxygène.....	- 20 -
3.1 Revue systématique de la littérature .....	- 20 -
3.1.1 Méthodes .....	- 20 -
3.1.2 Résultats .....	- 23 -
3.2 Protocole de recherche non interventionnelle.....	- 34 -
3.2.1 Objectifs .....	- 34 -
3.2.2 Conception de la recherche .....	- 35 -
3.2.3 Sélection des personnes.....	- 36 -
3.2.4 Matériel utilisé.....	- 36 -
3.2.5 Traitement des données .....	- 36 -
3.2.6 Aspects statistiques .....	- 37 -
3.2.7 Aspects éthiques et légaux .....	- 37 -
4 Discussion .....	- 39 -
Conclusion.....	- 45 -

Bibliographie .....	- 50 -
Table des figures .....	- 55 -
Table des tableaux .....	- 55 -
Annexes .....	- 56 -

# Introduction

---

« Non, pas le dentiste ! », « Je ne veux pas la piqûre ! », « Tu vas me faire mal ! », « Ne me touche pas ! », « Maman ! J'ai peur »... Le manque de coopération d'un enfant au fauteuil est fréquent et peut rendre la réalisation du soin difficile, voire impossible. Ainsi, un enfant sur cinq présenterait des signes d'anxiété au cabinet dentaire.<sup>1</sup> La mise en œuvre de stratégies psycho-comportementales est la clef de la réussite de la prise en charge du comportement de l'enfant lors des soins bucco-dentaires. Il se trouve néanmoins que parfois, malgré tout, cela ne permette pas la réalisation du soin dans des conditions optimales, et on peut alors avoir recours à une aide médicamenteuse se traduisant par une sédation consciente de l'enfant par inhalation du mélange protoxyde d'azote/oxygène. Cette sédation va, en effet, permettre de potentialiser nos stratégies psycho-comportementales en augmentant la suggestibilité de l'enfant (sans technique psycho-comportementale accompagnante, l'effet médicamenteux à lui seul ne suffit pas).

Qu'est-ce que la sédation consciente ? En 2001, la Société Française d'Anesthésie-Réanimation a défini la sédation comme étant « l'utilisation de moyens médicamenteux ou non, destinée à assurer le confort physique et psychique du patient, et à faciliter les techniques de soins. »<sup>2</sup> Selon la Société Américaine Dentaire d'Anesthésie, la conscience peut être définie comme « un état dans lequel le patient est capable de donner une réponse rationnelle aux ordres et conserve la totalité des réflexes protecteurs, y compris la possibilité de dégager ses voies respiratoires et de les maintenir spontanément en état de fonctionnement. »<sup>3</sup> La sédation consciente se caractérise ainsi par un état de conscience abaissé du patient, une coopération maintenue (le patient est en effet capable de répondre à une question et d'expliquer au praticien ce qu'il ressent), une diminution de réaction aux stimuli douloureux et une amnésie partielle de l'acte.<sup>4 5</sup> La sédation consciente permet donc la réalisation des soins chez les patients non coopérants à l'état vigile.<sup>6</sup> Cette technique médicamenteuse, accessible à tous sous réserve d'une formation appropriée, est de plus en plus utilisée par les praticiens, que ce soit en milieu hospitalier ou libéral.

---

<sup>1</sup> Klingberg et Broberg, « Dental fear/anxiety and dental behaviour management problems in children and adolescents : a review of prevalence and concomitant psychological factors ».

<sup>2</sup> Société française d'anesthésie et de réanimation, « Sédation, analgésie et curarisation en réanimation ».

<sup>3</sup> American academy on pediatric dentistry, « Guideline on behavior guidance for the pediatric dental patient ».

<sup>4</sup> Berthet, Colzin, et Jacquelin, « Sédation et soins dentaires. »

<sup>5</sup> Berthet, Desprez-Droz, et Naulin-Ifi, *Le traitement de la douleur et de l'anxiété chez l'enfant*.

<sup>6</sup> American academy on pediatric dentistry, « Guideline on behavior guidance for the pediatric dental patient ».

Cependant, suite à l'inhalation du mélange protoxyde d'azote/oxygène, certains événements indésirables peuvent survenir. En France, l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM) décrit un risque associé de nausées et vomissements fréquent, allant de 1 à 10% ; d'autres risques sont évoqués et dits « peu fréquents » (compris entre 0,1 et 1%), comme les troubles du système nerveux central (incluant paresthésies, sédation excessive et modifications des perceptions sensorielles) et les troubles psychiatriques (comprenant agitation, angoisse, euphorie et rêves).<sup>7</sup>

Néanmoins, à notre connaissance, on dispose de peu de données sur le risque d'événements indésirables associé à l'utilisation du mélange protoxyde d'azote/oxygène.

---

<sup>7</sup> Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, « Kalinox 50%/50% gaz médicinal comprimé : résumé des caractéristiques du produit ».



## 1 Objectifs

Après avoir rappelé le mécanisme d'action du mélange protoxyde d'azote/oxygène, ses indications et contre-indications, ainsi que le protocole opératoire de sa mise en œuvre et ses différentes utilisations à travers le monde, notre objectif principal a été d'évaluer les événements indésirables suite à l'administration du mélange protoxyde d'azote/oxygène lors des soins bucco-dentaires, en particulier dans la population pédiatrique.

Pour ce faire,

- dans un premier temps, nous avons réalisé une revue systématique de la littérature,
- dans un second temps, nous avons mis en place un protocole de recherche observationnelle multicentrique évaluant le risque absolu d'affections digestives associé à l'administration de mélange équimolaire protoxyde d'azote/oxygène chez l'enfant et l'adolescent lors de soins bucco-dentaires.

## 2 Mélange protoxyde d'azote/oxygène

### 2.1 Généralités

#### 2.1.1 Historique

C'est à la fin du XVIII<sup>e</sup> siècle que le protoxyde d'azote est inventé par le chimiste anglais Joseph Priestley en faisant réagir l'acide nitrique et le fer. Il le nomme alors «Nitrous Air». Le protoxyde d'azote, administré aux patients par inhalation, sera surnommé «gaz hilarant» par les docteurs William Allen et Humphrey Davy en 1800 pour ses propriétés euphorisantes, et c'est ce dernier qui constate pour la première fois ses propriétés analgésiques. Mais le public ne retiendra que ses propriétés hilarantes qui égayent les foires et les réunions mondaines.

C'est seulement en 1844 qu'Horace Wells, dentiste installé à Hartford dans le Connecticut, l'expérimentera sur lui-même pour une extraction dentaire réalisée par l'un de ses élèves.<sup>8</sup> Son administration de plus longue durée a été rendue possible en 1868 par le chirurgien Edmond Andrews, et sera reprise en 1979 par Paul Bert, qui propose l'adjonction d'oxygène afin d'assurer l'approvisionnement en oxygène du patient et diminuer les effets indésirables dus à l'hypoxie.<sup>9</sup>

Le mélange se fait alors à partir de deux bouteilles : l'une d'oxygène, l'autre de protoxyde d'azote pur. Ce mode de conditionnement induit cependant des erreurs, et c'est ainsi qu'en 1984, dans une affaire survenue à Poitiers, il a été évoqué que la mort d'une patiente de 33 ans avait pu être provoquée par l'inversion des tuyaux d'oxygène et de protoxyde d'azote, soulignant les réels problèmes de sécurité liés au matériel anesthésique. Ainsi, tout juste un an après les faits, les pouvoirs publics réagissent, et une circulaire ministérielle concernant la distribution des gaz à usage médical paraît. Des recommandations sont émises concernant l'utilisation d'un mélangeur protoxyde d'azote/oxygène, mélange qui ne devra être administré qu'au bloc opératoire ou en salle de travail, qui devra assurer une fraction inspirée en oxygène du mélange gazeux toujours supérieure à 21% et être équipé d'une alarme en cas de défaut d'alimentation en oxygène.<sup>10 11</sup> Ces règles sont encore appliquées de nos jours au bloc opératoire.

C'est pourtant dès 1961 que Michael Tunstall utilisa pour la première fois le protoxyde d'azote associé à l'oxygène dans un même cylindre à la concentration fixe de 50% chacun,

---

<sup>8</sup> Peretz et al., « Response to nitrous-oxide and oxygen among dental phobic patients ».

<sup>9</sup> Chast, *Histoire contemporaine des médicaments*.

<sup>10</sup> Ministère de la Santé, Circulaire DGS/3A/667 bis du 10 octobre 1985 relative à la distribution des gaz à usage médical et à la création d'une commission locale de surveillance de cette distribution.

<sup>11</sup> Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, « MEOPA : Antasol, Entonox, Kalinox, Oxynox ».

permettant alors d'éviter toute erreur de ce type.<sup>12</sup> Il fut également pionnier concernant son usage en dehors du bloc opératoire en Grande-Bretagne pour l'analgésie obstétricale. Ce mélange « à 50/50 » sera donc rapidement repris en France pour les interventions médicales à des fins analgésiques en dehors du bloc opératoire (réservé à un usage strictement hospitalier dans les années 2000, élargi au monde libéral depuis 2009), et particulièrement en médecine bucco-dentaire : c'est la naissance du Mélange Équimolaire d'Oxygène et de Protoxyde d'Azote, encore appelé de manière fréquente en France le MEOPA.

### 2.1.2 Conditionnement à travers le monde

En médecine bucco-dentaire, les grandes instances françaises adopteront donc, sur tout le territoire, une concentration de protoxyde d'azote bloquée à 50%. Le mélange protoxyde d'azote/oxygène est contenu dans une seule bouteille en préparation fixe, sans possibilité de titration (MEOPA).<sup>13</sup> Cela n'est en revanche pas le cas en Europe du Nord et aux États-Unis, où la sédation consciente par inhalation utilise essentiellement le système mélangeur. Le mélange se fait alors grâce à deux bouteilles, une d'oxygène pur et une de protoxyde d'azote pur ou d'un mélange équimolaire protoxyde d'azote/oxygène (limitant alors, dans ce dernier cas, la concentration de protoxyde d'azote à 50%).<sup>14</sup>

Pour ce qui est de la concentration en protoxyde d'azote, la valeur maximale recommandée est déterminée par une réglementation nationale et varie entre les pays de 50 à 70%.<sup>15</sup> Les effets provoqués par le mélange protoxyde d'azote/oxygène dépendent en effet de la concentration en protoxyde d'azote, allant de l'analgésie légère à la perte de conscience (Tableau 1).

---

<sup>12</sup> Tunstall, « Obstetric analgesia : the use of a fixed nitrous oxide and oxygen mixture from one cylinder ».

<sup>13</sup> Berthet, Colzin, et Jacquelin, « Sédation et soins dentaires. »

<sup>14</sup> Philippart et Roche, *La sédation consciente au protoxyde d'azote en odontologie, administration limitée à 50% avec ou sans titration.*

<sup>15</sup> Hallonsten et al., « EAPD guidelines on sedation in paediatric dentistry ».

**Tableau 1. Concentration du N<sub>2</sub>O : effets provoqués**

Concentration de protoxyde d'azote	Effets provoqués
≤ 40%	Analgésie légère à modérée
> 40 et ≤ 60%	Analgésie profonde sans perte de conscience
> 60 et ≤ 70%	Discrète somnolence, légère perte de conscience
> 80 et ≤ 90%	Stade d'anesthésie avec dépression cardiovasculaire par hypoxie en cas d'administration prolongée
> 90	Perte de conscience obtenue en 1 minute, puis paralysie bulbaire, apnée et arrêt cardiovasculaire

**Source : Bourgeois et Kuchler, « Utilisation du MEOPA pour les actes douloureux en pédiatrie ».<sup>16</sup>**

### 2.1.3 Autorisation de mise sur le marché en France

En France, le 15 novembre 2001, le MEOPA est reconnu comme médicament dans le cadre d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), et il est établi que l'administration du MEOPA n'entre pas dans le cadre d'une anesthésie générale réalisée au bloc opératoire par un anesthésiste. Il est par conséquent possible pour les médecins, dentistes et professions paramédicales, de l'utiliser en dehors du bloc opératoire après une formation obligatoire. Le 30 novembre 2009, l'AMM est révisée afin de permettre l'utilisation du MEOPA en dehors du cadre hospitalier, dans les cabinets libéraux. Elle classe cependant le MEOPA en Liste 1 à surveillance renforcée (pharmacovigilance et addictovigilance), le réserve à un usage professionnel strict (pas de délivrance au patient directement), et à condition de suivre une formation spécifique continue, de posséder une attestation de formation aux gestes d'urgence datant de moins de cinq ans et de l'administrer dans des locaux adaptés. Le 7 mars 2012, un rectificatif de l'AMM permet la mise en place d'un plan de gestion des risques du MEOPA. Il repose sur l'engagement des laboratoires à la mise en place de mesures de gestion et de minimisation des risques suivants : réalisation d'une surveillance de pharmacovigilance et de pharmacodépendance renforcée, sécurisation et traçabilité de la distribution, de la

<sup>16</sup> Bourgeois et Kuchler, « Utilisation du MEOPA pour les actes douloureux en pédiatrie ».

récupération et de l'utilisation (volume des bouteilles limité à 5L et sécurisation des bouteilles arrimées sur chariot) et réalisation d'un plan de formation des professionnels.<sup>17</sup>

Il existe quatre fournisseurs actuellement en France :<sup>18</sup>

- Sol France : ANTASOL® 135 et 180 bar
- Linde France : ENTONOX® (anciennement MEDIMIX®) 135 bar
- Air Products SAS : OXYNOX® 135 bar
- Air Liquide Santé France : KALINOX® 170 bar.

#### 2.1.4 Formations en France

De nombreux praticiens se forment de plus en plus à cette nouvelle technique : en 2016, 1258 praticiens seraient concernés, soit 3,1%.<sup>19</sup> Il existe 58 formations (diplômes ou attestations universitaires, formations privées) reconnues par l'ordre des chirurgiens-dentistes. La liste est disponible sur le [site web](http://www.ordre-chirurgiens-dentistes.fr) de l'ordre des chirurgiens-dentistes (www.ordre-chirurgiens-dentistes.fr). Ces formations, pour être reconnues, doivent répondre, notamment, à plusieurs conditions :<sup>20</sup>

- le responsable de la formation est chirurgien-dentiste ou médecin titulaire d'un diplôme universitaire de sédation par MEOPA ou un médecin anesthésiste ;
- le candidat devra présenter une attestation de formation aux gestes d'urgence datant de moins de 5 ans ;
- la formation doit avoir un volet théorique et un volet pratique, le tout regroupé sur au moins quatre demi-journées, avec un formateur pour 10 à 12 candidats.

## 2.2 Mécanisme d'action

### 2.2.1 Production du protoxyde d'azote

Le protoxyde d'azote est composé de deux molécules d'azote et d'une molécule d'oxygène (N<sub>2</sub>O). Il est le plus souvent préparé par chauffage de nitrate d'ammonium, qui se décompose en oxyde nitreux et en vapeur d'eau selon l'équation suivante :

---

<sup>17</sup> Annequin, « Un an après la sortie du MEOPA de la réserve hospitalière : état des lieux ».

<sup>18</sup> Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, « MEOPA : Antasol, Entonox, Kalinox, Oxynox ».

<sup>19</sup> Blanc, « L'utilisation du MEOPA au cabinet dentaire : la sédation consciente ».

<sup>20</sup> Ordre national des chirurgiens-dentistes, « Le cahier des charges des formations dédiées à l'utilisation du MEOPA ».

$\text{NH}_4\text{NO}_3$  (solide)  $\rightarrow$  2  $\text{H}_2\text{O}$  (gaz) +  $\text{N}_2\text{O}$  (gaz). Cette réaction se produit entre 170 et 240°C, températures auxquelles le nitrate d'ammonium est un explosif modéré et un oxydant très puissant. Au-dessus de 240°C, la réaction exothermique peut s'accélérer jusqu'à créer une explosion, le mélange doit donc être refroidi.<sup>21</sup>

### 2.2.2 Propriétés

Le protoxyde d'azote est un gaz incolore, quasiment inodore, non inflammable, plus lourd que l'air (valeur minimale de concentration alvéolaire de plus d'une atmosphère) et non irritant pour les voies respiratoires.<sup>22</sup> Il s'agit d'un gaz très volatil éliminé du sang rapidement en 4 à 5 minutes. En effet, le protoxyde d'azote passe dans la circulation sanguine mais reste libre ; il n'est pas métabolisé. Il ne subit donc pas de biotransformation, ne s'accumule pas dans l'organisme et est exclusivement éliminé par voie pulmonaire sans être modifié, ce qui explique l'absence d'interaction médicamenteuse avec le mélange.<sup>23</sup> Par conséquent, il présente un délai d'induction court et autorise un rétablissement rapide (de l'ordre de quelques minutes).<sup>24</sup> De plus, c'est un dépresseur du système nerveux central avec un effet dose-dépendant. Des recherches suggèrent que les deux récepteurs GABA<sub>A</sub> (principal neurotransmetteur inhibiteur dans le cerveau à l'origine des effets sédatifs) et NMDA (à l'origine des effets euphorisants et analgésiques) sont affectés par le protoxyde d'azote.<sup>25 26</sup>

Le mélange protoxyde d'azote/oxygène possède donc quatre propriétés : la sédation consciente, l'anxiolyse, l'analgésie de surface et une légère amnésie.<sup>27</sup>

- La sédation consciente

L'état de conscience est légèrement abaissé mais le patient reste vigile, il ne nécessite aucune assistance respiratoire. Le patient répond à tout ordre verbal ou toute

---

<sup>21</sup> Cotton et Wilkinson, *Advanced inorganic chemistry*.

<sup>22</sup> Carbajal, « Analgésie par mélange (50/50) de protoxyde d'azote/oxygène chez l'enfant ».

<sup>23</sup> Philippart et Roche, *La sédation consciente au protoxyde d'azote en odontologie, administration limitée à 50% avec ou sans tritration*.

<sup>24</sup> Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, « Oxynox 135, gaz pour inhalation, en bouteille ».

<sup>25</sup> Hallonsten et al., « EAPD guidelines on sedation in paediatric dentistry ».

<sup>26</sup> Jevtović-Todorović et al., « Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin ».

<sup>27</sup> Jackson et Johnson, « Inhalational and enteral conscious sedation for the adult dental patient ».

stimulation physique.<sup>28</sup> Les réflexes pharyngo-laryngés et les mouvements respiratoires du patient sont conservés.<sup>29</sup>

- L'anxiolyse

C'est l'un des effets le plus recherchés en odontologie. L'anxiolyse peut être accompagnée d'une sensation de relaxation (91% des cas), d'euphorie et de bien-être (74%), de lourdeur (65%) ou de légèreté (29%).<sup>30</sup>

- L'analgésie de surface

Cette analgésie entraîne une augmentation des seuils de perception du toucher (sensation de picotement, 98%), de la température (sensation de chaleur, 47% ou de froid, 14%), de l'audition (avec parfois des étourdissements, 42% ; bourdonnements ou vibrations, 38%), de la gustation ou de l'olfaction (avec parfois une modification du goût ou de l'odorat, 18%) et en particulier des stimuli douloureux. Elle reste néanmoins insuffisante pour remplacer une anesthésie locale.<sup>31</sup>

- L'amnésie

Le mélange va provoquer une amnésie partielle de l'acte, d'intensité variable.

## 2.3 Indications

### 2.3.1 En médecine

En médecine et en chirurgie, ce sont surtout les propriétés analgésiques du mélange protoxyde d'azote/oxygène qui sont recherchées. Une anesthésie locale sera réalisée en complément dans certains cas.<sup>32</sup> Globalement, les indications en médecine sont les suivantes :

- l'aide médicale d'urgence : traumatologie, brûlés, transport de patients douloureux ;
- la préparation des actes douloureux de courte durée chez l'adulte et l'enfant : ponction lombaire, myélogramme, petite chirurgie superficielle, pansements de brûlés,

---

<sup>28</sup> Marks et Martens, « Sédation médicamenteuse en médecine dentaire : une vue générale ».

<sup>29</sup> Berthet, Colzin, et Jacquelin, « Sédation et soins dentaires. »

<sup>30</sup> Bonafé-Monzó, Rojo-Moreno, et Catalá-Pizarro, « Analgesic and physiological effects in conscious sedation with different nitrous oxide concentrations ».

<sup>31</sup> Marks et Martens, « Sédation médicamenteuse en médecine dentaire : une vue générale ».

<sup>32</sup> Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, « Kalinox 50%/50% gaz médicinal comprimé : notice ».

réduction de fractures simples, réduction de certaines luxations périphériques et ponction veineuse ;

- en obstétrique, dans l'attente d'une analgésie péridurale ou en cas de refus ou d'impossibilité de la réaliser.

### 2.3.2 En odontologie

En odontologie, le mélange protoxyde d'azote/oxygène est utilisé pour la gestion du comportement de l'enfant, essentiellement comme effet potentialisant les approches psychocomportementales en augmentant la suggestibilité de l'enfant.<sup>33</sup> Les indications peuvent alors aller de la simple anxiété à la réelle phobie, et peuvent concerner un traitement ponctuel dans le cadre de l'urgence, ou un soin courant.<sup>34</sup> Les patients concernés appartiennent à la classe ASA 1 ou 2 (Annexe 1), le handicap mental pouvant donc faire partie des indications.<sup>35</sup>

## 2.4 Contre-indications

Il est contre-indiqué d'administrer le mélange protoxyde d'azote/oxygène à un patient nécessitant une ventilation en oxygène pur ou dont l'état de conscience empêcherait sa coopération.

De plus, le protoxyde d'azote possédant une capacité de diffusion plus de 30 fois supérieure à celle de l'azote, il pénètre beaucoup plus rapidement dans les cavités aériennes closes que l'azote n'en sort. C'est pourquoi, lors d'une administration prolongée, on peut observer une augmentation de la pression dans les cavités creuses. Cette surpression dans les cavités aux parois rigides peut entraîner, au niveau de l'oreille interne, nausées, confusions, pertes d'équilibre et douleurs, tandis que dans les cavités aux parois extensibles, elle peut provoquer une exacerbation d'un pneumothorax ou d'un pneumopéritoine.<sup>36</sup> Ces propriétés vont ainsi définir les contre-indications suivantes à l'utilisation du mélange protoxyde d'azote/oxygène : une hypertension intracrânienne, un traumatisme crânien, un pneumothorax, des bulles d'emphysème, une embolie gazeuse, un accident de plongée, une distension gazeuse abdominale, ainsi qu'une administration récente d'un gaz ophtalmique (SF6, C3F8, C2F6) utilisé dans la chirurgie oculaire tant que persiste une bulle de gaz à l'intérieur de l'œil et au

---

<sup>33</sup> Saja, « La gestion du comportement de l'enfant et de l'adolescent lors des soins bucco-dentaires : quelles stratégies adopter ? »

<sup>34</sup> American academy of pediatric dentistry, « Guideline on use of nitrous oxide for pediatric dental patients ».

<sup>35</sup> Hallonsten et al., « EAPD guidelines on sedation in paediatric dentistry ».

<sup>36</sup> Otteni, Collin, et Fournier, « Protoxyde d'azote? »



minimum pendant une période de trois mois (des complications post-opératoires graves peuvent survenir en rapport avec l'augmentation de la pression intraoculaire).<sup>37</sup>

## 2.5 Protocole opératoire : exemple de la France

### 2.5.1 Consignes de sécurité

L'équipe soignante doit être au minimum constituée de deux soignants, dont le praticien formé à l'utilisation du MEOPA et titulaire de l'attestation. Le respect des consignes suivantes permet une utilisation de ce gaz totalement sécurisée pour le patient et l'équipe soignante :<sup>38 39 40 41</sup>

- Le matériel :
  - le matériel doit être vérifié systématiquement avant chaque administration, la bouteille doit être ouverte (bouton sur Open) et suffisamment remplie (vérification du manodétendeur) pour la durée du soin ou être accompagnée d'une autre bouteille à proximité (Figure 1);
  - le MEOPA doit être conservé et administré à une température supérieure à 0 °C. En cas de température plus basse, une séparation des deux gaz peut avoir lieu, pouvant entraîner une hypoxie. Avant la première utilisation, les bouteilles doivent être conservées en position horizontale entre 10 et 30 °C pendant au moins 48 heures. Cela assure une ré-homogénéisation du mélange lorsqu'il a été exposé à des températures inférieures à 0 °C ;
  - une vérification de la péremption doit être faite : le MEOPA a une durée de conservation de 24 mois entre 0 et 50°C ;
  - le système d'inhalation comprenant le ballon (2L) et la tubulure doit être changé toutes les 15 utilisations (Figure 2) ;
  - les masques (naso-buccal pour l'induction et nasal durant le soin) sont individuels ;

---

<sup>37</sup> Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, « Kalinox 50%/50% gaz médicinal comprimé : notice ».

<sup>38</sup> Godefroy, « Sédation vigile en odontologie ».

<sup>39</sup> Berthet, Desprez-Droz, et Naulin-Ifi, *Le traitement de la douleur et de l'anxiété chez l'enfant*.

<sup>40</sup> Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, « Kalinox 50%/50% gaz médicinal comprimé : notice ».

<sup>41</sup> Chlyah et al., « La sédation consciente par inhalation du (MEOPA) mélange équimolaire oxygène-protoxyde d'azote : Une méthode actuellement utilisée pour traiter les enfants difficiles au centre de consultations et de traitements dentaires de Casablanca ».

- le filtre antibactérien (permettant de prévenir tout risque d’infection nosocomiale) et le cathéter mount sont à usage unique (Figure 3), ils doivent être changés après chaque utilisation ;
  - la pièce d’administration du MEOPA doit être aérée entre chaque soin et pourvue d’un tuyau d’évacuation des gaz expirés. L’élimination du gaz exhalé peut se faire de façon passive (tuyau d’évacuation dirigé vers l’extérieur par la fenêtre, au moins 10 mètres, *confer* le tuyau bleu sur la Figure 1A), ou de façon active (système extracteur d’air ou ventilation mécanique contrôlée). La salle de soins doit être régulièrement bien aérée.
- Le patient et ses parents :
    - des informations doivent être délivrées au patient et aux parents : explications de l’indication du MEOPA et du déroulement du soin, prévention des différentes sensations pouvant être ressenties (fourmillements...), mise en confiance du patient, de façon à obtenir une coopération maximale ;
    - des corps gras (vaseline, pommades...) ne doivent pas être appliqués sur le visage des patients, car ils peuvent s’enflammer au contact du mélange constituant un comburant ;
    - la surveillance clinique doit être continue, avec un contact verbal maintenu pour éviter un risque de sédation trop profonde, le patient ne doit jamais être laissé seul ;
    - le patient doit rester assis sur le fauteuil quelques minutes après l’arrêt de l’inhalation, toujours sous surveillance clinique ;
    - la durée de l’inhalation du mélange est liée à la durée de l’acte et ne doit pas dépasser 60 minutes par jour. Les séances doivent être espacées d’au moins une semaine pour éviter tout risque de toxicité. Si l’intervention est réalisée quotidiennement, l’administration de MEOPA doit avoir lieu pendant 15 jours au maximum.

**Figure 1. Bouteille de MEOPA.** A : chariot roulant transportant la bouteille ; B : manodétenteur (bouteille pleine) ; C : bouteille en position ouverte



**Figure 2. Ballon et tubulures**



**Figure 3. Filtre antibactérien et cathéter mount**



Source : Auteur

## 2.5.2 Dossier médical

Le dossier médical doit être tenu régulièrement à jour et comporter plusieurs informations indispensables pour la sédation consciente au MEOPA : les antécédents médicaux, y compris les médications en cours et éventuelles prémédications sédatives, les antécédents dentaires, les antécédents de sédations conscientes et d'anesthésie générale. De même, il doit également comporter le traitement dentaire réalisé, la durée d'inhalation du MEOPA, le débit utilisé, le comportement de l'enfant au cours du soin et les éventuels événements indésirables survenus au cours de la sédation.

Dans la recherche du consentement éclairé, le praticien doit également délivrer toutes les informations nécessaires concernant le MEOPA aux patients et à leurs représentants légaux et en conserver la trace de leur accord.<sup>42</sup> Il indiquera principalement l'objectif de la sédation consciente (diminuer l'angoisse du patient afin de réaliser les soins dans des conditions optimales) et insistera sur le fait qu'il ne s'agit en aucun cas d'une anesthésie générale (confusion fréquente chez les parents) ; il précisera de plus que l'utilisation du MEOPA est un acte hors nomenclature (le patient aura alors pris connaissance du montant de l'acte avant de commencer les soins) (Annexe 2).

## 2.5.3 Méthodes d'administration

Voici les étapes constituant une séance de soins sous MEOPA :

- S'assurer que les consignes de sécurité soient respectées.
- Connecter le masque au filtre antibactérien et cathéter mount, eux-mêmes reliés au tuyau délivrant le MEOPA et au débitmètre de la bouteille de MEOPA (Figure 4).
- Régler le débitmètre en fonction de la capacité respiratoire du patient (valeurs comprises entre 1 et 15 L/min) (Figure 5) ; le ballon doit se gonfler et se vider au rythme de la respiration (Figure 6).
- Appliquer sur le visage du patient le masque naso-buccal, choisi en rapport avec l'âge, la morphologie et le type de respiration spontanée du patient, et s'assurer de son l'étanchéité (Figure 7) ; une induction d'un minimum de 3 à 5 minutes est nécessaire avant de débiter le soin.

---

<sup>42</sup> Hallonsten et al., « EAPD guidelines on sedation in paediatric dentistry ».

- Si la respiration nasale est possible, débiter le soin en mettant un masque nasal et poursuivre l'inhalation pendant tout ou partie du soin selon le jugement du praticien (Figure 8).
- Des techniques de gestion comportementale appropriées à la capacité cognitive du patient sont utilisées en continu.
- Après le soin, et après avoir prévenu l'enfant :
  - retirer le masque (l'effet se dissipe en quelques minutes),
  - fermer la bouteille puis le débitmètre pour purger le circuit (Figure 9),
  - assurer la traçabilité de l'administration du MEOPA et la satisfaction du patient.



Le MEOPA apparaît comme étant relativement simple d'utilisation. Cependant, il convient de relever que certains événements indésirables ont été décrits à la suite de l'inhalation du mélange protoxyde d'azote/oxygène. En France, l'ANSM relate un risque de nausées et vomissements fréquent, allant de 1 à 10%, ainsi que d'autres plus rares (troubles du système nerveux central et psychiatriques).<sup>43</sup>

Néanmoins, à notre connaissance, on dispose de peu de données sur le risque d'événements indésirables associé à l'utilisation du mélange protoxyde d'azote/oxygène.

Nous avons donc voulu évaluer les effets indésirables qui pouvaient résulter de l'administration du mélange protoxyde d'azote/oxygène lors des soins bucco-dentaires.

Pour ce faire, dans un premier temps, nous avons réalisé une revue systématique de la littérature, puis, dans un second temps, nous avons mis en place un protocole de recherche observationnelle multicentrique évaluant le risque absolu d'événement indésirable le plus fréquemment rencontré, représenté par les affections digestives, associé à l'administration de mélange équimolaire protoxyde d'azote/oxygène chez l'enfant et l'adolescent lors de soins bucco-dentaires.

---

<sup>43</sup> Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, « Kalinox 50%/50% gaz médicinal comprimé : résumé des caractéristiques du produit ».

### 3 Événements indésirables imputables au mélange protoxyde d'azote/oxygène

#### 3.1 Revue systématique de la littérature

##### 3.1.1 Méthodes

L'objectif de cette recherche a été d'évaluer le risque d'événements indésirables lors de l'utilisation du mélange protoxyde d'azote/oxygène pour les soins bucco-dentaires. Pour répondre à cet objectif, nous avons réalisé une revue systématique de la littérature.

##### 3.1.1.1 Critères de sélection des études

Les études éligibles étaient des essais cliniques randomisés, des études comparatives non randomisées et des études observationnelles évaluant le risque d'apparition de tous types d'événements indésirables suite à l'administration du mélange protoxyde d'azote/oxygène lors de soins bucco-dentaires, sans restriction sur le type de population traité (âge, handicap...).

##### 3.1.1.2 Stratégie de recherche électronique pour l'identification des études

Pour identifier les études éligibles, nous avons interrogé Pubmed via MEDLINE, et la librairie Cochrane.

La stratégie de recherche s'est bâtie selon le modèle suivant :

- PubMed via MEDLINE : ("Oxygen inhalation therapy"[Mesh] OR "Oxygen inhalation therapy"[tiab] OR ("oxygen inhalation therapy"[MeSH Terms] OR ("oxygen"[All Fields] AND "inhalation"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "oxygen inhalation therapy"[All Fields] OR ("oxygen"[All Fields] AND "inhalation"[All Fields] AND "therapies"[All Fields])) OR "Oxygen inhalation sedation"[tiab] OR "Conscious sedation"[Mesh] OR "Conscious sedation"[tiab] OR "Nitrous oxide"[ Mesh] OR "Masks"[Mesh] OR "Masks"[tiab] OR "Mask"[tiab] OR "Oxygen"[Mesh] OR "Oxygen"[tiab] OR "N<sub>2</sub>O"[tiab] OR "N<sub>2</sub>O sedation"[tiab] OR (Preanesthetic[All Fields] AND ("pharmaceutical preparations"[MeSH Terms] OR ("pharmaceutical"[All Fields] AND "preparations"[All Fields]) OR "pharmaceutical



preparations"[All Fields] OR "medication"[All Fields])) OR (Preanesthetic[All Fields] AND ("pharmaceutical preparations"[MeSH Terms] OR ("pharmaceutical"[All Fields] AND "preparations"[All Fields]) OR "pharmaceutical preparations"[All Fields] OR "medications"[All Fields])) OR ("MEOPA"[Supplementary Concept] OR "MEOPA"[All Fields] OR "MEOPA"[All Fields])) AND ("Dental treatment"[tiab] OR "Dental treatments"[tiab] OR "Dental therapy"[tiab] OR "Dental therapies"[tiab])

- La librairie Cochrane : (MeSH descriptor: [Oxygen Inhalation Therapy] explode all trees OR MeSH descriptor: [Conscious Sedation] explode all trees OR MeSH descriptor: [Masks] explode all trees OR MeSH descriptor: [Oxygen] explode all trees OR "Oxygen inhalation therapy" OR "Oxygen inhalation therapies" OR "Oxygen inhalation sedation" OR "Conscious sedation" OR "Nitrous oxide" OR Masks OR Mask OR Oxygen OR N<sub>2</sub>O OR N<sub>2</sub>O sedation OR Preanesthetic medication OR "Preanesthetic medications" OR MEOPA) AND ("Dental treatment" OR "Dental treatments" OR "Dental therapy" OR "Dental therapies")

Nous avons aussi regardé toute la liste de références de chaque article éligible. Nous avons également consulté le registre d'enregistrement des études « Clinicaltrials.gov » pour rechercher les protocoles des études sélectionnées et pour identifier les études en cours.<sup>44</sup>

La dernière recherche a été menée en janvier 2017 sans restriction sur la date de publication.

### ***3.1.1.3 Collection des données et analyse***

- **Sélection des études**

Les titres et résumés de tous les rapports identifiés par la recherche ont été analysés afin de déterminer la pertinence des études. Le texte intégral de tous les articles pertinents sélectionnés sur titre et résumé a été obtenu. Tous les articles en texte intégral ont été analysés pour déterminer si l'article devait être inclus ou exclu.

---

<sup>44</sup> Chan et Altman, « Epidemiology and reporting of randomised trials published in PubMed journals ».

- **Extraction des données**

Les données ont été collectées en double et de manière indépendante par deux auteurs. Les désaccords ont été résolus par discussion. Les données suivantes ont été enregistrées :

- Données générales :
  - année
  - pays
  - design de l'étude
  - objectif principal
- Participants :
  - critères d'inclusion des patients
  - nombre de sujets inclus
- Procédure d'administration du mélange protoxyde d'azote/oxygène
- Type de critères de jugement et données chiffrées

En outre, pour chaque essai clinique randomisé ou étude comparative non randomisée, deux auteurs ont évalué, en double et de manière indépendante, le risque de biais selon l'échelle du risque de biais de la Collaboration Cochrane.<sup>45</sup> Nous avons évalué les critères suivants :

- les sujets ont-ils été randomisés et les groupes étaient-ils comparables au début et à la fin de l'étude, en dehors de l'intervention évaluée (biais de sélection)?
- les participants et le personnel étaient-ils en aveugle (biais de performance) ?
- les évaluateurs étaient-ils en aveugle (biais d'évaluation)?
- tous les patients inclus dans l'essai ont-ils été suivis jusqu'au terme et les patients ont-ils été analysés dans le groupe où ils ont été randomisés initialement (biais d'attrition)?
- les critères de jugement de l'étude publiée ont-ils été omis ou changés en comparaison avec le protocole enregistré (biais de présentation sélective des critères de jugement)?

Pour chaque étude, chaque item a été jugé comme ayant un faible risque de biais, un risque de biais élevé ou un risque de biais incertain. Nous avons ensuite attribué un risque de biais global : risque de biais faible (correspondant à un risque de biais faible pour chaque domaine), risque de biais élevé (correspondant à un risque de biais élevé pour au moins un domaine), ou risque de biais incertain (correspondant à un risque de biais incertain pour un moins un domaine). Les désaccords ont été résolus par discussion.

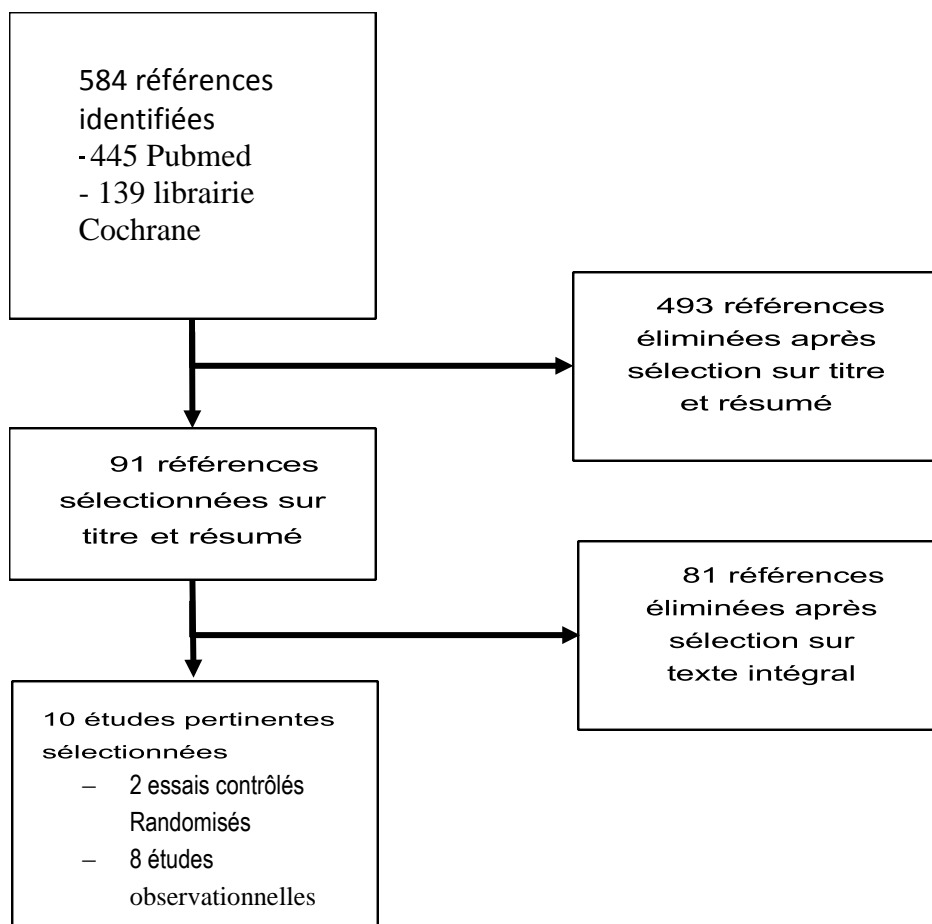
---

<sup>45</sup> Higgins et al., « The Cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials ».

### 3.1.2 Résultats

Nous sommes partis de 584 références éligibles au total. Après sélection sur titre et résumé, 91 études ont été retenues. L'analyse du texte intégral a permis d'obtenir en définitif 10 études pertinentes (Figure 10). Parmi ces 10 études, deux étaient des essais cliniques contrôlés randomisés, sept étaient des études observationnelles, et une était le protocole d'une étude observationnelle en cours.

**Figure 10. Diagramme de flux des études**



**Source : Auteur**

Nous allons maintenant détailler chacune des études retenues.

### 3.1.2.1 Essais contrôlés randomisés

Nous avons inclus au total deux essais randomisés, l'un évaluant le risque de vomissement, l'autre le risque d'hypoxie, suite à l'administration du mélange protoxyde d'azote/oxygène.<sup>46</sup>

<sup>47</sup> Les caractéristiques de chaque essai et l'évaluation du risque de biais ont été rapportées dans les tableaux 2 et 3.

**Tableau 2. Caractéristiques des essais contrôlés randomisés**

CARACTERISTIQUES	ESSAIS RANDOMISES (AUTEUR, ANNEE)	
	Kupietzky A, 2008	Kinda VIS, 2016
Pays	Israël	Inde
Design	Croisé (en anglais, cross-over) : chaque patient reçoit chaque intervention de l'essai, administrées lors de périodes successives <sup>48</sup>	Bras parallèles
Objectif principal	Comparer le risque de vomissement entre une présence et une absence de jeûne avant la séance sous protoxyde d'azote/oxygène (6 heures sans manger et 2 heures sans boire <i>versus</i> 1 heure sans manger)	Comparer le risque d'hypoxie entre une présence et une absence d'administration de 100% d'oxygène après la sédation (inhalation de 100% d'oxygène pendant 7 minutes <i>versus</i> respiration de l'air ambiant)
Critères d'inclusion des patients	- patients âgés de 2 à 13 ans - anxieux	- patients âgés de 7 à 10 ans - anxieux

<sup>46</sup> Kupietzky et al., « Fasting state and episodes of vomiting in children receiving nitrous oxide for dental treatment ».

<sup>47</sup> Khinda et al., « Comparative evaluation of diffusion hypoxia and psychomotor skills with or without postsedation oxygenation following administration of nitrous oxide in children undergoing dental procedures : a clinical study ».

<sup>48</sup> Senn, *Cross-over trials in clinical research*.

	- ASA 1 - nécessitant au moins 2 séances sous protoxyde d'azote/oxygène	- ASA 1 et 2
<b>Nombre de sujets inclus</b>	113	60
<b>Procédure d'administration du mélange protoxyde d'azote/oxygène</b>	- début à 50% de protoxyde d'azote - titration du mélange protoxyde d'azote/oxygène possible - 100% d'oxygène délivré pendant 5 minutes après le soin	- 100% d'oxygène délivré pendant 2 minutes avant le soin - titration du mélange protoxyde d'azote/oxygène jusqu'à un maximum de 55% de protoxyde d'azote - 100% d'oxygène délivré pendant 7 minutes après le soin pour un groupe, air ambiant pour le second.

**Source : Auteur**

**Tableau 3. Évaluation du risque de biais**

TYPES DE BIAIS	ESSAIS RANDOMISES (AUTEUR, ANNEE)	
	Kupietzky A, 2008	Kinda VIS, 2016
<b>Risque de biais de sélection</b>	Incertain : aucune information	Incertain : pas de précision
<b>Risque de biais de performance et d'évaluation</b>	Faible : nature objective du critère de jugement malgré l'absence d'aveugle des patients et l'absence d'information pour les soignants et les évaluateurs	Incertain : pas d'aveugle des soignants, absence d'information pour le patients et les évaluateurs
<b>Risque de biais d'attrition</b>	Faible : pas de donnée	Faible : pas de donnée

	manquante	manquante
<b>Risque de biais de présentation sélective des critères de jugement</b>	Élevé : modification du délai de jeûne entre le protocole enregistré NCT00263289 (4 heures de jeûne) et le rapport publié (6 heures de jeûne)	Incertain : pas de protocole identifié
<b>Risque de biais global</b>	<b>Élevé</b>	<b>Incertain</b>

**Source : Auteur**

Pour l'essai évaluant l'apparition de vomissement (Kupietzky A, 2008), un seul cas de vomissement a été constaté. Il est survenu après les soins, la concentration en protoxyde d'azote était fixée à 50%, et le patient ne faisait pas partie du groupe qui devait suivre les restrictions alimentaires.

Pour l'essai évaluant l'apparition d'hypoxie (Kinda VIS, 2016), aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le groupe de patients inhalant 100% d'oxygène pendant 7 minutes après la sédation, et celui respirant simplement l'air ambiant.

### 3.1.2.2 Études observationnelles

Nous avons identifié sept études observationnelles. Une était rétrospective et multicentrique,<sup>49</sup> et six étaient prospectives,<sup>50 51 52 53 54 55</sup> dont les deux premières multicentriques. Quatre études ont été réalisées en France. La majorité des études incluait une population mixte pédiatrique et adulte, une seule n'incluait que des enfants. La concentration de protoxyde d'azote variait de 10 à 65% pour les études réalisées hors de France. Les critères de jugement

<sup>49</sup> Hallonsten, Koch, et Schröder, « Nitrous oxide-oxygen sedation in dental care ».

<sup>50</sup> Hennequin et al., « A clinical trial of efficacy and safety of inhalation sedation with a 50% nitrous oxide/oxygen premix (Kalinox™) in general practice ».

<sup>51</sup> Faulks et al., « Sedation with 50% nitrous oxide/oxygen for outpatient dental treatment in individuals with intellectual disability ».

<sup>52</sup> Collado et al., « Evaluation of safe and effective administration of nitrous oxide after a postgraduate training course ».

<sup>53</sup> Berge, « Acceptance and side effects of nitrous oxide oxygen sedation for oral surgical procedures ».

<sup>54</sup> Collado et al., « Modification of behavior with 50% nitrous oxide/oxygen conscious sedation over repeated visits for dental treatment a 3 year prospective study ».

<sup>55</sup> Galeotti et al., « Inhalation conscious sedation with nitrous oxide and oxygen as alternative to general anesthesia in preoperative, fearful, and disabled pediatric dental patients : a large survey on 688 working sessions ».

retrouvés le plus souvent étaient le succès du traitement (réussite du soin), le changement de comportement du patient au cours du soin ou des séances de soins, et l'apparition d'événements indésirables. Les précisions et résultats sont présentés dans le tableau 4.

En ce qui concerne plus particulièrement le risque d'événements indésirables observés, il variait entre 2,5 et 13%, tous types de risque confondus. Si l'on s'intéresse à chaque type de risque, il était compris entre 1 et 5% pour les affections digestives, entre 0,6 et 4,5% pour les manifestations psychiatriques, entre 0,1% et 4% pour les troubles vasovagaux, et entre 0 et 2% pour les atteintes du système nerveux central. Un cas d'épistaxis a également été relevé dans une étude. On constate donc que le risque de nausées/vomissements est le plus fréquent, suivi par les manifestations d'ordre psychiatrique. Les données précises sont indiquées dans le tableau 5.

**Tableau 4. Caractéristiques des études observationnelles incluses**

Auteur, année	Pays	Personnel soignant	Critères d'inclusion	Critères de jugements	Résultats
Hallonsten AL, 1983	<b>Suède</b>	45 premiers dentistes formés à l'utilisation du mélange N <sub>2</sub> O/O <sub>2</sub>	- 823 patients (1719 sessions) - anxieux - [N <sub>2</sub> O] : 10-60%	- Succès du traitement - Apparition d'événements indésirables	- taux de succès : 87% - <b>5,5%</b> d'événements indésirables
Berge TI, 1999	<b>Norvège</b>	Praticiens hospitaliers	- 194 patients (241 sessions) - 3 à 45 ans - anxieux - [N <sub>2</sub> O] : 25 et 65%	- Succès du traitement - Apparition d'événements indésirables	- taux de succès : 86% - <b>7%</b> d'événements indésirables
Galeotti A, 2016	<b>Italie</b>	Praticiens hospitaliers	- 472 patients (688 sessions) - 4 à 17 ans - anxieux - [N <sub>2</sub> O] : 30 à 50%	- Succès du traitement - Apparition d'événements indésirables	- taux de succès : 86% - <b>2,5%</b> d'événements indésirables
Collado V, 2006	<b>France</b>	Praticiens hospitaliers	- 543 patients (1221 sessions) - 1 à 94 ans - anxieux - [N <sub>2</sub> O] : 50%	- Succès du traitement - Comparaison du comportement entre la première séance et les séances répétées de MEOPA - Apparition d'événements indésirables	- taux de succès : 95% - augmentation significative de la coopération au cours des séances - <b>6,5%</b> d'événements indésirables



<b>Faulks D, 2007</b>	<b>France</b>	14 praticiens hospitaliers	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 349 patients (605 sessions)</li> <li>- 3 à 81 ans</li> <li>- déficiences intellectuelles</li> <li>- [N2O] : 50%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Succès du traitement</li> <li>- Changement de comportement du patient au cours du soin</li> <li>- Apparition d'événements indésirables</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- taux de succès : 91%.</li> <li>- augmentation significative de la coopération au cours du soin</li> <li>- <b>10%</b> d'événements indésirables</li> </ul>
<b>Collado V, 2008</b>	<b>France</b>	45 praticiens en formation sur 1 an vs un groupe d'experts	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 851 patients (1208 sessions) <ul style="list-style-type: none"> <li>- 662 patients, 826 sessions (praticiens en formation)</li> <li>- 189 patients, 382 sessions (experts)</li> </ul> </li> <li>- [N2O] : 50%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Succès du traitement</li> <li>- Changement de comportement du patient au cours du soin</li> <li>- Apparition d'événements indésirables</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- taux de succès : 90% (praticiens en formation) vs 93% (experts) (pas de différence significative)</li> <li>- augmentation significative de la coopération au cours du soin</li> <li>- <b>13%</b> (praticiens en formation) vs <b>5%</b> (experts) d'événements indésirables (différence significative)</li> </ul>
<b>Hennequin M, 2012</b>	<b>France</b>	33 omnipraticiens	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 549 patients (638 sessions)</li> <li>- 1 à 80 ans</li> <li>- anxieux</li> <li>- [N2O] : 50%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Succès du traitement</li> <li>- Changement de comportement du patient au cours du soin</li> <li>- Apparition d'événements indésirables</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- taux de succès : 94%</li> <li>- augmentation significative de la coopération au cours du soin</li> <li>- <b>10%</b> d'événements indésirables</li> </ul>

Source : Auteur

**Tableau 5. Événements indésirables rapportés dans les études observationnelles incluses**

Événements indésirables n (%) Auteur, année	Digestif	Psychiatrique		Vasovagal				Hémorragique	Neurologique, troubles du système nerveux central		
	Nausées, vomissements	Agitation	Euphorie	Sueur	Pâleur	Malaise vagal	Maux de tête	Épistaxis	Hyper ventilation	Convulsion/ crise d'épilepsie	Sédation trop profonde
Hallonsten AL, 1983	44 (2,5%) (vomissement seul 15=1%)	24 (1,5%)					4		8 (0,5%)		2
Berge TL, 1999	14 (5%) (vomissement seul 4=1%)	4 (2%)					1 (0,4%)				
Galeotti A, 2016	8 (1%)	5 (0,7%)					1		2		1
<b>Collado V, 2006</b>	72 (5%) (vomissement seul 48=3%)	14 (1,5%)									
<b>Faulks D, 2007</b>	32 (5%) (vomissement seul : 25=4%)	11 (2%)	4 (0,6%)	2	1	1	1	1	1	1	
<b>Collado V, 2008</b>	50 (4%)	54 (4,5%)		35 (3%)					23 (2%)	0	
<b>Hennequin M, 2012</b>	18 (3%) (vomissement seul 7=1%)	12 (2%)	22 (4%)	10 (1,5%)	11 (2%*)	7 (1%)			0 (0%)	3 (0,5%)	

**Source : Auteur**

Si l'on s'attarde davantage sur l'étude des effets indésirables, certains auteurs ont relevé significativement plus d'événements indésirables pour les dentistes en formation que pour les experts (13 vs 5%), et plus particulièrement quand ils sont d'ordre respiratoire (3 vs 0%), psychiatrique (6 vs 2%) et vasovagal (4 vs 1%) ; les résultats sont cependant non significatifs pour les effets digestifs (5% vs 3%). Par contre, chez les patients atteints de déficiences intellectuelles, le risque d'événements indésirables d'ordre respiratoire, digestif, psychiatrique et vasovagal, est significativement plus élevé pour les dentistes en formation (8 vs 0%, 9 vs 2%, 12 vs 2% et 10 vs 0%, respectivement), et, de manière générale, selon les auteurs, le risque d'événements indésirables chez ces patients est plus élevé comparé à tous types de patients confondus.<sup>56</sup>

Certains auteurs ont associé le risque d'événements indésirables (notamment l'apparition de nausées/vomissements) à une durée de sédation plus longue (29 vs 22 minutes).<sup>57</sup> D'autres ont montré que le risque d'événements indésirables (dont les nausées/vomissements) se trouvait augmenté pour les sessions de sédation inférieures à 40 minutes.<sup>58</sup> De plus, un débit inférieur à 10L/min et une concentration de protoxyde d'azote inférieure à 30 ou 50% sont également décrits par certains auteurs comme étant significativement associés à ce risque, en particulier aux nausées et agitations (2,7%).<sup>59 60</sup>

Cependant, ni l'âge du patient ni un certain type de soin n'aurait d'influence sur l'apparition d'événements indésirables d'après ces études.<sup>61 62</sup>

En ce qui concerne plus spécifiquement les affections digestives, deux études apportaient des précisions sur les restrictions alimentaires que devaient respecter le patient avant la séance de soins, à savoir éviter les apports solides et liquides, respectivement 4 et 2 heures avant la séance. Cependant, aucune association entre événements indésirables et restrictions alimentaires n'a été mise en évidence.<sup>63 64</sup>

---

<sup>56</sup> Collado et al., « Evaluation of safe and effective administration of nitrous oxide after a postgraduate training course ».

<sup>57</sup> Faulks et al., « Sedation with 50% nitrous oxide/oxygen for outpatient dental treatment in individuals with intellectual disability ».

<sup>58</sup> Hallonsten, Koch, et Schröder, « Nitrous oxide-oxygen sedation in dental care ».

<sup>59</sup> Berge, « Acceptance and side effects of nitrous oxide oxygen sedation for oral surgical procedures ».

<sup>60</sup> Hallonsten, Koch, et Schröder, « Nitrous oxide-oxygen sedation in dental care ».

<sup>61</sup> Berge, « Acceptance and side effects of nitrous oxide oxygen sedation for oral surgical procedures ».

<sup>62</sup> Hallonsten, Koch, et Schröder, « Nitrous oxide-oxygen sedation in dental care ».

<sup>63</sup> Berge, « Acceptance and side effects of nitrous oxide oxygen sedation for oral surgical procedures ».

<sup>64</sup> Hallonsten, Koch, et Schröder, « Nitrous oxide-oxygen sedation in dental care ».

En outre, la majorité des études incluses n'a pas rapporté le délai de survenue du vomissement. En effet, seules deux études l'ont décrit : les vomissements sont apparus pendant la session de soins dans 0,5% des cas, et après la séance de soins dans 0,4% des cas.

<sup>65</sup> <sup>66</sup>

### ***3.1.2.3 Protocole de recherche en cours***

Un protocole de recherche observationnelle a été enregistré sur ClinicalTrials.gov (NCT02886351) depuis août 2016. Le début de l'étude est prévu en janvier 2017. L'objectif de cette étude est de comparer la coopération de l'enfant (critère de jugement principal), la profondeur de la sédation et le risque d'événements indésirables (sans précision) entre différentes concentrations de protoxyde d'azote (50, 60 et 70%). Les critères d'inclusion correspondent à des enfants et adolescents âgés de 3 à 15 ans, anxieux et nécessitant une sédation consciente. Le nombre de sujets nécessaires prévus est de 30.

---

<sup>65</sup> Berge, « Acceptance and side effects of nitrous oxide oxygen sedation for oral surgical procedures ».

<sup>66</sup> Hallonsten, Koch, et Schröder, « Nitrous oxide-oxygen sedation in dental care ».

Au total, notre revue systématique de la littérature a inclus seulement 10 études pertinentes. Parmi elles, seules quatre ont été réalisées en France, et deux autres, conduites en Israël et en Italie, portaient sur la population pédiatrique uniquement. De plus, les résultats ont montré un risque d'événements indésirables global compris entre 2,5% et 13%. Nous avons constaté en particulier que le risque de nausées/vomissements était le plus fréquent et variait globalement de 1 à 5%, ce qui représente une variation importante.

Ainsi, on dispose actuellement de très peu de données en France dans le domaine bucco-dentaire en ce qui concerne la population pédiatrique en particulier, ce qui nous a conduits à mettre en place un protocole de recherche observationnelle non interventionnelle adaptée à la population pédiatrique, afin d'évaluer le risque d'événements indésirables fréquents, représentés par les affections digestives, et leurs éventuelles associations avec différents paramètres cliniques.

## 3.2 Protocole de recherche non interventionnelle

### 3.2.1 Objectifs

#### **HYPOTHÈSE DE LA RECHERCHE**

Notre hypothèse est que le risque de vomissements à la suite d'une sédation consciente *via* le MEOPA peut être lié à l'existence d'un handicap mental, au type et à localisation de l'acte, au comportement, ou encore à une durée plus longue d'inhalation de MEOPA.<sup>67</sup>

#### **OBJECTIF PRINCIPAL DE LA RECHERCHE**

Évaluer le risque absolu de vomissements associé à l'administration de MEOPA chez l'enfant et l'adolescent lors de soins bucco-dentaires (quel que soit le type), à partir du début de l'administration du MEOPA jusqu'à 30 minutes après la fin de la séance de soins.

#### **OBJECTIFS SECONDAIRES DE LA RECHERCHE**

- Évaluer la modification du comportement de l'enfant (coopération avant et après administration de MEOPA)
- Évaluer le succès de la séance de MEOPA (réalisation complète du soin planifié)
- Évaluer l'association entre les différents paramètres relevés (âge, sexe, handicap, type et localisation de l'acte, anesthésie, comportement, prémédication, débit du MEOPA, durée de l'inhalation) et le risque de vomissements.

La population concernée étant les enfants et adolescents en situation ou non de handicap et à partir de 1 an, la survenue de « nausées » reste difficile à évaluer chez les plus petits ou chez les patients s'exprimant avec difficulté ou dans l'impossibilité totale de s'exprimer ; c'est la raison pour laquelle nous avons centré notre étude sur la survenue de vomissements, qui constitue un critère de jugement facilement objectivable.

---

<sup>67</sup> Paterson et Tahmassebi, « Paediatric dentistry in the new millennium : 3. use of inhalation sedation in paediatric dentistry ».

### 3.2.2 Conception de la recherche

#### MÉTHODOLOGIE DE LA RECHERCHE

L'étude est observationnelle non interventionnelle, prospective et nationale. La durée totale de la recherche est estimée à 24 mois. On évalue le risque absolu de vomissements suite à l'inhalation de MEOPA administré pendant tout ou partie du soin bucco-dentaire effectué, et jusque dans la demi-heure suivant l'arrêt du soin. Un patient peut contribuer à l'estimation du risque sur plusieurs séances.

Il s'agit d'une étude multicentrique (5 centres) : hôpital Bretonneau, 2 cabinets privés situés à Paris, 1 cabinet privé situé à Vincennes et 1 cabinet privé situé à Lardy.

#### CRITÈRES D'ÉVALUATION PRINCIPAL ET SECONDAIRES

##### Critère d'évaluation principal

Risque absolu de vomissements : évalué à partir du début de l'administration du MEOPA jusque dans les 30 minutes suivant l'arrêt du soin.

##### Critères d'évaluation secondaires

- Modification du comportement de l'enfant : coopération de l'enfant évaluée avant l'administration de MEOPA et après l'administration de MEOPA par l'échelle de Venham modifiée par Veerkamp<sup>68 69 70 71</sup> (Annexe 3) ; l'évaluation est faite par séance et au cours des différentes séances si l'enfant est pris en charge plusieurs fois sous MEOPA pendant la durée de l'étude ;
- Succès de la séance de MEOPA : soin dentaire réalisé dans sa totalité, évalué à la fin de la séance de soin ;
- Association entre la présence d'un handicap mental, le type et localisation de l'acte, le comportement, la durée d'inhalation de MEOPA et le risque de vomissements.

---

<sup>68</sup> Venham, Murray, et Gaulin-Kremer, « Personality factors affecting the preschool child's response to dental stress ».

<sup>69</sup> Venham et al., « Interval rating scales for children's dental anxiety and uncooperative behavior ».

<sup>70</sup> Veerkamp et al., « Dental treatment of fearful children using nitrous oxide. Part 3 : anxiety during sequential visits ».

<sup>71</sup> Veerkamp et al., « Dental treatment of fearful children using nitrous oxide. Part 4 : anxiety after two years ».

### 3.2.3 Sélection des personnes

#### CRITÈRES D'INCLUSION

- Patients âgés de 1 à 18 ans ;
- En échec de soins en raison de difficultés de coopération nécessitant une sédation consciente sous MEOPA (tout ou partie du soin) ;
- En situation de handicap, qu'il soit moteur ou mental (exemples : patients atteints de trouble autistique, de trisomie 21 ou 5, de troubles envahissants du développement, de retard moteur et cérébral généralisé, de paralysie cérébrale, du syndrome d'Angelman, du syndrome de l'X fragile, du syndrome de Williams, du syndrome de Silver- Russell), ou non ;
- Ayant reçu une prémédication sédatrice (hydroxyzine (Atarax®), alimémazine (Théralène®), ou diazepam (Valium®)) ou non ;
- Tous types de soins dentaires.

#### CRITÈRES DE NON-INCLUSION

- Patients nécessitant une prise en charge sous midazolam ;
- Patients nécessitant une prise en charge sous anesthésie générale.

### 3.2.4 Matériel utilisé

Nous utiliserons deux fournisseurs pour cette étude : ENTONOX 135 bar (Linde France ; CIS6 732 686 8) et KALINOX 50%/50% (Air Liquide Santé International ; CIS 6 757 723 3).<sup>72</sup>

### 3.2.5 Traitement des données

Le recueil des données concerne :

- les caractéristiques des sujets ;
- les soins administrés ;
- le numéro de la séance sous MEOPA ;
- le débit de MEOPA administré ;
- la durée de l'administration de MEOPA ;

---

<sup>72</sup> Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, « MEOPA : Antasol, Entonox, Kalinox, Oxynox ».



- les critères de jugement.

Les données recueillies sont détaillées en Annexe 4 (cahier d'observation). Les données sont saisies par le service d'Odontologie de l'hôpital Bretonneau sous la responsabilité du Docteur XXX. Une simple saisie avec relecture sous Excel est mise en œuvre.

### **3.2.6 Aspects statistiques**

#### **JUSTIFICATION DE LA TAILLE DE L'ÉCHANTILLON**

L'objectif principal est d'estimer le risque absolu de vomissements associé à l'administration de MEOPA chez l'enfant et l'adolescent lors de soins dentaires (quel que soit le type), à partir du début de l'administration du MEOPA jusque dans les 30 minutes suivant la fin de la séance de soin.

L'étude se déroulant sur 24 mois, le nombre de sessions de soins sous MEOPA étant estimé à 25 par mois, et en considérant qu'un même patient contribue en moyenne à 2 sessions de MEOPA, la taille de l'échantillon sera de 300 patients, soit 600 patients sessions de soins sous MEOPA environ. Le risque attendu de vomissements étant de 5%, un tel échantillon permet une précision de 1,7% sur le risque de vomissements pour un intervalle de confiance à 95%.

#### **DESCRIPTION DES MÉTHODES STATISTIQUES PRÉVUES**

Pour le critère de jugement principal, nous avons estimé le risque absolu de vomissements et l'intervalle de confiance à 95% associé. Un même patient pouvant contribuer pour plusieurs séances, nous avons tenu compte de la corrélation intra-patient induite pour l'estimation de l'erreur standard. Pour répondre aux objectifs secondaires, nous avons recherché une association entre le risque de vomissements et l'âge, le sexe, le handicap, le type et la localisation de l'acte, l'anesthésie, le comportement, la prémédication, le débit du MEOPA, la durée de l'inhalation, via un modèle de régression logistique multivarié.

### **3.2.7 Aspects éthiques et légaux**

#### **QUALIFICATION DE LA RECHERCHE**

La recherche est une recherche non interventionnelle. Elle ne nécessite pas une procédure supplémentaire ou inhabituelle de surveillance ou de diagnostic sans risque pour le patient (prise de sang, examen non invasif,...). La recherche porte uniquement sur un recueil de données.

## **APPROBATION DE L'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE**

Notre protocole a été enregistré à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) (N° ID RCB : 2016-A01455-46). Le protocole a également été enregistré à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) (n° 202065). La recherche a été soumise au Comité de Protection des Personnes Sud Méditerranée V.

Les investigateurs demandent un consentement oral à la participation à la recherche de l'enfant et de ses parents. Nous avons fourni une note d'information adaptée aux âges de développement des enfants. En nous appuyant sur le Cercle d'Éthique en Recherche Pédiatrique, nous avons défini cinq notes d'information différentes : une pour les parents (Annexe 5) et quatre pour les mineurs (une pour les enfants d'âge préscolaire et atteints de handicap mental, une pour les enfants, une pour les pré-adolescents, une pour les adolescents) (Annexe 6).

## **FINANCEMENT**

Aucun financement n'a été requis. Le promoteur de l'étude est l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris.

## **ENREGISTREMENT DE LA RECHERCHE**

Nous avons enregistré le protocole sur le registre d'essais *ClinicalTrials.gov* (NCT02909816).

## **POLITIQUE ET DIFFUSION DES DONNÉES**

Les résultats seront rapportés dans des publications et congrès scientifiques. Nous enregistrerons tous les résultats individuels des patients sur le registre Dryad.<sup>73</sup>

---

<sup>73</sup> Dryad digital repository, « Overview ».

## 4 Discussion

Notre revue systématique de la littérature a montré que les événements indésirables liés à l'administration du mélange protoxyde d'azote/oxygène étaient peu étudiés dans le domaine bucco-dentaire, et en particulier dans la population pédiatrique spécifiquement. En effet, seulement 10 études étaient pertinentes, dont quatre conduites en France et deux spécifiques à la population pédiatrique. Les résultats ont montré un risque d'événements indésirables global compris entre 2,5% et 13%. Nous avons de plus constaté en particulier que le risque de nausées/vomissements était le plus fréquent et variait de 1 à 5%, donc de façon importante. C'est pourquoi nous avons proposé de réaliser une recherche observationnelle afin d'évaluer ce risque lors des soins bucco-dentaires chez les enfants et adolescents.

### **Peut-on donner une explication rationnelle au fait que les affections digestives soient les plus fréquentes ?**

Plusieurs phénomènes pourraient être envisagés.

Premièrement, il est relevé dans la littérature qu'un état d'anxiété élevé peut être mis en relation avec des problèmes digestifs, en stimulant le système nerveux sympathique.<sup>74</sup> Or, rappelons en premier lieu que les patients suivis sous sédation consciente présentent, de fait, un niveau d'anxiété élevé. Il paraît alors difficile d'attribuer un vomissement de manière certaine uniquement aux molécules pharmacologiques plutôt qu'à l'état d'anxiété lui-même.<sup>75</sup> De plus, la variabilité de l'opérateur (le praticien) semble importante à prendre en compte ; en effet, il semblerait que l'expérience du praticien ait une influence sur le risque d'événements indésirables, car un taux significativement plus élevé a été retrouvé lorsque le praticien est un dentiste en formation, du moins surtout lorsque le patient est atteint de handicap.<sup>76</sup> L'explication pourrait être trouvée, d'une part, dans la plus grande expérience du praticien quant à l'adaptation des techniques de gestion du comportement, et donc dans la réduction de l'anxiété, d'autre part, par le fait qu'un praticien montrant des signes d'énerverment ou d'angoisse face à la difficulté de prise en charge du comportement d'un enfant peut lui communiquer son stress, susceptible alors d'entraîner une anxiété encore plus grande chez cet

---

<sup>74</sup> Stern, « The psychophysiology of nausea ».

<sup>75</sup> Pohjavaara, Telaranta, et Väisänen, « The role of the sympathetic nervous system in anxiety : is it possible to relieve anxiety with endoscopic sympathetic block ? »

<sup>76</sup> Collado et al., « Evaluation of safe and effective administration of nitrous oxide after a postgraduate training course ».

enfant. En outre, en cas de signes de nausées évidents, le praticien pourra soit interrompre quelques minutes la sédation, soit mettre en œuvre une gestion psycho-comportementale différente (relaxation en insistant sur la respiration nasale, suggestion, distraction) ; l'importance de la variabilité inter-opérateurs prend ici aussi tout son sens.

Deuxièmement, on sait que le protoxyde d'azote peut provoquer des vomissements en stimulant le système sympathique par la libération de catécholamine,<sup>77</sup> par des changements de volume de pression dans l'oreille moyenne<sup>78</sup> et par une altération de l'activité myoélectrique gastrique.<sup>79</sup> Ainsi, on pourrait dire que plus l'enfant est anxieux et/ou moins le praticien a d'expérience dans la prise en charge de son comportement, plus il aura tendance à augmenter la concentration en protoxyde d'azote (pour les pays ayant la possibilité de titration) et/ou la durée de sédation sous protoxyde d'azote/oxygène. Cependant, les données dont on dispose actuellement ne permettent pas d'établir un véritable lien entre vomissements et concentration de protoxyde d'azote ou durée d'inhalation.

En effet, aucune différence n'a été relevée quant aux effets digestifs selon les pays utilisant la titration ou non (variation de 1 à 5% que ce soit en France ou hors de France, avec un essai randomisé rapportant un cas unique de vomissement, équivalent à un risque de 0,01%, mais sur un faible nombre de patients). Cependant, les auteurs ne rapportent pas clairement pour quelles concentrations de protoxyde ont lieu les vomissements. Certains mentionnent que les vomissements surviennent plus souvent pour des concentrations en protoxyde d'azote inférieures à 30%<sup>80</sup> ou 50%,<sup>81</sup> mais il faut d'abord noter<sup>82</sup> que la concentration est déjà assez élevée (rappelons notamment qu'en France elle est limitée à 50%), et ajoutons que, peut-être, plus la concentration de protoxyde d'azote est faible, plus l'enfant pourrait être anxieux du fait d'une sédation insuffisante, ce qui pourrait expliquer l'agitation mais également les nausées relevées.<sup>82</sup> Il serait donc intéressant de vérifier si le risque d'effets indésirables, et plus particulièrement le risque de vomissements, est le même suivant la concentration de

---

<sup>77</sup> Pohjavaara, Telaranta, et Väisänen, « The role of the sympathetic nervous system in anxiety : is it possible to relieve anxiety with endoscopic sympathetic block ? »

<sup>78</sup> Nader, Simpson, et Reedy, « Middle ear pressure changes after nitrous oxide anesthesia and its effect on postoperative nausea and vomiting ».

<sup>79</sup> Muth et al., « The effect of autonomic nervous system activity on gastric myoelectrical activity : does the spectral reserve hypothesis hold for the stomach ? »

<sup>80</sup> Hallonsten, Koch, et Schröder, « Nitrous oxide-oxygen sedation in dental care ».

<sup>81</sup> Berge, « Acceptance and side effects of nitrous oxide oxygen sedation for oral surgical procedures ».

<sup>82</sup> Pohjavaara, Telaranta, et Väisänen, « The role of the sympathetic nervous system in anxiety : is it possible to relieve anxiety with endoscopic sympathetic block ? »

protoxyde d'azote délivré. C'est d'ailleurs l'un des objectifs de l'étude en cours identifiée sur ClinicalTrials.gov (NCT02886351).

Quant aux données sur la durée de sédation en rapport avec l'apparition de vomissements, elles ne sont pas encore bien établies. Tout d'abord, le délai quantifié d'apparition du vomissement n'est jamais relevé. Certains auteurs ont, de plus, mentionné un lien entre un risque plus élevé de vomissements et une durée de sédation inférieure à 40 minutes.<sup>83</sup> Une explication possible serait le fait que lors de l'apparition d'un vomissement, la séance est interrompue. Ce qui pourrait aussi expliquer que, dans une autre étude, où il est cette fois-ci bien précisé que le soin est continué même après la survenue du vomissement, les auteurs suggèrent un lien entre une séance de sédation plus longue (29 *versus* 22 minutes).<sup>84</sup> Il faut cependant également noter qu'une séance de 40 minutes n'est pas vraiment ce qu'on peut appeler une séance « courte », surtout pour la prise en charge d'enfants.

Troisièmement, une dernière considération à prendre en compte est d'ordre matériel : il s'agit de la conservation de la bouteille contenant le mélange protoxyde d'azote/oxygène. En effet, à des températures inférieures à 0°C, le contact avec le gel peut entraîner la liquéfaction d'une partie du protoxyde d'azote, conduisant alors à une séparation des deux gaz et donnant lieu à l'inhalation de mélanges inégaux, comportant trop d'oxygène en début d'administration et trop de protoxyde d'azote à la fin (mélange hypoxique),<sup>85</sup> ce qui augmenterait considérablement le risque de vomissements et d'hypoxie pour les patients recevant la fin de la bouteille.

Enfin, d'autres caractéristiques seraient susceptibles d'augmenter le risque de vomissements. Il en va ainsi de la cinétose (mal des transports), qui est due à un problème situé au niveau du vestibule (organe de l'équilibre situé dans l'oreille interne) ; les sujets qui en sont atteints peuvent alors être plus sensibles aux vertiges et nausées d'une manière générale,<sup>86</sup> phénomènes qui pourraient être accentués dans ce contexte particulier.

En outre, certains auteurs rapportent qu'il y aurait plus d'événements indésirables lorsque le débit est inférieur à 10 L/min.<sup>87</sup> Une hypothèse pourrait être tirée de la différence d'âge entre

---

<sup>83</sup> Hallonsten, Koch, et Schröder, « Nitrous oxide-oxygen sedation in dental care ».

<sup>84</sup> Faulks et al., « Sedation with 50% nitrous oxide/oxygen for outpatient dental treatment in individuals with intellectual disability ».

<sup>85</sup> Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, « Kalinox 50%/50% gaz médicinal comprimé : notice ».

<sup>86</sup> Golding, « Motion sickness ».

<sup>87</sup> Berge, « Acceptance and side effects of nitrous oxide oxygen sedation for oral surgical procedures ».

les deux groupes : le débit devant être adapté à la respiration pour que le ballon reste en permanence bien gonflé, il dépend alors de la capacité respiratoire, donc de l'âge et/ou du poids du patient. Ainsi, un débit moins élevé correspondrait plutôt à un patient plus jeune, qui serait peut-être plus anxieux, voire plus sujet à la cinétose.<sup>88</sup>

Pour finir, il ne peut être exclu que le patient soit atteint d'une affection (type gastro-entérite) dont le praticien ne serait pas informé et qui serait la cause du vomissement.

### **Par rapport au domaine médical en général, le risque de vomissement est-il comparable ?**

Le risque de vomissements lors de l'utilisation du mélange protoxyde d'azote/oxygène dans d'autres domaines médicaux (chirurgie superficielle, ponction lombaire ou veineuse, de moelle osseuse, endoscopie, réduction de fracture) est de l'ordre de 1,4%, ce qui est similaire à nos résultats.

Il serait cependant intéressant de réaliser une revue systématique dans le monde médical en général et selon les spécialités, afin de comparer le risque de vomissements, et globalement le risque d'événements indésirables, lequel est aux alentours de 4 %.<sup>89</sup> Il serait nécessaire, dans ce cas, de relever le temps d'application, les modes d'administration, ou encore les indications par exemple, autant d'éléments qui peuvent différer d'un champ d'application médical à un autre.

### **Par rapport aux autres types de sédation qui existent, le risque de vomissement est-il comparable ?**

Il existe quatre types de sédation : la sédation minimale qui correspond à un état d'anxiolyse, la sédation consciente qui peut être obtenue soit par le mélange protoxyde d'azote/oxygène soit par le midazolam, la sédation profonde obtenue grâce à l'administration par voie orale d'une association de psychotropes ou par voie intraveineuse d'anesthésiques (présence nécessaire d'un anesthésiste-réanimateur), et l'anesthésie générale où les réflexes de

---

<sup>88</sup> Golding, « Motion sickness ».

<sup>89</sup> Onody, Gil, et Hennequin, « Safety of inhalation of a 50% nitrous oxide/oxygen premix: a prospective survey of 35 828 administrations ».

protections sont absents et où il est nécessaire de fournir une ventilation mécanique associée à un monitoring<sup>90 91</sup> (présence nécessaire d'un anesthésiste-réanimateur, annexe 7).

En ce qui concerne la sédation minimale, les molécules impliquées ne semblent pas entraîner un risque de nausées/vomissements, sauf en cas de surdosage (en particulier pour l'hydroxysine).<sup>92</sup>

Pour ce qui est de la sédation consciente par midazolam (en France, l'administration des formes injectables est réservée au milieu hospitalier et ne doit être réalisée que par des médecins anesthésistes-réanimateurs ou par des médecins urgentistes), l'événement indésirable le plus fréquemment enregistré est le vomissement dans près de 6% des cas,<sup>93</sup> ce qui est similaire au risque rapporté pour le mélange protoxyde d'azote/oxygène.

En ce qui concerne l'anesthésie générale, les nausées et vomissements post opératoire sont très fréquents et apparaissent dans près de 30% des cas.<sup>94</sup>

### **Notre revue systématique et notre protocole de recherche non interventionnelle présentent plusieurs limites.**

Tout d'abord, nous n'avons interrogé que deux bases de données pour la revue systématique : d'autres études pourraient exister. Cependant, nous avons consulté les bases de données les plus utilisées, ainsi que le registre d'enregistrement des études ClinicalTrials.gov afin d'identifier les études en cours.

En outre, en ce qui concerne notre protocole de recherche non interventionnelle, nous n'avons pas relevé les données relatives à la cinétose ; ceci peut constituer une limite notable à notre étude, les sujets qui en sont atteints pouvant être plus sensibles aux vertiges et nausées d'une manière générale.<sup>95</sup> Cependant, l'évaluation de la cinétose est complexe, notamment chez l'enfant qui peut ne pas l'avoir remarquée s'il est peu coutumier des transports ; cette affection est en outre évolutive avec l'âge, et son intensité est difficilement mesurable. Ensuite, nous n'avons pas relevé la prise alimentaire du patient avant le soin. Cependant, il n'existe pas de consensus à l'heure actuelle, et c'est pourquoi les recommandations anglaises

---

<sup>90</sup> Berthet, Desprez-Droz, et Naulin-Ifi, *Le traitement de la douleur et de l'anxiété chez l'enfant*.

<sup>91</sup> Berthet, Colzin, et Jacquelin, « Sédation et soins dentaires. »

<sup>92</sup> Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, « Atarax 25mg : résumé des caractéristiques du produit ».

<sup>93</sup> Papineni, Lourenço-Matharu, et Ashley, « Safety of oral midazolam sedation use in paediatric dentistry ».

<sup>94</sup> McCracken, Houston, et Lefebvre, « Guideline for the management of postoperative nausea and vomiting ».

<sup>95</sup> Golding, « Motion sickness ».

et américaines conseillent de manger normalement le jour de leur rendez-vous, en évitant les boissons alcoolisées et les repas trop riches.<sup>96 97</sup> De plus, à notre connaissance, il n'existe qu'un seul essai randomisé sur ce sujet, et malgré la présence de biais qui altèrent sérieusement la confiance dans les résultats, seul un cas a été recensé, et ce dans le groupe « non à jeun ».

Pour finir, nous n'avons pas demandé à chaque patient s'il souffrait d'une pathologie gastro-intestinale le jour de la séance. Néanmoins, cette donnée est souvent décrite par l'enfant lui-même ou les accompagnants ; dans ce cas, la séance est reportée.

---

<sup>96</sup> American academy of pediatric dentistry, « Guideline on use of nitrous oxide for pediatric dental patients ».

<sup>97</sup> Hosey et UK National clinical guidelines in paediatric dentistry, « Managing anxious children : the use of conscious sedation in paediatric dentistry ».



# Conclusion

---

En conclusion, la sédation consciente par protoxyde d'azote/oxygène, utilisée en mélange équimolaire ou non, s'avère être une aide médicamenteuse à la gestion du comportement de l'enfant efficace et sûre pour les patients, à partir de moment où certaines règles sont respectées, et malgré des événements indésirables mineurs qui peuvent survenir.

Pour l'aspect relatif à l'efficacité, il faut se rappeler que l'effet des molécules pharmaceutiques seul ne suffit pas : le mélange protoxyde d'azote/oxygène permet de potentialiser les stratégies psycho-comportementales que le praticien met en œuvre.

Il doit également savoir adapter le débit à la capacité respiratoire du patient.

Au regard de la sécurité du patient, un contact verbal doit être dans tous les cas maintenu pendant toute la période d'inhalation du produit afin d'éviter une sédation trop profonde.

Les autres événements indésirables que nous avons identifiés suite à l'inhalation de protoxyde d'azote/oxygène, que le mélange soit équimolaire ou non, sont tous relativement rares et mineurs. Le principal est représenté par les affections de l'appareil digestif (nausées et vomissements), mais encore à ce jour, aucune recommandation particulière n'a été mise en évidence pour éviter leur apparition. Il varie de 1 à 5%, et est suivi de près par les troubles psychiatriques. Ils sont de plus rapidement réversibles, de l'ordre de quelques minutes, du fait de l'élimination rapide du gaz due à l'absence de métabolisation.<sup>98</sup>

## **Mais le protoxyde d'azote peut-il être toxique pour la santé ?**

Certains auteurs suggèrent qu'une exposition chronique au protoxyde d'azote pourrait provoquer une inactivation de la vitamine B12, entraînant alors une réduction de l'activité de la méthionine synthase et une éventuelle dépression mégaloblastique de la moelle osseuse (anémie mégaloblastique avec leucopénie), ainsi qu'une neuropathie centrale et périphérique, provoquant paresthésies, troubles cognitifs et possibles effets tératogènes.<sup>99 100</sup>

---

<sup>98</sup> Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, « Kalinox 50%/50% gaz médicinal comprimé : résumé des caractéristiques du produit ».

<sup>99</sup> Weimann, « Toxicity of nitrous oxide ».

En outre, les effets sympathomimétiques induits par le protoxyde d'azote conduiraient d'une part à une diminution du flux sanguin utérin maternel, contribuant partiellement à la mort embryonnaire ou fœtale, et d'autre part à la stimulation directe des adrénorécepteurs  $\alpha 1$  dans l'embryon, contribuant à une altération du développement de l'axe du corps gauche-droit.<sup>101</sup> Néanmoins, dans le cadre d'une sédation consciente, c'est-à-dire utilisée de façon brève, aucune preuve n'a été mise en évidence quant à une éventuelle toxicité pour le patient.<sup>102</sup>

Par contre, la question mérite d'être posée en ce qui concerne le personnel soignant, exposé de façon relativement chronique suivant la pratique qu'on en fait. Ainsi, en cas d'administration avec un masque défectueux ou mal ajusté, de renouvellement insuffisant de l'air de la salle de soins, ou d'absence de système antipollution efficace, la toxicité du protoxyde d'azote peut être réelle pour le personnel soignant en cas d'utilisation régulière. Il en va de même dans le cas où l'enfant soigné a des difficultés à respirer par le nez (certains enfants atteints de handicap mental, l'enfant en bas âge, ou enrhumé); dans cette situation, il est en effet souvent nécessaire de pratiquer des inductions naso-buccales régulières au cours du soin, créant alors des fuites de protoxyde d'azote dans la salle de soins. Si, de surcroît, le patient n'est pas coopérant et fait obstacle au bon positionnement du masque, ces circonstances aggravent notablement les risques de pollution de l'air de la salle au cours de l'administration de protoxyde d'azote/oxygène.<sup>103</sup>

Ainsi, certains auteurs ont rapporté un risque accru d'avortements spontanés et une réduction de fertilité chez les assistantes dentaires exposées à des concentrations élevées de protoxyde d'azote du fait de la ventilation insuffisante du local.<sup>104 105 106 107 108</sup> D'autres études n'ont en revanche relevé aucune déficience cognitive ou comportementale imputable au mélange protoxyde d'azote oxygène chez le personnel soignant.<sup>109 110 111</sup>

---

<sup>100</sup> Boulland et al., « Mélange équimolaire oxygène–protoxyde d'azote (MEOPA) : rappels théoriques et modalités pratiques d'utilisation ».

<sup>101</sup> Rom, *Environmental and occupational medicine*.

<sup>102</sup> Loeb et De Coster, « La sédation consciente par inhalation ».

<sup>103</sup> Hennequin et Onody, « Pollution lors de la sédation par inhalation d'un mélange équimolaire de N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> : comparaison de deux systèmes d'administration ».

<sup>104</sup> Cohen et al., « Occupational disease in dentistry and chronic exposure to trace anesthetic gases ».

<sup>105</sup> Rowland et al., « Reduced fertility among women employed as dental assistants exposed to high levels of nitrous oxide ».

<sup>106</sup> Rowland et al., « Nitrous oxide and spontaneous abortion in female dental assistants ».

<sup>107</sup> Boivin, « Risk of spontaneous abortion in women occupationally exposed to anaesthetic gases : a meta-analysis ».

<sup>108</sup> Ahlborg, Axelsson, et Bodin, « Shift work, nitrous oxide exposure and subfertility among Swedish midwives ».

<sup>109</sup> Stollery et al., « Mood and cognitive functions in anaesthetists working in actively scavenged operating theatres ».

En ce qui concerne les conséquences tératogènes, aucune preuve n'a pu être établie chez l'Homme (contrairement aux études animales).<sup>112 113</sup>

En réponse à ces risques de pollution, les instances gouvernementales de chaque pays ont fixé des seuils de pollution à ne pas dépasser. L'exposition au protoxyde d'azote est soit exprimée « au pic » (concentration maximale observée dans l'air inhalé), soit pondérée par le temps (« Time-Weighted Average », TWA), généralement sur 8 heures par jour, 40 heures par semaines. Les valeurs limites recommandées sont variables selon les pays (tableau 6).

**Tableau 6. Recommandations en fonction des pays de l'exposition au protoxyde d'azote**

PAYS	EXPOSITION AU N <sub>2</sub> O A NE PAS DEPASSER	
	TWA (ppm)	Pic (ppm)
Allemagne	80	160 (30 min/j)
États-Unis (NIOSH)	25	
États-Unis (ACGIH)	50	150 (30 min/j)
Angleterre	100	
Norvège	100	
Suède	100	
France		25

*NIOSH : National Institute for Occupational Safety and Health <sup>114</sup>, ACGIH : American Conference of Governmental Industrial Hygienists*

**Source : Auteur**

Dans une étude menée en Angleterre, lors d'un geste dentaire en pédiatrie, l'exposition moyenne mesurée était de 211 ppm pour l'opérateur et 77 ppm pour l'aide. Exprimée en moyenne pondérée en fonction du temps sur 8 heures, elle était de 39 ppm pour le praticien,

<sup>110</sup> Lucchini et al., « Neurobehavioral functions in operating theatre personnel : a multicenter study ».

<sup>111</sup> Perić, Vranes, et Marusić, « Immunological disturbances in anaesthetic personnel chronically exposed to high occupational concentrations of nitrous oxide and halothane ».

<sup>112</sup> Fujinaga, « Teratogenicity of Nitrous Oxide ».

<sup>113</sup> Badger et Robertson, « Nitrous oxide waste gas in the pedodontic operator ».

<sup>114</sup> National institute for occupational safety and health, « Controlling exposures to nitrous oxide during anesthetic administration ».

ce qui est bien en-dessous des recommandations anglaises, mais au-dessus des recommandations françaises.<sup>115</sup>

Plusieurs solutions peuvent être proposées pour limiter cette pollution.

Tout d'abord, les circuits d'administration. Dans une étude, il a en effet été évalué la différence de pollution créée par deux circuits d'administration du MEOPA, en continu ou à la demande, en utilisant une valve de sensibilité où seul le débit inspiré par le patient lui est administré.<sup>116</sup> Les auteurs ont montré que l'exposition était de 32,3 ppm pour une administration continue, contre 15,3 ppm pour une administration à la demande. Les auteurs ont donc suggéré que l'utilisation d'une valve à la demande pouvait permettre de respecter les tolérances observées pour l'anesthésie en France. Actuellement, on ignore si le taux d'efficacité peut être maintenu lorsque le gaz est distribué avec une valve à la demande, ou si, au contraire, la baisse de débit due à l'usage de la valve s'accompagne d'une augmentation des situations d'opposition de la part des patients.

Une autre solution est de mettre en place un système d'évacuation des gaz, soit passif avec un simple tuyau relié à l'extérieur de la structure *via* une fenêtre ou une ouverture dans le mur ou le toit, soit actif comme par exemple la prise SEGA (Système d'Évacuation des Gaz Anesthésiques) qui génère une pression par effet venturi et aspire ainsi le gaz. L'évacuation des gaz aspirés se fait alors par une canalisation spécifique.<sup>117</sup>

Il est également important d'avoir un masque adapté à la morphologie du patient afin de réduire les fuites.

Enfin, un moyen simple, efficace et accessible à tous pour éliminer la pollution de l'air, est d'aérer la pièce de soins au moins entre chaque patient.

Ainsi, il n'existe pas encore, à ce jour, de consensus européen sur les seuils limites de pollution, et le seuil français semble bien difficile à respecter, *a fortiori* en chirurgie dentaire dès lors que l'utilisation du mélange protoxyde d'azote/oxygène est d'une durée généralement plus importante que lorsqu'il est utilisé en médecine (sauf dans le cas des urgences pédiatriques où le taux de pollution au protoxyde d'azote est également très important).

---

<sup>115</sup> Girdler et Sterling, « Investigation of nitrous oxide pollution arising from inhalational sedation for the extraction of teeth in child patients ».

<sup>116</sup> Hennequin et Onody, « Pollution lors de la sédation par inhalation d'un mélange équimolaire de N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> : comparaison de deux systèmes d'administration ».

<sup>117</sup> National institute for occupational safety and health, « Controlling exposures to nitrous oxide during anesthetic administration ».

A tout le moins, peut-être serait-il utile d'insister auprès des praticiens à ce qu'ils veillent à éliminer cet air pollué par un système actif d'extraction ou passif d'évacuation vers l'extérieur, et de bien penser à aérer la pièce entre chaque patient.

# Bibliographie

---

- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. « Atarax 25mg : résumé des caractéristiques du produit ». *Répertoire des spécialités pharmaceutiques*, 2013. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0233990.htm>.
- . « Kalinox 50%/50% gaz médicinal comprimé : notice », 2015. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=67577233&typedoc=N&ref=N0252251.htm>.
- . « Kalinox 50%/50% gaz médicinal comprimé : résumé des caractéristiques du produit ». <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67577233&typedoc=R>, 2015.
- . « MEOPA : Antasol, Entonox, Kalinox, Oxynox », 2012. <http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychoactifs/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/MEOPA-ANTASOL-ENTONOX-KALINOX-OXYNOX>.
- . « Oxynox 135, gaz pour inhalation, en bouteille », 2016. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65070135&typedoc=R>.
- Ahlborg, G., G. Axelsson, et L. Bodin. « Shift work, nitrous oxide exposure and subfertility among Swedish midwives ». *International journal of epidemiology* 25, n° 4 (1996): 783- 90.
- American academy of pediatric dentistry. « Guideline on use of nitrous oxide for pediatric dental patients ». *Pediatric dentistry* 35, n° 5 (2013): E174-178.
- American academy on pediatric dentistry. « Guideline on behavior guidance for the pediatric dental patient ». *Pediatric dentistry* 38, n° 6 (2016): 185- 98.
- Annequin, D. « Un an après la sortie du MEOPA de la réserve hospitalière : état des lieux ». *Centre national de ressources de lutte contre la douleur*, 2010. [http://www.cnrdr.fr/IMG/pdf/livret\\_com\\_2011.pdf](http://www.cnrdr.fr/IMG/pdf/livret_com_2011.pdf).
- Badger, G., et C. W. Robertson. « Nitrous oxide waste gas in the pedodontic operator ». *Journal of the American dental association* 104, n° 4 (1982): 480- 81.
- Berge, T. I. « Acceptance and side effects of nitrous oxide oxygen sedation for oral surgical procedures ». *Acta odontologica scandinavica* 57, n° 4 (1999): 201- 6.
- Berthet, A., A. Colzin, et L. F. Jacquelin. « Sédation et soins dentaires. » *Réalités Cliniques* 12, n° 1 (2001): 49- 60.
- Berthet, A., D. Desprez-Droz, et C. Naulin-Ifi. *Le traitement de la douleur et de l'anxiété chez l'enfant*. Paris: Quintessence International, 2006.
- Blanc, C. « L'utilisation du MEOPA au cabinet dentaire : la sédation consciente », s. d. <https://www.macsfr-exerciceprofessionnel.fr/Responsabilite/Actes-de-soins-technique-medicale/sedation-consciente-utilisation-MEOPA-cabinet-dentaire>.
- Boivin, J. F. « Risk of spontaneous abortion in women occupationally exposed to anaesthetic gases : a meta-analysis ». *Occupational and environmental medicine* 54, n° 8 (1997): 541- 48.
- Bonafé-Monzó, N., J. Rojo-Moreno, et M. Catalá-Pizarro. « Analgesic and physiological effects in conscious sedation with different nitrous oxide concentrations ». *Journal of clinical and experimental dentistry* 7, n° 1 (2015): e63-68. doi:10.4317/jced.52034.
- Boulland, P., J.-C. Favier, T. Villeveille, L. Allanic, D. Placade, J. Nadaud, et M. Ruttimann. « Mélange équimolaire oxygène–protoxyde d'azote (MEOPA) : rappels

- théoriques et modalités pratiques d'utilisation ». *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation* 24, n° 10 (2005): 1305- 12. doi:10.1016/j.annfar.2005.05.018.
- Bourgeois, C., et H. Kuchler. « Utilisation du MEOPA pour les actes douloureux en pédiatrie » 14, n° 2 (2003).
- Carbajal, R. « Analgésie par mélange (50/50) de protoxyde d'azote/oxygène chez l'enfant ». *Archives de pédiatrie* 6, n° 5 (1999): 578- 85.
- Chan, A.-W., et D. G. Altman. « Epidemiology and reporting of randomised trials published in PubMed journals ». *The Lancet* 365, n° 9465 (2005): 1159- 62. doi:10.1016/S0140-6736(05)71879-1.
- Chast, F. *Histoire contemporaine des médicaments*. Paris: La découverte, 2002.
- Chlyah, A., M. Mtalsi, F.Z. El Mouatarif, et S. El Arabi. « La sédation consciente par inhalation du (MEOPA) mélange équimolaire oxygène-protoxyde d'azote : Une méthode actuellement utilisée pour traiter les enfants difficiles au centre de consultations et de traitements dentaires de Casablanca », 2011.  
<http://www.lecourrierdudentiste.com/dossiers-du-mois/la-sedation-consciente-par-inhalation-du-melange-equimolaire-oxygene-protoxyde-dazote-meopa-une-methode-actuellement-utilisee-pour-traiter-les-enfants-difficiles-au-centre-de-consultations-et-de-traitements-dentaires-de-casablanca.html>.
- Cohen, E. N., H. C. Gift, B. W. Brown, W. Greenfield, M. L. Wu, T. W. Jones, C. E. Whitcher, E. J. Driscoll, et J. B. Brodsky. « Occupational disease in dentistry and chronic exposure to trace anesthetic gases ». *Journal of the American dental association* 101, n° 1 (1980): 21- 31.
- Collado, V., M. Hennequin, D. Faulks, M. N. Mazille, E. Nicolas, S. Koscielny, et P. Onody. « Modification of behavior with 50% nitrous oxide/oxygen conscious sedation over repeated visits for dental treatment a 3 year prospective study ». *Journal of clinical psychopharmacology* 26, n° 5 (2006): 474- 81.  
doi:10.1097/01.jcp.0000236660.01039.eb.
- Collado, V., E. Nicolas, D. Faulks, C. Tardieu, M. C. Manière, D. Droz, P. Onody, et M. Hennequin. « Evaluation of safe and effective administration of nitrous oxide after a postgraduate training course ». *BMC Clinical pharmacology* 8 (2008): 3.  
doi:10.1186/1472-6904-8-3.
- Cotton, F. A., et G. Wilkinson. *Advanced inorganic chemistry*. 6th ed. New York: John Wiley and sons, 1999.
- Dryad digital repository. « Overview », 2016. <http://datadryad.org/pages/organization>.
- Duroy, L. *L'affaire de Poitiers : enquête*. Paris: Barrault, 1988.
- Faulks, D., M. Hennequin, S. Albecker-Grappe, M. C. Manière, C. Tardieu, A. Berthet, M. Wolikow, D. Droz, S. Koscielny, et P. Onody. « Sedation with 50% nitrous oxide/oxygen for outpatient dental treatment in individuals with intellectual disability ». *Developmental medicine and child neurology* 49, n° 8 (2007): 621- 25.  
doi:10.1111/j.1469-8749.2007.00621.x.
- Fujinaga, M. « Teratogenicity of Nitrous Oxide ». *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 15, n° 3 (2001): 363- 75. doi:10.1053/bean.2001.0180.
- Galeotti, A., A. Garret Bernardin, V. D'Antò, G. F. Ferrazzano, T. Gentile, V. Viarani, G. Cassabgi, et T. Cantile. « Inhalation conscious sedation with nitrous oxide and oxygen as alternative to general anesthesia in preoperative, fearful, and disabled pediatric dental patients : a large survey on 688 working sessions ». *BioMed research international* 2016, n° 7289310 (2016): 6. doi:10.1155/2016/7289310.
- Girdler, N. M., et P. A. Sterling. « Investigation of nitrous oxide pollution arising from inhalational sedation for the extraction of teeth in child patients ». *International journal of paediatric dentistry* 8, n° 2 (1998): 93- 102.

- Godefroy, J. N. « Sédation vigile en odontologie ». *I. D. L'information dentaire* 84, n° 42 (2002): 3383- 84.
- Golding, J. F. « Motion sickness ». In *Handbook of clinical neurology*, édité par M. Hallett, J. Stone, et A. Carson, 137:371- 90. Amsterdam: Elsevier, 2016.
- Hallonsten, A. L., B. Jensen, M. Raadal, J. Veerkamp, M. T. Hosey, et S. Poulsen. « EAPD guidelines on sedation in paediatric dentistry ». *European academy of paediatric dentistry.*, 2013. <http://www.eapd.eu/dat/5CF03741/file.pdf>.
- Hallonsten, A. L., G. Koch, et U. Schröder. « Nitrous oxide-oxygen sedation in dental care ». *Community dentistry and oral epidemiology* 11, n° 6 (1983): 347- 55.
- Hennequin, M., V. Collado, D. Faulks, S. Koscielny, P. Onody, et E. Nicolas. « A clinical trial of efficacy and safety of inhalation sedation with a 50% nitrous oxide/oxygen premix (Kalinox™) in general practice ». *Clinical oral investigations* 16, n° 2 (2012): 633- 42. doi:10.1007/s00784-011-0550-y.
- Hennequin, M., et P. Onody. « Pollution lors de la sédation par inhalation d'un mélange équimolaire de N2O/O2 : comparaison de deux systèmes d'administration ». *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation* 10, n° 23 (2004): 959- 65. doi:10.1016/j.annfar.2004.08.007.
- Higgins, J. P. T., D. G. Altman, P. C. Gøtzsche, P. Jüni, D. Moher, A. D. Oxman, J. Savovic, K. F. Schulz, L. Weeks, et J. A. C. Sterne. « The Cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials ». *British medical journal (clinical research edition)* 343 (2011): d5928. doi:10.1136/bmj.d5928.
- Hosey, M. T., et UK National clinical guidelines in paediatric dentistry. « Managing anxious children : the use of conscious sedation in paediatric dentistry ». *International journal of paediatric dentistry* 12, n° 5 (2002): 359- 72.
- Jackson, D. L., et B. S. Johnson. « Inhalational and enteral conscious sedation for the adult dental patient ». *Dental clinics of North America* 46, n° 4 (2002): 781- 802.
- Jevtović-Todorović, V., S. M. Todorović, S. Mennerick, S. Powell, K. Dikranian, N. Benschhoff, C. F. Zorumski, et J. W. Olney. « Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin ». *Nature medicine* 4, n° 4 (1998): 460- 63.
- Khinda, V. I. S., P. Bhuria, P. Khinda, S. Kallar, et G. S. Brar. « Comparative evaluation of diffusion hypoxia and psychomotor skills with or without postsedation oxygenation following administration of nitrous oxide in children undergoing dental procedures : a clinical study ». *Journal of the indian society of pedodontics and preventive dentistry* 34, n° 3 (2016): 217- 22. doi:10.4103/0970-4388.186751.
- Klingberg, G., et A. G. Broberg. « Dental fear/anxiety and dental behaviour management problems in children and adolescents : a review of prevalence and concomitant psychological factors ». *International journal of paediatric dentistry* 17, n° 6 (2007): 391- 406. doi:10.1111/j.1365-263X.2007.00872.x.
- Kupietzky, A., E. Tal, J. Shapira, et D. Ram. « Fasting state and episodes of vomiting in children receiving nitrous oxide for dental treatment ». *Pediatric dentistry* 30, n° 5 (2008): 414- 19.
- Loeb, I., et J. De Coster. « La sédation consciente par inhalation ». *Revue de stomatologie et de chirurgie maxillo-faciale* 106, n° 5 (2005): 313- 14.
- Lucchini, R., L. Belotti, M. G. Cassitto, A. Faillace, M. Margonari, G. Micheloni, M. L. Scapellato, et al. « Neurobehavioral functions in operating theatre personnel : a multicenter study ». *La medicina del lavoro* 88, n° 5 (1997): 396- 405.
- Marks, L. A., et L. A. Martens. « Sédation médicamenteuse en médecine dentaire : une vue générale ». *Revue belge de médecine dentaire* 58, n° 4 (2003): 245- 56.



- McCracken, G., P. Houston, et G. Lefebvre. « Guideline for the management of postoperative nausea and vomiting ». *Journal of obstetrics and gynaecology Canada* 30, n° 7 (2008): 600- 616.
- Ministère de la Santé. Circulaire DGS/3A/667 bis du 10 octobre 1985 relative à la distribution des gaz à usage médical et à la création d'une commission locale de surveillance de cette distribution., Pub. L. No. NFS 90-116 (1985).  
[mtriay.free.fr/Textes\\_officiels/c\\_10\\_10\\_1985.PDF](http://mtriay.free.fr/Textes_officiels/c_10_10_1985.PDF).
- Muth, E. R., J. F. Thayer, R. M. Stern, B. H. Friedman, et C. Drake. « The effect of autonomic nervous system activity on gastric myoelectrical activity : does the spectral reserve hypothesis hold for the stomach ? » *Biological psychology* 47, n° 3 (1998): 265- 78.
- Nader, N. D., G. Simpson, et R. L. Reedy. « Middle ear pressure changes after nitrous oxide anesthesia and its effect on postoperative nausea and vomiting ». *The laryngoscope* 114, n° 5 (2004): 883- 86. doi:10.1097/00005537-200405000-00018.
- National institute for occupational safety and health. « Controlling exposures to nitrous oxide during anesthetic administration », 2014. <https://www.cdc.gov/niosh/docs/94-100/>.
- Onody, P., P. Gil, et M. Hennequin. « Safety of inhalation of a 50% nitrous oxide/oxygen premix: a prospective survey of 35 828 administrations ». *Drug safety* 29, n° 7 (2006): 633- 40.
- Ordre national des chirurgiens-dentistes. « Le cahier des charges des formations dédiées à l'utilisation du MEOPA », s. d. [http://www.ordre-chirurgiens-dentistes.fr/fileadmin/user\\_upload/pdf/MEOPA/cdc\\_meopa.pdf](http://www.ordre-chirurgiens-dentistes.fr/fileadmin/user_upload/pdf/MEOPA/cdc_meopa.pdf).
- Otteni, J.-C., F. Collin, et S. Fournier. « Protoxyde d'azote? », 1997. [http://www.urgences-serveur.fr/IMG/pdf/protoxyde\\_azote.pdf](http://www.urgences-serveur.fr/IMG/pdf/protoxyde_azote.pdf) 1997.
- Papineni, A., L. Lourenço-Matharu, et P. F. Ashley. « Safety of oral midazolam sedation use in paediatric dentistry: a review ». *International journal of paediatric dentistry (Online)* 24, n° 1 (2014): 2- 13. doi:10.1111/ipd.12017.
- Paterson, S. A., et J. F. Tahmassebi. « Paediatric dentistry in the new millennium : 3. use of inhalation sedation in paediatric dentistry ». *Dental update* 30, n° 7 (2003): 350- 56.
- Peretz, B., J. Katz, I. Zilburg, et J. Shemer. « Response to nitrous-oxide and oxygen among dental phobic patients ». *International dental journal* 48, n° 1 (1998): 17- 23.
- Perić, M., Z. Vranes, et M. Marusić. « Immunological disturbances in anaesthetic personnel chronically exposed to high occupational concentrations of nitrous oxide and halothane ». *Anaesthesia* 46, n° 7 (1991): 531- 37.
- Philippart, F., et Y. Roche. *La sédation consciente au protoxyde d'azote en odontologie, administration limité à 50% avec ou sans tritration*. Editions Cdp. Rueil-Malmaison, 2004.
- Pohjavaara, P., T. Telaranta, et E. Väisänen. « The role of the sympathetic nervous system in anxiety : is it possible to relieve anxiety with endoscopic sympathetic block ? » *Nordic journal of psychiatry* 57, n° 1 (2003): 55- 60. doi:10.1080/08039480310000266.
- Rom, W. N., éd. *Environmental and occupational medicine*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998.
- Rowland, A. S., D. D. Baird, D. L. Shore, C. R. Weinberg, D. A. Savitz, et A. J. Wilcox. « Nitrous oxide and spontaneous abortion in female dental assistants ». *American journal of epidemiology* 141, n° 6 (1995): 531- 38.
- Rowland, A. S., D. D. Baird, C. R. Weinberg, D. L. Shore, C. M. Shy, et A. J. Wilcox. « Reduced fertility among women employed as dental assistants exposed to high levels of nitrous oxide ». *The New England journal of medicine* 327, n° 14 (1992): 993- 97.

- Saja, T. « La gestion du comportement de l'enfant et de l'adolescent lors des soins bucco-dentaires : quelles stratégies adopter ? » Thèse d'exercice, Université Paris Descartes, 2016.
- Senn, S. *Cross-over trials in clinical research*. 2nd ed. Chichester: John Wiley and sons, 2002.
- Société française d'anesthésie et de réanimation. « Sédation, analgésie et curarisation en réanimation ». *Réanimation urgences* 8, n° Suppl. 2 (1999): 41- 47. doi:10.1016/S1164-6756(00)87597-0.
- Stern, R. M. « The psychophysiology of nausea ». *Acta biologica hungarica* 53, n° 4 (2002): 589- 99. doi:10.1556/ABiol.53.2002.4.17.
- Stollery, B. T., D. E. Broadbent, W. R. Lee, R. I. Keen, T. E. Healy, et P. Beatty. « Mood and cognitive functions in anaesthetists working in actively scavenged operating theatres ». *British journal of anaesthesia* 61, n° 4 (1988): 446- 55.
- Tunstall, M. E. « Obstetric analgesia : the use of a fixed nitrous oxide and oxygen mixture from one cylinder ». *The Lancet* 2, n° 7209 (1961): 964.
- Veerkamp, J. S., R. J. Gruythuysen, W. E. van Amerongen, et J. Hoogstraten. « Dental treatment of fearful children using nitrous oxide. Part 3 : anxiety during sequential visits ». *ASDC journal of dentistry for children* 60, n° 3 (1993): 175- 82.
- Veerkamp, J. S., R. J. Gruythuysen, J. Hoogstraten, et W. E. van Amerongen. « Dental treatment of fearful children using nitrous oxide. Part 4 : anxiety after two years ». *ASDC journal of dentistry for children* 60, n° 4 (1993): 372- 76.
- Venham, L. L., E. Gaulin-Kremer, E. Munster, D. Bengston-Audia, et J. Cohan. « Interval rating scales for children's dental anxiety and uncooperative behavior ». *Pediatric dentistry* 2, n° 3 (1980): 195- 202.
- Venham, L. L., P. Murray, et E. Gaulin-Kremer. « Personality factors affecting the preschool child's response to dental stress ». *Journal of dental research* 58, n° 11 (1979): 2046- 51.
- Weimann, J. « Toxicity of nitrous oxide ». *Best practice & research clinical anaesthesiology* 17, n° 1 (2003): 47- 61. doi:10.1053/bean.2002.0264.
-

# Table des figures

---

<i>Figure 1. Bouteille de MEOPA. A : chariot roulant transportant la bouteille ; B : manodétenteur (bouteille pleine) ; C : bouteille en position ouverte.....</i>	<i>- 15 -</i>
<i>Figure 2. Ballon et tubulures.....</i>	<i>- 15 -</i>
<i>Figure 3. Filtre antibactérien et cathéter mount.....</i>	<i>- 15 -</i>
<i>Figure 4. Connexion masque-filtre-cathéter-tubulures-bouteille.....</i>	<i>- 18 -</i>
<i>Figure 5. Débitmètre (0L/min).....</i>	<i>- 18 -</i>
<i>Figure 6. Comportement du ballon en fonction de la respiration du patient. A : gonflé (expiration du patient) ; B : dégonflé (inspiration du patient).....</i>	<i>- 18 -</i>
<i>Figure 7. Période d'induction avec utilisation du masque naso-buccal.....</i>	<i>- 18 -</i>
<i>Figure 8. Utilisation du masque nasal pendant le soin .....</i>	<i>- 18 -</i>
<i>Figure 9. Bouteille en position fermée .....</i>	<i>- 18 -</i>
<i>Figure 10. Diagramme de flux des études.....</i>	<i>- 23 -</i>

# Table des tableaux

---

<i>Tableau 1. Concentration du N<sub>2</sub>O : effets provoqués .....</i>	<i>- 8 -</i>
<i>Tableau 2. Caractéristiques des essais contrôlés randomisés.....</i>	<i>- 24 -</i>
<i>Tableau 3. Évaluation du risque de biais .....</i>	<i>- 25 -</i>
<i>Tableau 4. Caractéristiques des études observationnelles incluses.....</i>	<i>- 28 -</i>
<i>Tableau 5. Événements indésirables rapportés dans les études observationnelles incluses ...</i>	<i>30-</i>
<i>Tableau 6. Recommandations en fonction des pays de l'exposition au protoxyde d'azote -</i>	<i>47</i>

# Annexes

---

## ANNEXE 1 SCORE ASA, OU PHYSICAL STATUS SCORE

### score

- 1 Patient sain, en bonne santé, c'est-à-dire sans atteinte organique, physiologique, biochimique ou psychique.
- 2 Maladie systémique légère, patient présentant une atteinte modérée d'une grande fonction sans limitations fonctionnelles importantes.
- 3 Maladie systémique sévère ou invalidante, patient présentant une atteinte sévère d'une grande fonction qui entraîne une limitation fonctionnelle importante.
- 4 Patient présentant une atteinte sévère d'une grande fonction, invalidante, et qui met en jeu à tout moment son pronostic vital.
- 5 Patient moribond dont la survie est improbable sans l'intervention.
- 6 Patient en état de mort cérébrale, candidat potentiel au don d'organes (selon critères spécifiques)

Source : *American society of anesthesiologists (ASA), 2016*

## ANNEXE 2

### NOTE D'INFORMATION AUX PARENTS DES JEUNES ENFANTS SOIGNÉS SOUS MEOPA (HOPITAL BRETONNEAU)

Votre enfant doit subir un soin dentaire qui n'a pas pu être réalisé sans prémédication. Afin de tenter de prodiguer les soins nécessaires à son état bucco-dentaire, il vous est proposé une prémédication destinée à le détendre et diminuer son angoisse. Cette prémédication se présente sous la forme d'un gaz, le MEOPA, que l'on administre en appliquant un masque sur le visage de votre enfant. Cette procédure est courante pour les soins dentaires. Votre enfant recevra donc le MEOPA lors de sa préparation à l'acte dentaire et pendant une partie ou toute la séance de soin dentaire. Votre enfant restera conscient, éveillé, il ne s'agit en aucun cas d'une anesthésie générale mais d'une sédation consciente. L'anesthésie locale, si nécessaire, sera réalisée pour les soins.

Un forfait hors nomenclature (non remboursé par la sécurité sociale) de ... euros par séance vous sera demandé pour cette prise en charge spécifique.

À tout moment, vous pouvez demander des informations complémentaires au Docteur.....  
au numéro suivant : .....

À Paris, le : .....

Nom et signature du praticien

Signature du ou des titulaires de l'autorité parentale.  
Précédée de la mention manuscrite « lu et compris».

### ANNEXE 3

#### ÉCHELLE DE VENHAM MODIFIÉ PAR VEERKAMP

- ▣ **Score 0 : Détendu**, souriant, ouvert, capable de converser, meilleures conditions de travail possibles. Adopte le comportement voulu par le dentiste spontanément ou dès qu'on le lui demande. *Bras et pieds en position de repos. Attentif*
- ▣ **Score 1 : Mal à l'aise**, préoccupé. Pendant une manœuvre stressante, peut protester brièvement et rapidement. Les mains restent baissées ou sont partiellement levées pour signaler l'inconfort. Elles sont parfois crispées. Expression faciale tendue. Pâleurs, sueurs. Respiration parfois retenue. Capable de bien coopérer avec le dentiste. *Regards furtifs sur l'environnement*
- ▣ **Score 2 : Tendü**. Le ton de la voix, les questions et les réponses traduisent l'anxiété. Pendant une manœuvre stressante, protestations verbales, pleurs (discrets), mains tendues et levées, mais sans trop gêner le dentiste. Pâleurs, sueurs. Inquiet de tout nouvel événement. Le patient obéit encore lorsqu'on lui demande de coopérer. La continuité thérapeutique est préservée. *Cherche un contact corporel rassurant (main, épaule)*
- ▣ **Score 3 : Réticent** à accepter la situation thérapeutique, a du mal à évaluer le danger. Protestations énergiques mais sans commune mesure avec le danger ou exprimées bien avant le danger, pleurs. Pâleur, sueurs. Utilise les mains pour essayer de bloquer les gestes du dentiste. Mouvements d'évitement. Parvient à faire face à la situation, avec beaucoup de réticence. La séance se déroule avec difficultés. *Accepte le maintien des mains*
- ▣ **Score 4 : Très perturbé** par l'anxiété et incapable d'évaluer la situation. Pleurs véhéments sans rapport avec le traitement, cris. Importantes contorsions nécessitant parfois une contention. Le patient peut encore être accessible à la communication verbale mais après beaucoup d'efforts et de réticence pour une maîtrise relative. *La séance est régulièrement interrompue par les protestations.*
- ▣ **Score 5 : Totalement déconnecté** de la réalité du danger. Pleure à grands cris, se débat avec énergie. Le praticien et l'entourage ne contrôlent plus l'enfant. Inaccessible à la communication verbale. Quel que soit l'âge, présente des réactions primitives de fuites : tente activement de s'échapper. *Contention indispensable.*

Source : Veerkamp et al. ASDC J Dent Child, 1993

**ANNEXE 4**  
**CAHIER D'OBSERVATION**

**MEOPA**

Évaluation du risque d'événements indésirables lors de l'utilisation du MEOPA pour les soins  
bucco-dentaires pédiatriques

<b>N° du centre</b>	_ _	Voir ci-dessous
---------------------	-----	-----------------

- Investigateur Coordinateur : **XXX**  
Service d'Odontologie **XXX**
- Promoteur : Assistance Publique – Hôpitaux de Paris

<b>Liste des centres</b>
--------------------------

N°	Centres
1	Hôpital Bretonneau
2	Cabinet privé Vincennes
3	Cabinet privé Lardy
4	Cabinet privé Paris 12
5	Cabinet privé Paris 8

<b>MEOPA</b>	_ _  Centre	<b>INCLUSION</b>
--------------	-------------	------------------

<b>Critères d'inclusion</b>		
Patient de 1 à 18 ans	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Patient en échec de soins en raison de difficultés de coopération nécessitant une sédation consciente sous MEOPA (tout ou partie du soin)	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
<b>Critères d'exclusion</b>		
Patients nécessitant une prise en charge sous midazolam	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Patients nécessitant une prise en charge sous anesthésie générale	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>

Date	Sexe	Age (ans)	N° séance sous MEOPA	Handicap	Type de soin	Anesthésie	Comportement	Pré médication	Débit (L/min)	Durée (min)	Pas de vomi	Vomi pdt MEOPA	Vomi pdt soin après arrêt MEOPA	Vomi après séance	A déjà vomi sous MEOPA

N° de séance : numéro de séance SOUS MEOPA ; handicap : oui/non et si oui, préciser (autisme, trisomie...) ; type de soin : carie/pulpotomie/traitement endodontique/coiffe pédodontique préformée/extraction/empreintes/pose appareil fixe ou amovible/détartrage/consultation/examen radiographique/ et dire numéro de la dent ; anesthésie : oui/non; comportement : selon l'échelle de venham modifiée; prémédication : préciser molécule et dose; L/min : débit du MEOPA en litres par minute ; durée : de l'utilisation du MEOPA ; vomi pdt MEOPA : vomissement pendant l'utilisation du MEOPA (donc pendant le soin) ; Vomi pdt soin après arrêt MEOPA : Vomissement pendant la séance et après l'arrêt du MEOPA (par ex, MEOPA pour anesthésie et curetage puis arrêt pour obturation : noter si vomi pendant obturation) ; vomi après la séance : vomissement quand le soin et le MEOPA sont terminés (préciser délai si possible) ; dernière colonne : pour les patients qui vomissent lors des séances 2, 3, etc..., il faut préciser s'ils ont déjà vomi précédemment sous MEOPA: on peut savoir s'ils ont déjà vomi avec le dossier, on note alors combien de fois ils ont vomi sous MEOPA et le numéro de la (des) séance(s) correspondante(s).



## ANNEXE 5

### NOTE D'INFORMATION ADULTE (*étude*)

**Madame, Monsieur,**

Le Docteur XXX, exerçant à XXX, propose à votre enfant de participer à une étude concernant le risque de vomissement lié à l'administration du Mélange Equimolaire Oxygène/ Protoxyde d'Azote (MEO A), un produit utilisé dans le but de détendre votre enfant lors de soins dentaires.

Il est important de lire attentivement cette note avant de prendre votre décision ; n'hésitez pas à demander des explications au dentiste soignant votre enfant.

#### **1) Quel est le but de cette recherche?**

Cette recherche a pour but d'évaluer le risque de vomissement associé à l'administration de MEOPA chez l'enfant et l'adolescent lors de soins dentaires (quel que soit le type). Pour répondre à la question posée dans la recherche il est prévu d'inclure environ 300 enfants nécessitant une prise en charge sous MEOPA pour des soins bucco-dentaires, dans 5 établissements de soins (hôpital Bretonneau à Paris et cabinets privés à Paris, Vincennes et Lardy). L'objectif est simplement de compter le nombre de vomissements qu'il y aura eu et de déterminer s'il existe une association avec une caractéristique spécifique, comme l'âge de l'enfant, son comportement, ou encore la quantité de MEOPA utilisée.

#### **2) En quoi consiste la recherche ?**

La recherche proposée est strictement observationnelle : nous allons noter la survenue éventuelle d'un vomissement lors d'un soin dentaire réalisé sous MEOPA. L'étude n'est donc qu'un simple relevé de données, qui sont dans tous les cas consignées dans le dossier médical de votre enfant, de façon habituelle. Il n'y a aucune modification de la prise en charge normale de votre enfant. L'étude ne modifie en rien le plan de traitement prévu pour votre enfant.

#### **3) Quel est le calendrier de la recherche ?**

La recherche durera environ 2 ans et la participation de votre enfant sera d'un jour. Il est néanmoins possible que votre enfant participe plusieurs fois à l'étude s'il est prévu d'être pris en charge sous MEOPA plusieurs fois dans le plan de traitement établi pendant la durée de l'étude.

#### **4) Quels sont les bénéfices et les contraintes liés à la participation de votre enfant ?**

- Votre enfant contribuera à une meilleure connaissance des effets induits par le MEOPA.

- Aucune contrainte particulière liée à votre participation n'existe. La condition d'être affilié(e) à un régime de sécurité sociale ou être bénéficiaire d'un tel régime est applicable quelle que soit la décision prise.

#### **5) Quels sont les risques prévisibles de la recherche?**

Vous avez accepté en amont que les soins de votre enfant se réalisent sous MEOPA. Le MEOPA est déjà utilisé en pratique courante par de nombreux professionnels de santé. Ce système n'expose pas les patients à un sur-risque particulier.

#### **6) Quelles sont les éventuelles alternatives médicales?**

Nous ne ferons que relever un éventuel vomissement. Si votre enfant ne participe pas à la recherche, le soin programmé se fera sous MEOPA comme convenu et un éventuel vomissement consigné dans son dossier médical, mais sans que ces données relatives à l'étude ne soient incluses.'

#### **7) Quelles sont les modalités de prise en charge médicale à la fin de la participation de votre enfant?**

A la fin de la recherche, s'il a encore besoin d'un traitement sous MEOPA, votre enfant bénéficiera du soin habituel prodigué par le dentiste qui le suit.

#### **8) Si votre enfant participe, que vont devenir les données recueillies pour la recherche ?**

Dans le cadre de la recherche biomédicale à laquelle le responsable de la recherche propose à votre enfant de participer, un traitement des données personnelles de votre enfant va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté. A cette fin, les données médicales seront transmises au Promoteur de la recherche ou aux personnes agissant pour son compte. Ces données seront identifiées par un numéro de code attribué à votre enfant par le dentiste le soignant, le nom et prénom de votre enfant n'apparaissant jamais sur aucun fichier. Le dentiste soignant votre enfant ne notera que la première lettre du nom et prénom de votre enfant, puis lui attribuera un code qu'il enverra au promoteur lors de l'analyse des données. Ainsi, les données seront toujours anonymes et on ne pourra pas identifier les données appartenant à votre enfant. Cela permet de protéger votre enfant et ses données personnelles. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises. Pour tout arrêt de participation, les données recueillies précédemment à cet arrêt seront utilisées sauf si vous ne le souhaitez pas.

### **9) Comment cette recherche est-elle encadrée ?**

Le responsable de la recherche a obtenu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes SUD MEDITERRANEE V pour cette recherche et une autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).

Le Dr XXX est le promoteur et l'investigateur principal de cette recherche. Vous pourrez la contacter à tout moment aux coordonnées suivantes : XXX

### **10) Quels sont vos droits ?**

La participation de votre enfant à cette recherche est entièrement libre et volontaire. Votre enfant a été prévenu, vous devez le consulter avant de donner votre autorisation ; il ne peut être passé outre le refus de votre enfant. Votre décision n'entraînera aucun préjudice sur la qualité des soins et des traitements que vous êtes en droit d'attendre pour votre enfant. Vous pourrez tout au long de la recherche demander des explications sur le déroulement de la recherche au médecin qui suit votre enfant. Vous pouvez retirer à tout moment votre enfant de la recherche sans justification, sans conséquence sur la suite de votre traitement ni la qualité des soins qui seront fournis et sans conséquence sur la relation avec le médecin. A l'issue de ce retrait, votre enfant pourra être suivi par la même équipe médicale. Conformément aux dispositions de la CNIL (loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés), vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Ces droits s'exercent auprès du médecin en charge de la recherche qui seul connaît l'identité de votre enfant. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble des données médicales de votre enfant en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique. Le dossier médical de votre enfant restera confidentiel et ne pourra être consulté que sous la responsabilité du médecin s'occupant du traitement de votre enfant ainsi que par les autorités de santé et par des personnes dûment mandatées par le responsable de la recherche et soumises au secret professionnel. A l'issue de la recherche et après analyse des données relatives à cette recherche, vous pourrez être informé(e) des résultats globaux par l'intermédiaire du médecin qui suit votre enfant dans le cadre de cette recherche.

## ANNEXE 6

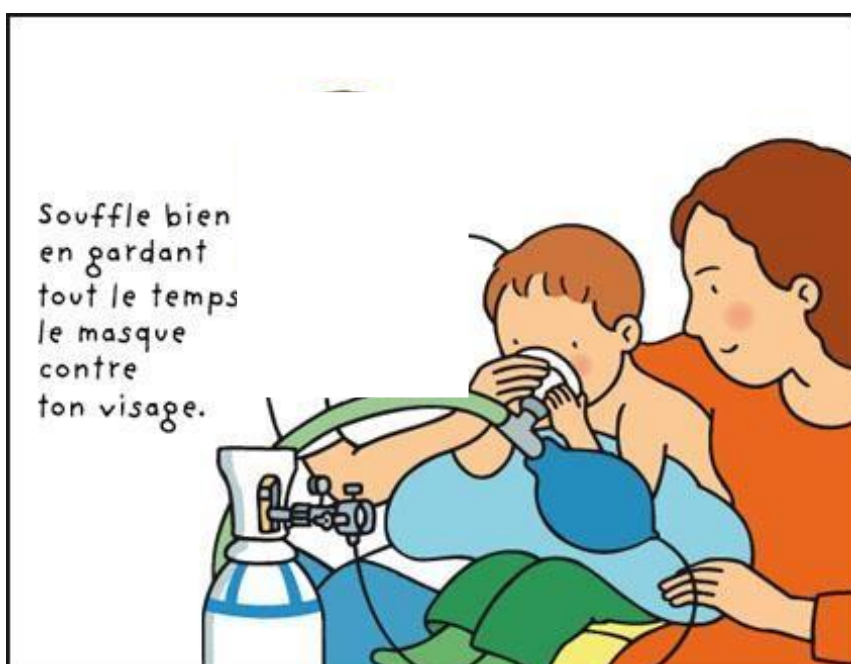
### 5 NOTES D'INFORMATION « ENFANT » (étude)

#### A/ NOTE D'INFORMATION ENFANT D'AGE PRESCOLAIRE ET ATTEINT D'UN HANDICAP MENTAL

Vignette 1 :



Vignette 2 :



Vignette 3 :



Vignette 4 :



## B/ NOTE D'INFORMATION ENFANT

Ta dentiste XXX va soigner tes dents, et, en même temps, elle voudrait regarder et écrire comment tu te comportes pendant qu'elle soigne tes dents.

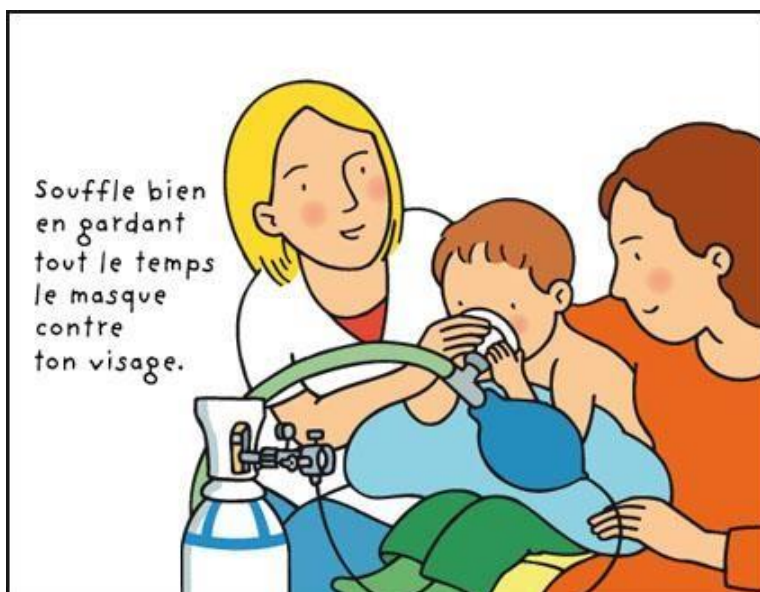
### 1) Elle veut voir quoi ?

Tu as des dents malades, et maman et papa nous ont dit que tu avais un peu peur. Nous, on veut t'aider, et pour ça on a un **produit magique qui rend plus fort et qui permet de faire les dents toutes belles en étant content !** Tu le connais d'ailleurs peut-être déjà ce produit, si tu es déjà venu chez ce dentiste !

Regarde, sur bébé ours, comment ça se passe !



Ou sur ce petit garçon !



On veut voir à quel point ce produit est magique sur toi, et on veut écrire sur un papier ce qu'il se passe.

2) **Si tu dis oui, il va se passer quoi de plus que si tu disais non ?**

Si tu dis oui, il ne se passera rien de plus. **Ton dentiste sera gentil dans tous les cas, et il ne fera que soigner la dent pour te la rendre toute belle** (comme avant, si tu es déjà venu le voir !)



3) **Tu n'es pas obligé(e) de dire oui, même si tes parents ont dit oui.**  
**Avant de te décider, pose toutes les questions que tu veux.**





- 4) Si tu dis oui, tu pourras aussi demander à ton dentiste et à tes parents d'arrêter quand tu veux. Personne ne t'en voudra. Ton dentiste continuera à bien s'occuper de toi et sera toujours très gentil avec tes parents aussi.



- 5) Si tu dis oui, personne ne saura que c'est toi, ton nom et ton prénom resteront cachés.





## C/ NOTE D'INFORMATION PRE ADOLESCENT

Le Docteur XXX va soigner tes dents et, en même temps, elle voudrait regarder et écrire comment tu te comportes pendant qu'elle soigne tes dents. Lis bien les explications de cette page.

### 1) On veut voir quoi ?

Tu as des caries, tu n'es pas très rassuré(e) et tu as besoin d'un **air magique qui te rende plus fort pour que tout se passe très bien**. Tu le connais d'ailleurs peut-être déjà cet air magique, si tu es déjà venu(e) chez ce dentiste !

Regarde comment ça se passe sur cette petite fille !



On veut voir et écrire ce que cet air fait comme effet magique sur toi.

### 2) Si tu dis oui, est-ce qu'il y aura quelque chose à faire par rapport à si tu disais non, ou par rapport à d'habitude si tu es déjà venu voir ce dentiste?

Si tu dis oui, il ne se passera rien de plus. **Ton dentiste sera gentil dans tous les cas, et il ne fera que soigner la dent pour te la rendre toute belle** (comme avant, si tu es déjà venu le voir !)

### 3) Tu n'es pas obligé(e) de dire oui, même si tes parents sont d'accord. Avant de te décider, pose toutes les questions que tu veux.



- 4) Si tu dis oui, tu pourras aussi demander à ton dentiste et à tes parents d'arrêter à n'importe quel moment. Personne ne t'en voudra. Ton dentiste continuera à bien s'occuper de toi et gardera de très bonnes relations avec tes parents, comme avant.



- 5) Si tu dis oui, personne ne saura que c'est toi, ton nom et ton prénom resteront cachés.



## D/ NOTE D'INFORMATION ADOLESCENT

Le Docteur XXX vous propose de participer à une recherche concernant le soin de vos dents cariées.

Lisez bien les explications de cette page. Vous pourrez poser toutes les questions que vous voulez au dentiste.

### 1) Voici pourquoi nous faisons cette recherche et pourquoi nous vous demandons de participer

Vous avez des caries à soigner, vous êtes anxieux et vous avez besoin d'un médicament à respirer pour vous sentir mieux et vous détendre (peut-être que vous le connaissez déjà ce médicament à respirer, si vous êtes déjà venu chez ce dentiste).



### 2) Voici comment la recherche va se passer

Si vous acceptez, votre dentiste va juste écrire les effets qu'il va observer.

### 3) Si vous participez à la recherche, que va-t-on vous demander de faire en plus ou de prendre en plus par rapport à d'habitude?

Rien du tout.

- 4) **Vous n'êtes pas obligé(e) de participer à cette recherche, même si vos parents sont d'accord pour votre participation. Avant de vous décider, vous pouvez poser toutes les questions que vous voulez.**
  
- 5) **Si vous choisissez de participer à cette recherche, vous pourrez aussi demander à votre dentiste et à vos parents d'arrêter à n'importe quel moment. Personne ne vous en voudra. Votre dentiste continuera à bien s'occuper de vous et gardera de très bonnes relations avec vos parents, comme avant.**
  
- 6) **Si vous acceptez, vos nom et prénom resteront secrets** et ne seront pas communiqués à d'autres personnes que vos parents et que l'équipe médicale qui vous suit dans le cadre de cette recherche.

**ANNEXE 7**  
**CONTINUUM DE SEDATION**

	<b>Sédation minimale ou anxiolyse</b>	<b>Sédation/analgesie modérée ou sédation consciente</b>	<b>Sédation/analgesie profonde</b>	<b>Anesthésie générale</b>
<b>État de conscience</b>	Réponse normale à une stimulation verbale ou tactile	Réponse appropriée à une stimulation verbale ou tactile	Réponse appropriée après une stimulation répétée ou douloureuse	Pas de réponse
<b>Maintien de la liberté des voies aériennes</b>	Non affecté	Sans intervention	Une intervention peut s'avérer nécessaire	Intervention requise
<b>Ventilation spontanée</b>	Non affectée	Adéquate	Peut-être inadéquate	Généralement inadéquate
<b>Fonction cardiovasculaire</b>	Non affectée	Habituellement maintenue	Habituellement maintenue	Peut-être altérée
<b>Exemples de molécules</b>	- hydroxyzine (Atarax®), - alimémazine (Théralène®), - diazepam (Valium®)	- mélange (équimolaire ou non) protoxyde d'azote/oxygène, - midazolam	- kétamine (Imalgène®), - propofol (Diprivan®)	Anesthésiques généraux

**Source : Jeffrey and Gross. ASA, 2002**

Vu, la Directrice de thèse

Vu, le Doyen de la Faculté de Chirurgie Dentaire  
de l'Université Paris Descartes,

Docteur Violaine

Professeur Louis MAMAN

SMAIL-FAUGERON

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Smail-Faugeron', written diagonally across the page.

Vu, le Président de l'Université Paris Descartes,  
Professeur Frédéric DARDEL  
Pour le Président et par délégation,

Le Doyen Louis MAMAN

# **Évaluation du risque d'événements indésirables lors de l'utilisation du mélange protoxyde d'azote/oxygène pour les soins bucco-dentaires pédiatriques**

## **Résumé :**

Le mélange protoxyde d'azote/oxygène est l'une des approches médicamenteuses utilisées pour la gestion du comportement de l'enfant lors des soins bucco-dentaires. Certains événements indésirables peuvent parfois être observés ; parmi eux, le vomissement est le plus fréquemment rencontré. L'objectif de notre travail a été l'évaluation des événements indésirables suite à l'administration du mélange protoxyde d'azote/oxygène lors des soins bucco-dentaires. Pour ce faire, dans un premier temps, nous avons réalisé une revue systématique de la littérature, puis, dans un second temps, nous avons mis en place un protocole de recherche multicentrique non interventionnelle évaluant le risque absolu de vomissement associé à l'administration de mélange équimolaire protoxyde d'azote/oxygène chez l'enfant et l'adolescent lors de soins bucco-dentaires.

## **Discipline :**

Odontologie pédiatrique

## **Mots clés Mesh et Rameau :**

Sédation consciente -- Dissertations universitaires ; Protoxyde d'azote -- effets indésirables -- Dissertations universitaires ; Soins dentaires pour enfants -- Dissertations universitaires ; MEOPA (pharmacie) -- Thèses et écrits académiques

Université Paris Descartes  
Faculté de Chirurgie dentaire  
1, rue Maurice Arnoux  
92120 Montrouge