



HAL
open science

Mésusages et addictions au mélange équimolaire oxygène protoxyde d'azote (MEOPA) : risque potentiel ou avéré ?

Mélissa Hangul

► To cite this version:

Mélissa Hangul. Mésusages et addictions au mélange équimolaire oxygène protoxyde d'azote (MEOPA) : risque potentiel ou avéré ?. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02418383

HAL Id: dumas-02418383

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02418383v1>

Submitted on 18 Dec 2019

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

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.

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2019

N° 087

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le : 09 décembre 2019

Par

Mélissa HANGUL

Mésusages et addictions au mélange équimolaire oxygène protoxyde d'azote (MEOPA) : risque potentiel ou avéré ?

Dirigée par Mme le Docteur Lia Yacoub

JURY

Mme le Professeur Tiphaine Davit-Béal

Président

Mme le Professeur Élisabeth Dursun

Assesseur

M. le Docteur Jean-Claude Tavernier

Assesseur

Mme le Docteur Lia Yacoub

Assesseur



Tableau des enseignants de la Faculté

DÉPARTEMENTS	DISCIPLINES	PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS	MAÎTRES DE CONFÉRENCES
1. DÉVELOPPEMENT, CROISSANCE ET PRÉVENTION	ODONTOLOGIE PÉDIATRIQUE	Mme DAVIT-BÉAL Mme DURSUN Mme VITAL	M. COURSON Mme JEGAT Mme SMAIL-FAUGERON Mme VANDERZWALM
	ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE		Mme BENAHMED M. DUNGLAS Mme KAMOUN Mme LE NORCY
	PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ ET ODONTOLOGIE LÉGALE	Mme FOLLIGUET M. PIRNAY	Mme GERMA M. TAVERNIER
2. CHIRURGIE ORALE, PARODONTOLOGIE, BIOLOGIE ORALE	PARODONTOLOGIE	Mme COLOMBIER Mme GOSSET	M. BIOSSE DUPLAN M. GUEZ
	CHIRURGIE ORALE	M. MAMAN Mme RADOI	Mme EJEIL M. GAULTIER M. HADIDA M. MOREAU M. NGUYEN Mme TAÏHI
	BIOLOGIE ORALE	Mme CHAUSSAIN M. GOGLY Mme SÉGUIER Mme POLIARD	M. ARRETO Mme BARDET (MCF) Mme CHARDIN M. FERRE M. LE MAY
3. RÉHABILITATION ORALE	DENTISTERIE RESTAURATRICE ENDODONTIE	Mme BOUKPESSI Mme CHEMLA	Mme BERÈS Mme BESNAULT M. BONTE Mme COLLIGNON M. DECUP Mme GAUCHER
	PROTHÈSES	Mme WULFMAN	M. CHEYLAN M. DAAS M. DOT M. EID Mme FOUILLOUX-PATEY Mme GORIN M. RENAULT M. RIGNON-BRET M. TRAMBA
	FONCTION-DYSFONCTION, IMAGERIE, BIOMATÉRIEAUX	M. SALMON	M. ATTAL Mme BENBELAID Mme BENOÎT A LA GUILLAUME (MCF) M. BOUTER M. CHARRIER M. CHERRUAU M. FLEITER Mme FRON CHABOUIS Mme MANGIONE Mme TILOTTA
	PROFESSEURS ÉMÉRITES	M. BÉRENHOLC Mme BRION M. LASFARGUES M. LAUTROU M. LEVY	M. PELLAT M. PIERRISNARD M. SAFFAR Mme WOLIKOW

Mise à jour le 04 novembre 2019

Remerciements

À Mme le Professeur Tiphaine Davit-Béal

Docteur en Chirurgie dentaire

Spécialiste qualifiée en Médecine bucco-dentaire

Ancien Interne des Hôpitaux

Docteur de l'Université Pierre et Marie Curie

Habilitée à Diriger des Recherches

Professeur des Universités, Faculté de Chirurgie Dentaire Paris Descartes

Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse d'exercice. Je vous remercie pour vos précieux conseils tout le long de mes études, pour la qualité de votre enseignement et pour l'attention que vous avez portée à mon travail. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

À Mme le Professeur Élisabeth Dursun

Docteur en Chirurgie dentaire

Ancien Interne des Hôpitaux

Docteur de l'Université Paris 13

Habilitée à Diriger des Recherches

Professeur des Universités, Faculté de Chirurgie dentaire Paris Descartes

Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de siéger dans ce jury. Je vous remercie pour votre disponibilité et votre bienveillance. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect et de mes sincères remerciements.

À M. le Docteur Jean-Claude Tavernier

Docteur en Chirurgie dentaire

Docteur de l'Université Paris Descartes

Docteur en Sciences odontologiques

Maitre de Conférences des Universités, Faculté de Chirurgie dentaire Paris Descartes

Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Chevalier de l'ordre national du mérite

Officier de l'ordre des palmes académiques

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de siéger dans ce jury. Je vous remercie pour votre gentillesse et votre encadrement tout le long de mes études. Vous avoir comme enseignant fut un réel plaisir, particulièrement en odontologie gériatrique. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de ma plus grande gratitude et de mon profond respect.

À Mme le Docteur Lia Yacoub

Docteur en Chirurgie Dentaire

Assistant Hospitalo-Universitaire, Faculté de Chirurgie dentaire Paris Descartes

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse d'exercice. Je vous remercie de m'avoir aidée à finaliser ce travail, pour votre gentillesse, votre écoute, votre compréhension et votre temps. J'ai particulièrement apprécié travailler avec vous et vous suis reconnaissante pour tout ce que vous m'avez appris. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de ma sincère gratitude et de ma profonde considération.

A mes parents, à qui je dédie cette thèse, qui m'ont soutenu et motivé depuis toujours. J'ai toujours été fière d'avoir des parents comme vous et ai toujours voulu vous rendre fier en retour. Jamais je n'aurai pu en arriver là sans vous. Vous avez toujours cru en moi et c'est en grande partie ce qui m'a donné la force de continuer. Je vous remercie pour tout ce que vous avez fait pour moi, je vous aime.

A mon petit frère Alexandre, je suis fière d'être ta grande sœur. Tu as été une de mes plus grandes sources d'énergie pendant mes études. Je sais que tu ne pourras peut-être pas lire ou comprendre ce message mais je serai toujours là pour toi, je t'aime fort.

A ma petite sœur Dilan, merci de m'avoir supporté toutes ces années. Nos moments de complicité ont toujours été un réconfort pour moi. Je suis fière d'être ta grande sœur et te soutiendrai dans tous tes projets à venir.

A ma grande sœur Sévilay, je suis fière de ton parcours et espère que tu as trouvé ta voie. J'admire les efforts que tu as fournis ces dernières années et la confiance que tu as développée en toi-même.

A Farah, ta personnalité unique, ta joie de vivre, ton intelligence et ton énergie m'ont beaucoup apporté ces dernières années. Tu as toujours été une source d'inspiration pour moi. Cela fait maintenant 6 ans que nous sommes amies et j'espère que cela continuera ainsi.

A Célia, ma binôme de choc et confidente, je n'aurai pas rêvé mieux comme binôme. Merci de m'avoir aidé et soutenu pendant nos 3 années d'externats. Je suis fière de t'avoir rencontré et d'être ton amie.

A Magali, une de mes plus vieilles amies. Merci pour toutes ces années d'amitié et ce, malgré la distance qui nous sépare.

A Guillaume, mon binôme de MEOPA, merci pour ton soutien et ton humour. J'ai réellement apprécié travailler à tes côtés tous les jeudis matin. Je ne te connaissais pas avant la dernière année et tu as été une réelle surprise pour moi.

A Grace, merci pour ta motivation et ta bonne humeur. Nos délires les mardis matin ont été une bouffée d'air frais pour moi.

A Blanche et Elissa, notre binôme jumeau. Merci pour votre soutien et pour tous les bons moments que l'on a passé ensemble. Je suis vraiment heureuse de vous avoir rencontrés toutes les 2. Vos forces de caractère sont des traits que j'ai particulièrement apprécié et admiré.

A Shahir et Armen, la team burger, merci pour votre bonne humeur et pour tous les petits moments fun que l'on a pu passer ensemble. A quand le prochain burger ?

A Fabrice, Jerry, Kevin, Lauren, Jordan, Lise, Pauline, Achouak, Sarah, Mebarka, que ce soit au sein de la série A ou à l'hôpital, j'ai apprécié chaque instant passé avec vous et je suis heureuse d'avoir eu l'occasion de travailler à vos côtés et de vous côtoyer.

A Dai, mon fiancé et futur mari, merci d'avoir veillé sur moi, de m'avoir soutenu durant toutes ces années. Tu as beaucoup contribué à mon travail et je ne t'en remercierai jamais assez. Merci d'avoir confiance en moi et de m'aider à avancer chaque jour. Je t'aime.

Table des matières

INTRODUCTION	3
1 : LE MEOPA	5
1.1 UTILISATION DANS LE DOMAINE MEDICAL.....	5
1.1.1. <i>Indications et contre-indications</i>	5
1.1.2. <i>Propriétés pharmacocinétiques</i>	6
1.1.3. <i>Propriétés pharmacodynamiques</i>	8
1.1.4. <i>Mécanisme d'action</i>	9
1.2 EFFETS DU MEOPA :	10
1.2.1. <i>Effets sur l'organisme</i>	10
1.2.2. <i>Effets indésirables</i>	11
1.2.3 <i>Toxicité</i>	12
1.3 PHARMACOVIGILANCE.....	14
2 : MESUSAGES DU PROTOXYDE D'AZOTE	15
2.1. HISTORIQUE.....	15
2.2 MESUSAGES DU PROTOXYDE D'AZOTE	16
2.2.1. <i>Abus d'inhalants</i>	16
2.2.2. <i>L'abus de N2O</i>	17
2.2.3. <i>Législation</i>	23
2.2.4. <i>La nature addictive du protoxyde d'azote</i>	25
2.3. RISQUES LIES AU MESUSAGE	25
2.3.1 <i>Effets secondaires liés à un usage chronique</i>	25
2.3.2. <i>Accidents graves</i>	31
3 : ADDICTION AU MEOPA	34
3.1. ADDICTION	34
3.1.1. <i>Définition</i>	34
3.1.2. <i>Physiologie</i>	37
3.2 ADDICTION AU MEOPA CHEZ LES PATIENTS DREPANOCYTAIRES	39
3.2.1. <i>La drépanocytose</i>	39
3.2.2. <i>Addiction au MEOPA</i>	42
3.2.3. <i>Compte rendu des Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance</i>	43
3.2.4. <i>Étude en cours au Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Nantes : PHEDRE</i>	45
3.2.5. <i>Étude MEOPAEdent</i>	47

CONCLUSION.....	48
BIBLIOGRAPHIE	49
TABLE DES FIGURES.....	52

Introduction

Le MEOPA (mélange équimolaire oxygène-protoxyde d'azote) est un mélange gazeux incolore contenant 50 % d'oxygène et 50 % de protoxyde d'azote utilisé comme moyen de sédation agissant par inhalation. Il est anxiolytique et procure une analgésie de surface. Il fait partie des moyens de sédation consciente, c'est-à-dire que malgré l'administration de « sédatifs », l'état de conscience ainsi que les grandes fonctions vitales du patient sont maintenus. Le patient préserve ainsi des capacités de communication et des aptitudes à répondre aux ordres.

Découvert en 1772 par Joseph Priestley, utilisé en 1799 par Humphrey Davy pour atténuer des douleurs dentaires, c'est en 1868 que le protoxyde d'azote est associé à l'oxygène pour éviter l'asphyxie.¹² Ce n'est qu'en 1961 que le premier Mélange Equimolaire Oxygène - Protoxyde d'Azote est créé par Mike Tunstall sous le nom de MEOPA. En 1990, les gaz médicaux comme l'oxygène et le protoxyde d'azote obtiennent le statut de médicament et une autorisation temporaire d'utilisation est délivrée en 1996. L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) a été octroyée en 2001 pour le milieu hospitalier puis en 2009 hors de l'hôpital (cabinet médicaux et dentaires). Comme tout autre médicament, il est soumis à une prescription médicale et peut être utilisé uniquement par du personnel médical et paramédical formé.

Le MEOPA a prouvé son efficacité et possède aujourd'hui une multitude d'indications dans le milieu médical. Cette réussite est essentiellement liée à ses propriétés pharmacologiques particulièrement intéressantes, notamment sa rapidité et sa réversibilité d'action. De plus, il présente des propriétés anxiolytiques qui permettent la réduction de la peur, de l'inconfort et de l'anxiété ce qui s'avère être indispensable pour la prise en charge des patients enfants ou adultes, non coopérant, avec ou sans handicap.³

Lorsqu'il est utilisé occasionnellement, le MEOPA reste un excellent moyen de sédation et ne possède que peu d'effets indésirables. Cependant, dans certains cas, il est utilisé de façon répétée (notamment en milieu hospitalier) et dans ces situations la question de la dépendance peut se poser.

¹ Randhawa et Bodenham, « The increasing recreational use of nitrous oxide : history revisited ».

² Goerig et Schulte am Esch, « History of nitrous oxide with special reference to its early use in germany ».

³ Serrie et al., « Analgésie inhalatoire : expérience et soulagement des patients (étude séréna) ».

La dépendance constitue la dernière étape du processus d'addiction. Il s'agit de l'état pathologique le plus grave, après l'usage et l'abus.

Le mésusage est une utilisation hors indication et non conforme aux recommandations du résumé des caractéristiques du produit. Souvent l'usage dans ces conditions se fait de manière abusive.

L'addiction est une pathologie cérébrale définie par une dépendance à une substance ou à une activité, avec des conséquences délétères. Elle est caractérisée par l'envie compulsive de la drogue, la perte de contrôle de la consommation de la substance et la difficulté à se sevrer, associées à un état émotionnel négatif lors de privation de la substance (dysphorie, anxiété, irritabilité).⁴

Le protoxyde d'azote pur est une substance aux potentiels d'abus et de dépendance reconnus, il a été consommé à visée récréative pendant des années, depuis sa découverte à nos jours. Mais concernant le MEOPA qui contient 50 % de protoxyde d'azote, le risque de mésusage et d'addiction est-il réel ?

⁴ Koob et Volkow, « Neurocircuitry of addiction ».

1 : Le MEOPA

1.1 Utilisation dans le domaine médical

S'il est utilisé dans les domaines de l'alimentation, la recherche, la pharmacologie, l'électronique et l'aérospatiale, le protoxyde d'azote est très largement utilisé dans le domaine médical.

1.1.1. Indications et contre-indications ⁵

1.1.1.1. Les indications générales

Selon l'AMM de 2009, le MEOPA est indiqué dans :

- L'analgésie des actes courts et douloureux chez l'adulte ou l'enfant de plus de 1 mois : ponction lombaire, ponction veineuse, myélogramme, petites chirurgies, pose de perfusion, pose de sonde gastrique, endoscopie bronchique et digestive, fibroscopie, biopsie rénale, hépatique et musculaire, actes invasifs en neuropédiatrie, injection intra-articulaire, biopsie, en cardiologie (échographie trans-œsophagienne).
- L'analgésie lors de l'aide médicale d'urgence : En traumatologie (réduction de fractures simples), pansements de brûlure, sutures aux urgences.
- La sédation durant un acte dentaire
- En obstétrique dans l'attente d'une péridurale ou en cas de refus ou impossibilité à la réaliser.

1.1.1.2 Les indications en odontologie :

Le MEOPA est indiqué pour des actes de courte durée (c'est-à-dire moins d'une heure) chez des patients, enfants de plus de 1 mois ou adultes, présentant une anxiété modérée à sévère vis-à-vis des soins dentaires chirurgicaux ou non chirurgicaux, des patients mentalement déficients et/ou présentant des comportements interférant sur le bon déroulement des soins.

Cette indication s'étend aux très jeunes enfants et aux actes difficiles en Odontologie pour éviter l'apparition d'anxiété dentaire liée aux soins.

⁵ Veyckemans, Lebrun, et De Jaeger, « Le protoxyde d'azote pour les nuls ».

1.1.1.3 Les contre-indications :

Les contre-indications réelles du MEOPA sont liées à la grande diffusibilité du protoxyde d'azote qui pénètre dans les cavités aériennes plus rapidement que l'azote n'en sort augmentant ainsi le volume des cavités à parois distensibles et la pression interne des cavités rigides. De ce fait, le MEOPA est contre indiqué dans les cas suivants : traumatisme crânien non évalué, pneumothorax, hypertension intracrânienne, accident de plongée, distensions abdominales, bulles d'emphysème, embolie gazeuse, patients ayant subi une intervention chirurgicale oculaire avec utilisation de gaz ophtalmique (SF6, C3F8, C2F6).

Le MEOPA peut aussi être contre-indiqué chez l'enfant trop jeune, le patient non coopérant, le patient nécessitant une ventilation en oxygène pur, le patient présentant une obstruction des voies aériennes, une déficience non substituée en acide folique ou en vitamine B12 ou une anomalie neurologique d'apparition récente, lors de toute intervention nécessitant l'usage d'un bistouri électrique ou exposé à toute source de chaleur endo- ou péri-buccale, quand le port du masque est impossible (pour des raisons physiques, psychologiques ou allergiques).

1.1.2. Propriétés pharmacocinétiques

Par définition, la pharmacocinétique d'un principe actif correspond à son activité et son devenir au sein de l'organisme incluant les processus d'absorption, de distribution, de biotransformation et d'élimination.⁶

Ces processus dépendent de la solubilité et de la puissance de la substance. Lorsqu'une substance est très soluble, celle-ci aura tendance à diffuser immédiatement dans le sang et à être distribué dans l'ensemble de l'organisme. Il faudra alors une concentration importante et plus de temps pour avoir une efficacité.

Le protoxyde d'azote est très peu soluble dans le sang et les tissus (coefficient de solubilité de 0.47) ce qui est à l'origine de son efficacité et de son élimination rapide qui est de l'ordre de 3 à 5 minutes. Il présente une diffusibilité très importante (trente fois supérieure à celle de l'azote).

⁶ Clark et Brunick, *Handbook of nitrous oxide and oxygen sedation*.

Une fois inhalé, son absorption se fait très rapidement par voie pulmonaire puis il franchit la barrière alvéolo-capillaire et diffuse dans l'organisme. 100 mL de sang peuvent transporter 45 mL de protoxyde d'azote dissous dans le plasma.

L'absorption du protoxyde d'azote dépend de la concentration, du débit alvéolaire, du débit sanguin et de la perméabilité de la membrane alvéolo-capillaire. Le passage de la barrière se fait en l'espace de 2 à 3 minutes. De plus, en raison de sa grande capacité de diffusion et de sa faible solubilité, la concentration alvéolaire du protoxyde d'azote est quasi similaire à la concentration initialement inhalée. Une fois la barrière franchie, il est véhiculé sans être modifié dans le sang et sans association aux composés sanguins ni fixation aux protéines sériques, hémoglobine comprise. L'oxygène présent dans la molécule du protoxyde d'azote n'est pas disponible pour les tissus car il ne se dissocie pas.

Sa distribution se fait uniquement sous forme dissoute dans le sang et se fait très rapidement, en 2 à 3 minutes. Il est distribué dans tous les tissus mais en particulier dans les tissus richement vascularisés dont le cerveau, le cœur, les reins et les glandes endocrines. Par ailleurs, du fait de sa diffusibilité importante, le protoxyde d'azote pénètre plus vite et plus aisément dans les cavités aériennes closes que n'en sort l'azote. Par conséquent, il peut augmenter le volume des structures aux parois extensibles (intestin, bulles d'emphysème...) et la pression intra cavitaire des structures aux parois rigides (oreille interne, sinus non perméable, boîte crânienne.) ce qui peut contre-indiquer l'utilisation du gaz ou limiter la durée de son utilisation.

Concernant la phase d'élimination, le passage du protoxyde d'azote du sang vers l'alvéole est très rapide. Cette caractéristique peut être à l'origine d'une diminution de la concentration des autres gaz au sein de l'alvéole, notamment de l'oxygène ce qui peut entraîner une théorique hypoxie de diffusion. Ces phénomènes d'hypoxie ont été rapportés et décrits par Finck en 1955 après plusieurs heures d'inhalation pour des concentrations supérieures à 50 %.

Pour finir, le protoxyde d'azote ne subit aucune biotransformation et ne s'accumule pas dans l'organisme même en cas d'exposition prolongée.

Il est éliminé, sans être modifié, par voie pulmonaire. Seul 0,004 % du protoxyde d'azote inhalé est métabolisé au niveau du tractus gastro-intestinal.

1.1.3. Propriétés pharmacodynamiques ⁷

La pharmacodynamique correspond à l'étude des effets biochimiques et physiologiques d'un principe actif sur l'organisme ainsi que son mode d'action.

Le protoxyde d'azote présente plusieurs propriétés :

- **Une action analgésique**

Elle est dose-dépendante et se manifeste au bout de 30 secondes d'inhalation avec un pic en 3 à 5 minutes et à une concentration minimale de 10 %. Il est d'ailleurs dit qu'une fraction inspirée de 20 % serait équivalente à une dose de 15 mg de morphine sous-cutanée.⁸⁹

- **Des effets hémodynamiques :**

Au niveau cérébral, le protoxyde d'azote provoque :

- Une augmentation du débit sanguin, du métabolisme cérébral et de la pression intracrânienne
- Une vasodilatation cérébrale

- **Une modification de l'état de conscience :**

Le protoxyde d'azote permet l'obtention d'un état de sédation consciente modéré, d'euphorie ainsi qu'une amnésie. L'amnésie que l'on peut rencontrer chez certains patients serait liée au fait que le N₂O entraînerait une baisse de l'activité électrique de la formation réticulée du tronc cérébral par le biais des systèmes inhibiteurs supra-pontiques, incluant le Thalamus.¹⁰

Au niveau cortical, on peut constater une diminution de l'ensemble des perceptions : toucher, température, douleur, audition, olfaction.

En ce qui concerne les fonctions sous-corticales, ces dernières sont préservées. Elles incluent notamment les réflexes laryngés tels que les réflexes de toux et de protection des voies aériennes supérieures. Concernant le système nerveux central, le protoxyde d'azote provoque une dépression de ce dernier mais reste sans action au niveau des centres bulbaires.

Le protoxyde d'azote présent dans le MEOPA reste insuffisant pour avoir des effets significatifs sur les systèmes cardio-vasculaire, respiratoire, gastro-intestinal, rénal et hématopoïétique.

⁷ Clark et Brunick. *Handbook of nitrous oxide and oxygen sedation.*

⁸ Philippart et Roche, *Sédation par inhalation de meopa en chirurgie dentaire.*

⁹ Meunier, « Utilisation du mélange équimolaire oxygène protoxyde d'azote (meopa) en urologie : pourquoi, comment, pour qui ? »

¹⁰ Meunier.

1.1.4. Mécanisme d'action

Les mécanismes d'actions du protoxyde d'azote sont encore mal connus et demeurent complexes.

Ils pourraient impliquer différents sites : les récepteurs opioïdes, les voies médullaires inhibitrices descendantes, les récepteurs NMDA (N-Méthyl-D-Aspartate, récepteurs activés par le glutamate, essentiels pour la mémoire) et les récepteurs GABA.

L'action analgésique impliquerait les récepteurs morphiniques et serait liée au système opioïdérique ainsi qu'aux voies noradrénergiques descendantes.

La stimulation des récepteurs aux opiacés serait à l'origine d'un relargage de noradrénaline qui se fixerait alors sur les récepteurs alpha-2-adrénergiques de la corne postérieure de la moelle épinière.

En parallèle le protoxyde d'azote aurait aussi une action inhibitrice sur les récepteurs GABA des interneurons GABAergiques. Il aurait également un effet antagoniste non spécifique sur les récepteurs NMDA, se traduisant par une activité à la fois analgésique et euphorisante.

Il a été prouvé par des expérimentations réalisées sur des animaux que le N₂O induirait la libération de peptides opioïdes dans le tronc cérébral ce qui entraînerait l'activation des neurones noradrénergiques descendants et induirait alors une modulation du processus nociceptif dans la moelle épinière. Parmi ces peptides on peut retrouver la met-enképhaline chez le rat et le chien et la pro-opiomelano-cortin, précurseur de la beta-endorphine chez le rat.

En outre, de nombreuses autres études ont montré que l'effet antalgique induit par le N₂O est au moins partiellement bloqué par les antagonistes des récepteurs opiacés chez l'Homme, le rat et la souris.

D'autres expérimentations mettant en jeu la substance grise périaqueducule (PAG) ont permis de démontrer l'effet analgésique du protoxyde d'azote. En effet, la PAG est fortement impliquée dans la douleur. L'expérience a consisté en une ablation de la PAG lors de l'administration de N₂O ce qui aurait eu pour conséquence une diminution de l'effet du protoxyde d'azote. En accord avec cette découverte il a été démontré que la micro-injection bilatérale d'antagonistes des récepteurs opiacés dans le PAG bloquait l'effet analgésique du N₂O chez le rat.

Pris ensemble, ces résultats suggèrent que la libération de peptides opioïdes et l'activation ultérieure de récepteurs aux opiacés dans le tronc cérébral sous-tendent l'effet analgésique induit par le N₂O. On ne sait en revanche pas comment le N₂O provoque la libération de ces peptides.¹¹

¹¹ Maze et Fujinaga, « Pharmacology of nitrous oxide ».

1.2 Effets du MEOPA :

1.2.1. Effets sur l'organisme

➤ Anxiolyse :

Face à certaines situations complexes, les capacités de réaction des individus dépendent de plusieurs facteurs tels que l'âge (duquel découle la maturité), le sexe, les expériences médicales et dentaires vécues, la personnalité.

Le MEOPA s'avère être une thérapie de choix dans la gestion des peurs que peuvent ressentir certains patients en leur permettant de mieux vivre le moment ou du moins, avec beaucoup moins de difficultés.

➤ Analgésie :

Il a été prouvé qu'une concentration de 20 % de protoxyde d'azote pour 80 % d'oxygène, avait le même effet analgésiant que 15mg de Morphine.¹²

Ces effets peuvent varier d'un patient à l'autre, selon la biovariabilité interindividuelle, cependant l'efficacité analgésiante du protoxyde d'azote a été prouvée et reconnue.

Le MEOPA peut s'avérer très utile dans beaucoup de situations, entre autres :

- En dentisterie, avant de réaliser l'anesthésie locale qui constitue une infraction muqueuse douloureuse et souvent anxiogène.
- Lorsque les autres analgésiants sont contre-indiqués (pour raison allergique notamment).
- Afin « d'apaiser » la douleur ressentie par les patients se présentant au service d'urgence

Le MEOPA fournit alors un double avantage du fait de ses propriétés analgésiantes d'une part, et anxiolytiques d'autre part. Il est connu que la douleur peut être intensifiée lorsque le patient est anxieux par exemple, la vue d'une aiguille peut exagérer la réaction anxiogène.

➤ Amnésie :

¹² Clark et Brunick, *Handbook of nitrous oxide and oxygen sedation*.

Les propriétés amnésiantes du MEOPA font partie des effets désirables. Souvent, le patient ne se souvient pas de l'intensité de la douleur ressentie, de la durée du soin et de tout ce qui peut en découler. Le patient perd très souvent la notion du temps une fois l'effet du gaz estompé.¹³ En effet, cela permet d'éviter une situation de panique après l'arrêt du gaz, et donc des soins.

Les autres effets que l'on peut retrouver sont l'euphorie, des perceptions sensorielles modifiées, et des distorsions auditives, le détachement, une sensation de lourdeur.

1.2.2. Effets indésirables ¹⁴

L'inhalation de MEOPA, notamment pendant une séance de sédation consciente, peut provoquer des symptômes rapides et réversibles qui touchent, pour l'essentiel, le système nerveux central, l'oreille et le labyrinthe et l'appareil digestif.

On peut notamment retrouver des nausées, vomissements, douleurs abdominales, sudation, salivation, frissonnements, troubles du comportement, vertiges, toux, obstruction respiratoire mécanique, diminution des performances mentales et de la dextérité manuelle, endormissements, ou des paresthésies.

Lorsque la concentration de protoxyde d'azote utilisée est plus élevée (concentrations anesthésiantes dépassant les 50 % que l'on retrouve dans le MEOPA), des effets cardiodépresseurs et des troubles du rythme cardiaque ont pu être rapportés mais ces derniers restent tout de même assez rares.¹⁵

Il faut distinguer les effets indésirables survenant à un usage occasionnel et à une concentration équimolaire, des effets indésirables liés à un usage ou mésusage chronique du MEOPA ou protoxyde d'azote. Ces derniers seront décrits de façon détaillée dans la seconde partie.

¹³ Clark et Brunick. *Handbook of nitrous oxide and oxygen sedation*.

¹⁴ Philippart et Roche, *Sédation par inhalation de meopa en chirurgie dentaire*.

¹⁵ Campo, Jargot, et La Rocca, « Protoxyde d'azote, fiche toxicologique ».

1.2.3 Toxicité ¹⁶

1.2.3.1. Génotoxicité

Plusieurs études rapportent des effets génotoxiques du protoxyde d'azote. Dans ces études, des tests de génotoxicité utilisant des marqueurs d'anomalies cytogénétiques ont permis de montrer une augmentation du nombre d'échanges de chromatides sœurs (SCE), de micronoyaux et d'aberrations chromosomiques chez le personnel soignant exposé régulièrement aux gaz anesthésiques (dont le protoxyde d'azote).

Cependant, dans toutes ces études, les sujets étaient exposés à divers agents anesthésiques (certes le protoxyde d'azote en faisait partie mais il n'était pas le seul), ainsi qu'à d'autres substances voire même à des rayonnements ionisants.^{17 18}

Donc aucune étude ne permet d'affirmer réellement le rôle du protoxyde d'azote dans la survenue de ces effets génotoxiques.

1.2.3.2. Effets sur la reproduction :

➤ Fertilité :

Un allongement du délai de conception a pu être constaté chez les femmes exposées régulièrement au protoxyde d'azote durant leur exercice professionnel.

Cela a été rapporté dans une enquête rétrospective réalisée en 1987 par Roland et al., réalisée auprès de 7000 assistantes dentaires (de 18 à 39 ans), exposées au protoxyde d'azote avec ou sans système d'évacuation et sur des durées variables. Les résultats de cette étude ont permis de conclure qu'une exposition supérieure à 5 heures par semaine et sans système d'évacuation pouvait être associée à une diminution significative de la fertilité.¹⁹:

Cependant ces données n'ont pas été confirmées et l'interprétation des résultats est délicate en raison de biais :

¹⁶ Campo, Jargot, et La Rocca.

¹⁷ Lewińska et al., « Increased incidence of micronuclei assessed with the micronucleus assay and the fluorescence in situ hybridization (fish) technique in peripheral blood lymphocytes of nurses exposed to nitrous oxide ».

¹⁸ Hoerauf et al., « Genetic damage in operating room personnel exposed to isoflurane and nitrous oxide ».

¹⁹ Rowland et al., « Nitrous oxide and spontaneous abortion in female dental assistants ».

- Il n'y a pas eu de réelles mesures concernant l'exposition. Les résultats étaient basés sur les réponses à un questionnaire.
- Certains facteurs de risque essentiels, tel que la consommation d'alcool durant la grossesse, n'ont pas été pris en compte.

➤ Tératogénicité et développement :

La tératogénicité du protoxyde d'azote a été mise en évidence chez le rat pour des concentrations supérieures à 50 % et lorsque l'exposition se fait de façon continue pendant 24 heures (embryotoxicité, foetotoxicité et tératogénicité) mais cela n'est pas extrapolable chez l'Homme.²⁰

Par ailleurs le protoxyde d'azote pourrait être à l'origine d'avortements spontanés et d'anomalies congénitales. Plusieurs études se sont intéressées de plus près à ce phénomène :

→ Une méta-analyse réalisée à partir de 19 études épidémiologiques publiées entre 1984 et 1992 a permis de conclure à un risque relatif significativement augmenté d'avortement spontané chez les femmes exposées (médecins, infirmières, assistantes dentaires, vétérinaires, assistantes vétérinaires).²¹

→ En 2011 une étude s'est intéressée de plus près à la survenue d'anomalies congénitales chez 9433 infirmières exposées à des gaz anesthésiques entre 1990 et 2000. Parmi les 517 naissances de mères exposées au protoxyde d'azote au cours de leur premier trimestre de grossesse, 50 (soit 9,7 %) ont présenté des anomalies congénitales (anomalies de la peau, des tissus sous-cutanés, des phanères).²²

Il faut cependant insister sur le manque d'informations sur les gaz incriminés et sur les niveaux d'exposition dans la plupart des anciennes études qui ont été réalisées. La littérature à ce sujet reste très controversée et aucun lien direct entre l'exposition chronique au N₂O et les troubles de la reproduction n'a pu être établi. De plus, d'autres facteurs peuvent entrer en jeu, comme une co-exposition ou encore le stress.

Nous pouvons tout de même en conclure qu'une exposition occasionnelle et à des concentrations faibles (50 %, comme pour le MEOPA) n'engendre pas de risque majeur. Le MEOPA est tout à fait recommandable chez la femme enceinte, il est d'ailleurs très utilisé en salle de travail et lors de l'accouchement dans les services de gynécologie-obstétrique.

²⁰ Philippart et Roche, *Sédation par inhalation de meopa en chirurgie dentaire*.

²¹ Boivin, « Risk of spontaneous abortion in women occupationally exposed to anaesthetic gases : a meta-analysis ».

²² Teschke et al., « Exposure to anesthetic gases and congenital anomalies in offspring of female registered nurses ».

1.3 Pharmacovigilance

La pharmacovigilance est avant tout un principe de santé publique mais il constitue également une obligation réglementaire (Art. L5121-20 et R 5121-150 à R5121-180 du Code de Santé Publique).²³

D'après l'ANSM :

« La pharmacovigilance est la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effets indésirables résultant de leur utilisation, que ce risque soit potentiel ou avéré. »

La pharmacovigilance s'appuie sur une base réglementaire nationale et européenne : lois, décrets, directives, bonnes pratiques de pharmacovigilance publiées par arrêté.²⁴ »

Le système repose sur 2 échelons :

- un échelon national : l'ANSM
- un échelon régional : les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV)

Les autres acteurs sont :

- les professionnels de santé
- les patients ou associations de patients agréés
- les entreprises du médicament

Un effet indésirable est une réaction nocive et non voulue qui survient à des posologies normales. Lorsqu'un effet indésirable survient le patient doit en prévenir le médecin et lorsque cet effet est grave ou inattendu, il doit faire l'objet d'une déclaration au centre régional de pharmacovigilance de rattachement géographique (CRPV). C'est aussi le cas pour les interactions médicamenteuses qui peuvent modifier les effets du médicament ou son efficacité.

Le mésusage est une utilisation hors indication et non conforme aux recommandations du résumé des caractéristiques du produit. Souvent l'usage dans ces conditions se fait de manière abusive.

Tout cas grave d'abus ou de pharmacodépendance doit faire l'objet d'une déclaration auprès du centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et d'addictovigilance de rattachement géographique (CEIP-Addictovigilance ou CEIP-A).²⁵

Par ailleurs, un bilan d'addictovigilance des spécialités renfermant du MEOPA a été mené sur une période de 3 ans, d'Octobre 2013 à Août 2016. Ce dernier sera présenté plus en détail dans la troisième partie.

²³ Philippart et Roche, *Sédation par inhalation de meopa en chirurgie dentaire*.

²⁴ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, « Organisation de la pharmacovigilance nationale ».

²⁵ Philippart et Roche, *Sédation par inhalation de meopa en chirurgie dentaire*.

2 : MESUSAGES DU PROTOXYDE D'AZOTE

2.1. Historique²⁶

Le protoxyde d'azote a été utilisé à visée récréative depuis sa découverte au 18^e siècle à nos jours. Humphrey Davy et Dr Gardner Colton ont d'ailleurs beaucoup voyagé à cette époque pour vanter les effets euphorisants et exaltants du protoxyde d'azote.

En 1799, le chimiste Humphrey Davy a décrit les effets du protoxyde d'azote : euphorie, distorsion des sensations, de l'espace et du temps.

Quatre-vingts années plus tard (1882), le psychologue William James, a écrit sur son expérience personnelle avec le gaz.

Au même moment, le protoxyde d'azote est devenu une drogue récréative populaire, en particulier dans les théâtres, fêtes musicales et les carnivals (Figure 1). C'est d'ailleurs durant ces démonstrations que ses propriétés analgésiantes ont été remarquées et au 19^e siècle, son indication en anesthésie a été posée.

Figure 1 : Utilisation récréative de protoxyde d'azote en 1820 par le Docteur Syntax et sa femme



Source : Rowlandson, *Docteur Syntax and his wife making an experiment in pneumatics*, 1820.

²⁶ Jay, « Nitrous oxide : recreational use, regulation and harm reduction ».

L'usage récréatif est devenu très populaire dans les années 1960s, particulièrement aux États-Unis lors des « poolside drug parties » à Hollywood où des bouteilles de gaz dédiées à l'usage médical étaient détournées.

A cette époque l'usage récréatif était limité : pour des raisons de prix, de logistique mais également de risques d'asphyxie majoré. En effet, la respiration se faisant par un masque chirurgical, le danger de mort par asphyxie était majoré si l'inhalation n'était pas encadrée.

En 1974, une personnalité du nom d'Artie Ross est décédée à la suite de l'inhalation récréative de N₂O. Après cet évènement, la consommation à visée récréative du protoxyde d'azote a diminué. Aujourd'hui le protoxyde d'azote fait son retour et redevient un sujet d'actualité.

2.2 Méusages du protoxyde d'azote²⁷

En France les premiers méusages de protoxyde d'azote ont été rapportés au centre antipoison de Marseille en 1996. L'usage du gaz est apparu au cours des années 90 dans l'espace festif techno et est devenu très populaire jusqu'à atteindre son apogée au début des années 2000. Son usage était particulièrement présent dans les « free parties », « technivals » et soirées « trance ».²⁸

Cependant, l'abus de N₂O est un problème qui doit inquiéter la population car son usage chronique peut engendrer de sérieux problèmes de santé. L'attention portée doit être la même que celle portée à toute drogue reconnue.

2.2.1. Abus d'inhalants

Toute substance qui produit des effets euphorisants peut engendrer un potentiel d'abus, que cette dernière soit injectée, inhalée ou avalée. La voie d'administration intraveineuse est moins populaire qu'elle ne l'était auparavant. Les drogues consommées par voie orale, dont les « inhalants », sont de plus en plus populaires.²⁹

Les drogues inhalées, ou « inhalants » en anglais, sont des substances qui sont consommées exclusivement par inhalation et qui peuvent induire des réactions psychoactives.

²⁷ Clark et Brunick, *Handbook of nitrous oxide and oxygen sedation*.

²⁸ Arditti et Messina-Gourlot, « Déviation d'utilisation du protoxyde d'azote ».

²⁹ Potocka-Banas et al., « Death caused by addictive inhalation of nitrous oxide ».

Parmi les modes d'administration, on peut retrouver l'inhalation nasale (« sniffing », « snifer »), l'inhalation grâce à un contenant comme un sac, un ballon ou autre et l'utilisation de spray directement en contact avec la cavité buccale.

Les inhalants peuvent être classés en quatre catégories :

- Les solvants volatiles
- Les aérosols
- Les nitrites
- Les gaz, dont le N₂O qui est le plus consommé de tous.

Les solvants sont beaucoup plus consommés que les 3 autres familles d'inhalant.

Ce qui est à la fois surprenant mais surtout inquiétant, c'est que l'on retrouve une consommation et des abus de ces substances surtout chez les mineurs (enfants et adolescents). Une étude réalisée par l'institut national d'abus de drogue (« National Institute on Drug Abuse ») a révélé que 21.7 millions d'Américains âgés de 12 ans ou plus ont déjà consommé un inhalant au moins une fois dans leur vie.

Dans les années 90, les « inhalants » étaient classés en seconde place, après la marijuana, comme drogue la plus consommée par les adolescents.

La vente de ces substances dans le commerce de façon légale et peu chère facilite l'installation de ce phénomène d'abus et de dépendance. C'est d'ailleurs ces aspects-là qui séduisent la population, notamment les plus jeunes. Ils peuvent ainsi avoir les effets euphorisants recherchés pour un petit budget et sans être suspectés car la plupart de ces substances sont contenues dans des dispositifs de petite taille, discrets, faciles à cacher et non décelables.³⁰

2.2.2. L'abus de N₂O

2.2.2.1. L'abus de N₂O par les professionnels de santé

On peut également noter que les professionnels de santé ayant accès au N₂O sont également concernés par cet usage récréatif et abusif. Les professions médicales les plus concernées sont les anesthésistes, étudiants en psychiatrie, les médecins et les dentistes.

Cela a été le cas pour le Dr Alan Blanton qui a publié un article évoquant son expérience personnelle avec le protoxyde d'azote : « Nitrous Oxide abuse : Dentistry's unique addiction ». Il y raconte avoir été dépendant au protoxyde d'azote pendant treize ans.

³⁰ Randhawa et Bodenham, « The increasing recreational use of nitrous oxide : history revisited ».

Il insiste d'ailleurs sur le fait qu'à partir d'un moment, notre organisme devient tolérant, ce qui incite le consommateur à augmenter la concentration et donc peut avoir des conséquences graves.³¹

En 1977, une étude anonyme réalisée auprès des étudiants en médecine et en odontologie a également révélé que 20 % d'entre eux avouaient utiliser régulièrement du N₂O.

En 2003, un questionnaire réalisé dans l'université d'Auckland en New Zeland, a démontré que 12 % des étudiants en première année avaient déjà consommés du protoxyde d'azote et 3 % d'entre eux avaient une consommation régulière.³²

Les bouteilles qui sont normalement réservées à l'usage médical peuvent être détournées pour un usage récréatif (Figure 2). D'ailleurs, beaucoup d'agences ont signalé des vols. En effet, un rapport effectué à la demande de la direction générale de la santé a démontré qu'entre 1999 et 2007, un total de 62 vols d'obus ou bouteilles de protoxyde d'azote médical a pu être répertorié. Le recueil des données a été réalisé auprès des 13 centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) et du réseau des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP).³³

Figure 2 : Bouteille de MEOPA



Source : Philippart et Roche, *Sédation par inhalation de meopa en chirurgie dentaire*, 2013.

³¹ Blanton, « Nitrous oxide abuse : dentistry's unique addiction ».

³² Cousaert, Heylens, et Audenaert, « Laughing gas abuse is no joke. An overview of the implications for psychiatric practice ».

³³ Arditti et Messina-Gourlot, « Déviation d'utilisation du protoxyde d'azote ».

2.2.2.2. L'abus de N₂O par le public

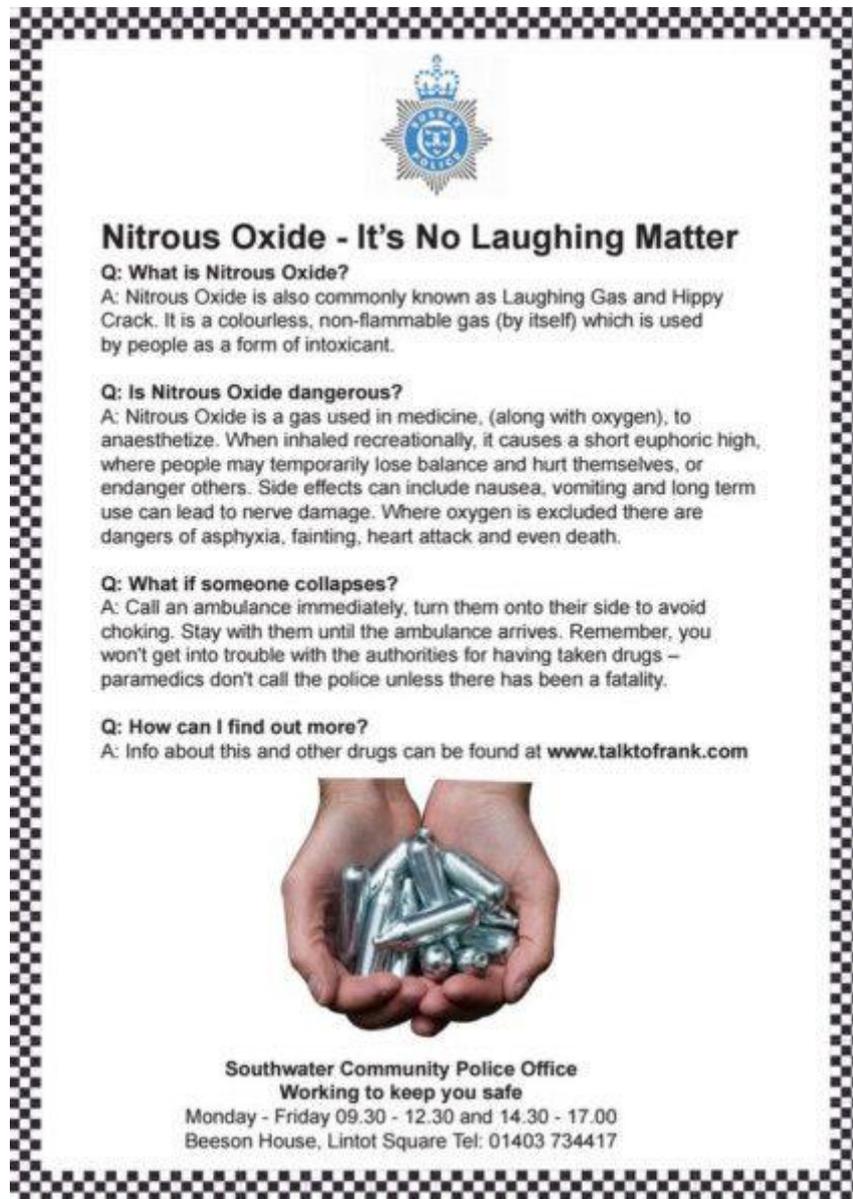
Aujourd'hui il est très facile via internet d'obtenir toutes les informations relatives aux nouvelles substances récréatives à la mode. Les jeunes décrivent leurs expériences personnelles avec ces substances ce qui peut facilement influencer les plus jeunes consommateurs.³⁴

On peut même trouver sur internet des conseils d'utilisation. Par exemple pour la consommation récréative de N₂O des vidéos tutorielles circulent sur des plateformes populaires comme Youtube.

L'utilisation de N₂O est très populaire dans les universités, lors des soirées ou des concerts. Des messages de prévention ou d'avertissement sur le protoxyde d'azote commencent à être mis en place pour informer le public des risques que cela engendre. (Figure 3)

³⁴ Potocka-Banas et al., « Death caused by addictive inhalation of nitrous oxide ».

Figure 3 : Poster d'avertissement sur le protoxyde d'azote réalisé par les autorités de Southwater, Angleterre.



Source : Southwater community police office's, « nitrous oxide awareness poster », 2015.

Une étude anonyme réalisée en 2013 par le Global Drug Survey (GDS) a démontré que le protoxyde d'azote est surtout très populaire dans les pays anglophones, en particulier l'Angleterre. Au total 80 000 personnes dans 150 pays différents ont été interrogées afin d'évaluer les tendances et les modes de consommation des différentes drogues (existantes ou émergentes).

Le GDS a réalisé grâce aux résultats de cette étude, un classement des 10 substances les plus consommées en Angleterre et dans les autres pays. Le protoxyde d'azote a été classé 8^{ème} pour l'Angleterre (Figure 4).³⁵

Figure 4 : Classement des 10 substances les plus consommées au Royaume Uni et dans le monde selon le GDS

UK respondents	Worldwide respondents
1. Alcohol	1. Alcohol
2. Tobacco	2. Tobacco
3. Cannabis	3. Cannabis
4. Ecstasy	4. Caffeinated energy drinks
5. Caffeinated energy drinks	5. Ecstasy
6. Cocaine	6. Shisha Tobacco
7. Electronic cigarettes	7. Cocaine
8. Nitrous oxide	8. Electronic cigarettes
9. Ketamine	9. Amphetamine
10. Codeine	10. Magic mushrooms

Source : Kaar et al., « Up : the rise of nitrous oxide abuse. An international survey of contemporary nitrous oxide use », 2016.

En France la prévalence augmente de plus en plus. Le phénomène touche particulièrement la métropole de Lille et émerge de plus en plus dans la capitale parisienne et dans l'est du pays.³⁶

Le N₂O est utilisé dans le domaine alimentaire en tant que gaz propulseur pour recharger les siphons pour la fabrication de la crème chantilly. Les « whippets » ou cartouches contiennent entre 4 et 5 litres de N₂O (Figure 5). Afin de pouvoir l'inhaler, il faut une cartouche, un ballon qui sert de contenant pour le gaz et un dispositif permettant de remplir ce dernier que les anglo-saxons appellent un « cracker ». La cartouche est placée dans le cracker et le ballon est attaché à l'une des extrémités du cracker. Par la suite, en vissant le cracker, la cartouche située à l'intérieur se perce et libère le gaz qui se déverse dans le ballon de baudruche (Figure 6).

³⁵ Kaar et al., « Up : the rise of nitrous oxide abuse. An international survey of contemporary nitrous oxide use ».

³⁶ Bernalicis, Corbière, et Mélenchon, Proposition de loi de M. Ugo Bernalicis visant à encadrer la vente de protoxyde d'azote et à renforcer les actions de prévention.

Figure 5 : Cartouches de protoxyde d'azote



Source: Van Amsterdam et al., « Recreational nitrous oxide use : prevalence and risks », 2015.

Figure 6 : Cartouche, cracker et ballon de baudruche



Source : Alcohol and drug foundation, « Nitrous oxide canister with paraphernalia », 2019.

On retrouve également le protoxyde d'azote dans l'industrie automobile. Il est utilisé comme agent de combustion et booster de moteur. Cependant, dans ce domaine il est mélangé au dioxyde de soufre et l'inhalation de ce mélange n'est pas appréciée car il provoque des céphalées, des vomissements, et des diarrhées.

Compte tenu des propriétés pharmacocinétiques du protoxyde d'azote, ce dernier ne peut que très rarement être décelé dans les tests urinaires. Cela peut s'avérer dangereux car certains conducteurs sous l'effet du protoxyde d'azote, même si les effets se dissipent rapidement, sont victimes d'accidents de voiture.³⁷

³⁷ The Guardian, « Driver jailed for crashing car while inhaling laughing gas ».

2.2.3. Législation

Le protoxyde d'azote n'est pas classé comme stupéfiant et d'après le ministère de l'industrie cela ne peut être envisagé car l'industrie en génère en grande quantité dans le cadre de la fabrication de produits chimiques et alimentaires.³⁸

De nos jours, il est très facile de s'en procurer via internet ou dans les commerces de proximité et supermarchés. La régulation de vente du protoxyde d'azote est quasi inexistante. Les vendeurs sont dans l'obligation de confirmer que leurs clients n'en feront pas de mésusage mais il n'y a pas de réel contrôle qui permette de s'en assurer.

En novembre 1999, une circulaire a été diffusée par la Chambre syndicale des gaz industriels et médicaux invitant ses adhérents à signaler aux autorités répressives, à l'inspection régionale de la pharmacie et à l'ANSM (anciennement AFSSAPS), tout vol de protoxyde d'azote.³⁹

Aujourd'hui la situation devient inquiétante car l'utilisation récréative de protoxyde d'azote est devenue un phénomène malheureusement répandu en France, surtout chez les jeunes. Il est donc important d'en restreindre la vente.

Une proposition de loi visant à encadrer la vente de protoxyde d'azote et à renforcer les actions de prévention (notamment chez les plus jeunes) a été faite en janvier 2019⁴⁰. Cette dernière est encore en cours de discussion.

Des associations comme la CGA (Compressed Gas Association) ont tenté d'informer le grand public des mésusages du N₂O et ses conséquences.⁴¹

Certains auteurs ont établi des « règles d'utilisation » pour limiter la survenue d'effets indésirables graves, en particulier l'asphyxie. (Figure 7)

³⁸ Arditti et Messina-Gourlot, « Déviation d'utilisation du protoxyde d'azote ».

³⁹ Arditti et Messina-Gourlot.

⁴⁰ Bernalicis, Corbière, et Mélenchon, Proposition de loi de M. Ugo Bernalicis visant à encadrer la vente de protoxyde d'azote et à renforcer les actions de prévention.

⁴¹ Arditti et Messina-Gourlot, « Déviation d'utilisation du protoxyde d'azote ».

Figure 7 : Conseils d'utilisation du protoxyde d'azote

Avoid mixing in nitrous when you are already high on other drugs especially alcohol
Try not to use more than 5 -10 balloons in a session
Make sure any space you are using in is well ventilated
Don't use near roads, canals or other bodies of water
Make sure you have your friends close by in case you pass out, fall over or hurt yourself – it is safer to use nitrous while seated
Leave several minutes between rounds of hits and give yourself breaks in between sessions to allow those vitamin stores to build back up (B12 is the key vitamin concerned with N2O use and is found in red meat, fish, cheese and soy products or vitamin supplements)
If you have persistent numbness or weakness in your fingers, hands or feet or you're having trouble typing or keeping your balance then contact your doctor immediately

Source: Kaar et al., « Up : the rise of nitrous oxide abuse. An international survey of contemporary nitrous oxide use », 2016.

Figure 8 : Conseils d'utilisation du protoxyde d'azote

Eviter de consommer du protoxyde d'azote si vous avez déjà consommé d'autres substances, en particulier de l'alcool.
Ne pas consommer plus de 5-10 ballons par session.
S'assurer que le lieu soit bien ventilé.
Ne pas consommer près des routes, des canaux ou autres plans d'eau.
S'assurer d'être accompagné d'un ami en cas de perte de conscience, chute ou blessure. Il est d'ailleurs recommandé d'être assis lors de la consommation de N2O.
Laisser s'écouler plusieurs minutes entre les inspirations et s'accorder des pauses entre les sessions pour permettre aux réserves de vitamines de se reconstituer. (La vitamine B12 est la plus concernée par l'utilisation du N2O. On en trouve dans la viande rouge, le poisson, le fromage, les produits à base de soja ou dans les suppléments de vitamines)
En cas d'engourdissements et de faiblesse persistante des doigts, des mains ou des pieds ou de difficultés à taper au clavier ou à maintenir l'équilibre, contacter immédiatement un médecin.

Source: Traduit et adapté par l'auteur d'après Kaar et al., « Up : the rise of nitrous oxide abuse. An international survey of contemporary nitrous oxide use », 2016.

Le protoxyde d'azote reste néanmoins légal et malgré les restrictions qui peuvent se mettre en place, il est toujours aisé de s'en approprier.

Concernant les spécialités renfermant du MEOPA, ces dernières sont inscrites sur la liste I des substances vénéneuses et suivent une partie de la réglementation des stupéfiants (stockage sécurisé, obligation de déclaration des vols).⁴²

2.2.4. La nature addictive du protoxyde d'azote

Les effets recherchés par les consommateurs sont les suivants : hallucinations, confusion, euphorie, plaisir, effets psychédéliques, dissociation.⁴³

Comparé aux autres drogues, l'abus de protoxyde d'azote reste faible. Il n'est d'ailleurs pas listé parmi les substances les plus consommées. Cette substance a été utilisée pendant plus de 150 ans sans qu'on ne mentionne d'abus significatif ou de gros problèmes d'addiction.

Il faut tout de même rester vigilant car il a été démontré que le N₂O stimulerait le système endogène opioïde de façon directe. Il serait considéré comme un agoniste partiel, ce qui le rend moins addictif que les agonistes complets comme la morphine.

Une théorie qui pourrait expliquer l'absence de grosse dépendance est celle de l'auto-tolérance. L'organisme deviendrait rapidement tolérant aux effets du N₂O. Or ce phénomène peut s'avérer dangereux car pour obtenir les effets recherchés, certains consommateurs devenus tolérants, peuvent tenter d'augmenter la concentration ou la durée d'exposition ce qui peut engendrer de graves problèmes physiques.

2.3. Risques liés au mésusage

2.3.1 Effets secondaires liés à un usage chronique

Bien que le protoxyde d'azote ait prouvé son innocuité dans le cadre de la sédation consciente, il est à noter que son usage chronique n'est pas sans effet. On peut parler d'exposition chronique à une substance quand celle-ci dépasse 3 mois et d'exposition aiguë quand elle est inférieure à 2 semaines.⁴⁴

⁴² Courne, « Comité technique des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance ».

⁴³ Kaar et al., « Up : the rise of nitrous oxide abuse. An international survey of contemporary nitrous oxide use ».

⁴⁴ Alt et al., « Severe myeloneuropathy from acute high-dose nitrous oxide (n2o) abuse ».

L'exposition chronique concerne particulièrement le personnel soignant et les praticiens qui l'utilisent régulièrement dans le cadre de leur pratique mais aussi de plus en plus les personnes qui en consomment régulièrement de manière récréative.

Des études ont montré que l'exposition chronique au protoxyde d'azote pouvait induire des altérations de la reproduction, des désordres hépatiques, neurologiques, rénaux, hématologiques et immunologiques. Cependant certains des effets décrits demeurent controversés et pour la plupart, les concentrations utilisées étaient nettement supérieures à 50 % de protoxyde d'azote.

Concernant le personnel soignant, l'origine de l'exposition chronique résulte la plupart du temps de « fuites » du gaz ⁴⁵:

- Masques et/ou connections défectueux
- Absence d'aspiration des gaz exhalés par le patient
- Ventilation inappropriée des locaux
- Masques mal ajustés
- Ventilation buccale du patient
- Systèmes anti-pollution inefficaces ou inexistant

Plusieurs études impliquant à la fois les patients et les professionnels de santé ont été menées. Les deux effets secondaires les plus rapportés sont les désordres neurologiques et hématologiques.

2.3.1.1. Désordres neurologiques

Il a été prouvé qu'un usage abusif de protoxyde d'azote pouvait être responsable de désordres neurologiques. Garakani et al. ont réalisé une revue systématique de la littérature en se basant sur les études de cas entre 1900 et 2016.⁴⁶ L'objectif de cet article était de regrouper tous les cas évoquant les conséquences neurologiques, psychiatriques et médicales liées à l'abus de protoxyde d'azote.

Les bases de données utilisées furent les suivantes : Pubmed, Web of Science, PsycINFO, CINAHL, EMBASE, Grey Litterature

Les études animales, les articles rédigés dans une autre langue que l'anglais et les cas n'impliquant pas directement le protoxyde d'azote ont été exclus.

Parmi les 91 cas retenus, 72 présentaient des troubles neurologiques dus à l'utilisation de protoxyde d'azote avec les mêmes signes et symptômes : des engourdissements des membres, des paresthésies,

⁴⁵ Philippart et Roche, *Sédation par inhalation de meopa en chirurgie dentaire*.

⁴⁶ Garakani et al., « Neurologic, psychiatric, and other medical manifestations of nitrous oxide abuse : a systematic review of the case literature ».

des difficultés à marcher, l'impuissance, des troubles de la libido et le signe de Lhermitte (sensation de décharge électrique parcourant le rachis et les jambes lors de la flexion de la colonne cervicale).⁴⁷

Les troubles neurologiques retrouvés étaient une myeloneuropathie (N=31), une dégénération subaigue combinée (N=17), une polyneuropathie ou neuropathie périphérique (N=15), une myelopathie (N=14).

Les informations concernant la thérapeutique proposée étaient disponibles pour 64 cas sur les 72 rapportés. La majorité a été soignée par administration de cyanocobalamine. Seuls 59 cas ont pu être suivis dans le temps et parmi eux, 10 ont pu être totalement guéris, 46 partiellement et pour 3 d'entre eux, une persistance des symptômes a pu être observée.⁴⁸

En effet, normalement à la suite de l'arrêt de l'exposition au gaz, les fonctions neurologiques reviennent peu à peu à la normale mais dans certains cas, la récupération est incomplète et peut laisser des séquelles.

⁴⁷ Clark et Brunick, *Handbook of nitrous oxide and oxygen sedation*.

⁴⁸ Garakani et al., « Neurologic, psychiatric, and other medical manifestations of nitrous oxide abuse : a systematic review of the case literature ».

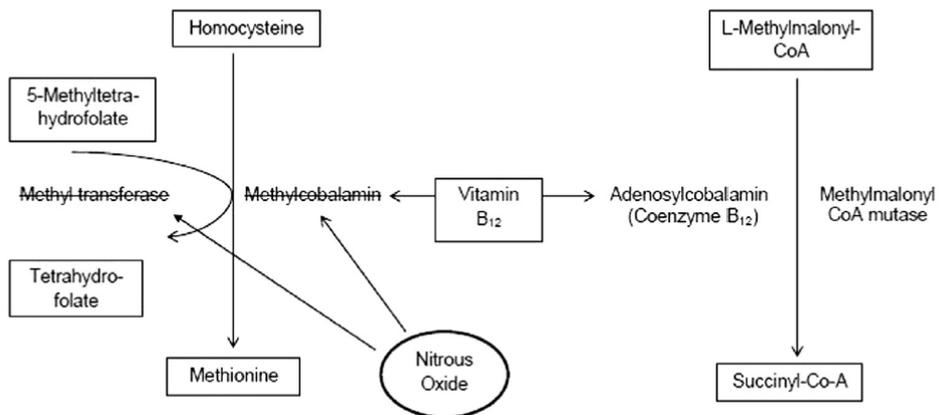
2.3.1.2 Effet du N₂O sur la vitamine B12

La polyneuropathie ou neuropathie périphérique se caractérise par une perte de perception sensorielle qui se manifeste dans un premier temps au niveau des extrémités (perte de dextérité des mains et pieds, démarche ralentie) pouvant aller jusqu'à une paralysie aigue des membres inférieurs et une psychose.

La cause de la pathologie est la démyélinisation des gaines nerveuses qui est induite à cause de la perturbation du métabolisme de la vitamine B12 (Figure 9).

Figure 9 : Effet du protoxyde d'azote sur le métabolisme de la vitamine B12

FIGURE. Effect of Nitrous Oxide on Vitamin B₁₂ (Cobalamin) Activity.



Source: Garakani et al., « Psychosis and low cyanocobalamin in a patient abusing nitrous oxide and cannabis », 2014.

En effet, il a été montré que le protoxyde d'azote oxyde l'ion cobalt de la cobalamine (vitamine B12) ce qui la rendrait inactive.

L'inactivation de la cobalamine a donc un effet sur la myélinisation (à cause de l'accumulation d'acide méthylmalmonique due à l'inactivation de la vitamine B12 qui empêche la conversion du méthylmalmonyl CoA en succinyl CoA et donc provoque l'accumulation de méthylmalmonique) mais également sur la synthèse d'ADN car la vitamine B12 est un cofacteur essentiel de la méthionine synthétase. La méthionine synthétase est indispensable pour la synthèse d'ADN car elle est responsable d'une série de réactions de Trans méthylation qui permettent la synthèse de méthionine et de tétrahydrofolate (par conversion du 5-méthyltétrahydrofolate en tétrahydrofolate). Le

tétrahydrofolate est le précurseur de la thymidine monophosphate qui est une molécule essentielle à la synthèse d'ADN.^{49 50}

L'inactivation de la vitamine B12 est majorée lors de l'utilisation du gaz dans un environnement peu ventilé et chez les individus déficients en vitamine B12.⁵¹

Concernant les patients sous MEOPA, ou d'une manière générale sous sédation consciente N₂O/O₂, les effets de l'inactivation de la méthionine synthétase sont temporaires et non significatifs.

Après l'arrêt de l'exposition au gaz, la récupération se fait lentement, c'est d'ailleurs pour cette raison qu'il est essentiel d'espacer les séances de 15 jours entre 2 administrations sans dépasser 60 minutes à chaque fois.⁵² Il faut tout de même rester vigilant avec les femmes enceintes, car le besoin en acide folique est majoré durant le premier trimestre il est donc préférable de reporter la sédation aux trimestres suivants. Afin d'éviter tout risque, notamment chez les patientes enceintes ou les patients déficitaires, il a été suggéré de prendre des compléments en vitamine B12 avant toute inhalation de protoxyde d'azote, mais cela reste à discuter.⁵³

De manière générale, les symptômes ne deviennent décelables cliniquement qu'en cas d'exposition prolongée. Cependant, des désordres neurologiques peuvent survenir à la suite d'une exposition aigue à forte concentration. Cela a été le cas pour un jeune homme de 24 ans qui a fait l'objet d'une étude de cas par Alt et al. en 2011.⁵⁴ Le jeune homme s'est présenté aux urgences pour des engourdissements et picotements au niveau des mains et des pieds depuis 2 semaines. D'après le patient, les symptômes se sont aggravés au fur et à mesure au point d'éprouver des difficultés à marcher et à écrire. Il a également rapporté avoir des troubles de la mémoire.

L'entretien clinique a révélé que le patient consommait occasionnellement du protoxyde d'azote à visée récréative et que sa consommation s'est intensifiée les 2 dernières semaines (jusqu'à 240 cartouches par jour).

Les analyses sanguines ont dévoilé un taux en vitamine B12 normal mais tout de même diminué, une augmentation accrue du taux d'acide méthyl malonique et d'homocystéine (précurseur de la méthionine). Le diagnostic parut évident pour les médecins : une toxicité liée au protoxyde d'azote.

Il s'est avéré qu'il s'agissait d'une myéloneuropathie résultant d'une exposition aigue à forte concentration en protoxyde d'azote.

⁴⁹ Blanton, « Nitrous oxide abuse : dentistry's unique addiction ».

⁵⁰ Van Amsterdam, Nabben, et Van den Brink, « Recreational nitrous oxide use : prevalence and risks ».

⁵¹ Randhawa et Bodenham, « The increasing recreational use of nitrous oxide : history revisited ».

⁵² Philippart et Roche, *Sédation par inhalation de meopa en chirurgie dentaire*.

⁵³ Clark et Brunick, *Handbook of nitrous oxide and oxygen sedation*.

⁵⁴ Alt et al., « Severe myeloneuropathy from acute high-dose nitrous oxide (n₂o) abuse ».

Le traitement a consisté en l'injection de vitamine B12 (1000 microgrammes en intra-musculaire) par jour, pendant 3 jours. Après être sorti de l'hôpital, son suivi n'a pas pu être assuré. Cette étude suggère donc qu'il y aurait également un effet dose-dépendant.

2.3.1.3 Désordres hématologiques⁵⁵

La vitamine B12 est une molécule importante pour la synthèse d'ADN (comme vu précédemment) et par conséquent, pour la prolifération des cellules sanguines initialement synthétisées dans la moelle osseuse.

En cas d'exposition chronique, la prolifération cellulaire étant perturbée, l'organisme puise dans les réserves cellulaires de la moelle osseuse et si l'exposition n'est toujours pas interrompue à ce stade, cela peut entraîner des changements hématopoïétiques par déficit cellulaire (anémie mégaloblastique, leucopénie, thrombocytopénie)

Il reste néanmoins difficile de déterminer la durée d'exposition nécessaire pour engendrer des désordres hématologiques du fait de la présence du pool cellulaire dans la moelle osseuse, qui peut être utilisé par l'organisme pendant plusieurs jours.⁵⁶

2.3.1.4 Autres conséquences médicales rapportées

Outre les incidents hématopoïétiques et neurologiques, il a été également montré que le protoxyde d'azote inhalé de façon chronique pouvait provoquer des engelures. En effet, la température du N₂O contenu dans les cartouches qui sont utilisées pour l'usage récréatif tourne autour de -55°C.

Certains consommateurs inhalent le gaz directement depuis la cartouche. Cette méthode de consommation provoque les engelures. De plus, la pression délivrée par ces mêmes cartouches peut avoir des conséquences encore plus graves pour la santé, notamment en provoquant un pneumothorax ou un pneumomédiastin.^{57 58}

La revue des cas de la littérature réalisée par Garakani et al. a également rapporté des cas d'emphysème (3 cas sur 91), de pneumomédiastin et d'engelures buccales (2 cas sur 91).⁵⁹

⁵⁵ Blanton, « Nitrous oxide abuse : dentistry's unique addiction ».

⁵⁶ Philippart et Roche, *Sédation par inhalation de meopa en chirurgie dentaire*.

⁵⁷ Clark et Brunick, *Handbook of nitrous oxide and oxygen sedation*.

⁵⁸ Randhawa et Bodenham, « The increasing recreational use of nitrous oxide : history revisited ».

⁵⁹ Garakani et al., « Neurologic, psychiatric, and other medical manifestations of nitrous oxide abuse : a systematic review of the case literature ».

2.3.2. Accidents graves

Comme nous l'avons évoqué précédemment, l'usage abusif de protoxyde d'azote n'est pas sans risque pour la santé mais cela peut aller encore plus loin lorsqu'il est consommé de manière abusive et inappropriée, c'est-à-dire, en association avec d'autres substances ou encore lorsqu'il est inhalé sans encadrement et avec des dispositifs inadaptés.

Des cas de psychoses, d'hallucinations et de décès par asphyxie ont été rapportés.

- Psychoses et hallucinations

Plusieurs études de cas ont mis en avant les désordres psychologiques liés à une surconsommation de protoxyde d'azote.

La plus importante est celle de Garakani et al qui évoquait les conséquences neurologiques et psychiatriques liées à l'abus de protoxyde d'azote. Cette étude a rapporté sur le plan psychiatrique, une altération de l'état générale, des désordres mentaux, des hallucinations, de la paranoïa, des confusions et des agitations. Ces signes psychiatriques étaient souvent associés à des signes neurologiques.

Les patients présentant ce genre de symptômes peuvent avoir un comportement violent et présenter d'importants troubles de la personnalité.

Les signes qui peuvent alerter sont un état de confusion, une dépression, une agitation, de la fatigue, un affaiblissement, des troubles de la mémoire.

Les désordres neurologiques souvent associés sont un tonus spastique, des réflexes accrus, une diminution de la sensibilité aux vibrations et de la proprioception, une baisse des fonctions intellectuelles, une démence globale ou amnésie, une paralysie, une neuropathie optique.

Dans tous les cas rapportés par l'étude ou ceux de la littérature, les désordres neurologiques et psychiatriques décrits étaient tout le temps associé à une concentration diminuée en vitamine B12. Or le lien entre la baisse de la vitamine B12 et les désordres psychiatriques reste une hypothèse à développer.

Outre la cause théorique de la baisse du taux en vitamine B12, les hallucinations pourraient aussi être liées au fait que le protoxyde d'azote soit un antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA.⁶⁰

⁶⁰ Cousaert, Heylens, et Audenaert, « Laughing gas abuse is no joke. An overview of the implications for psychiatric practice ».

Enfin, en association avec d'autres substances (cannabis...), les effets peuvent être encore plus marqués. Un cas de psychose importante liée à un usage concomitant de protoxyde d'azote et de cannabis a été décrit en 2013 par Garakani et al.⁶¹

Les examens médicaux ont montré une faible concentration en vitamine B12, un test urinaire positif au cannabis et rien de notable au niveau physique et neurologique.

Une fois le traitement administré, le patient a été suivi psychologiquement et a pu rentrer 12 jours après à son domicile. Il n'y a rien de sûr mais la psychose a sûrement été induite par le N₂O étant donné les autres cas similaires décrits dans la littérature.

- Décès par asphyxie

Les décès liés à l'usage récréatif du protoxyde d'azote sont en réalité des décès accidentels. Au total, entre 1971 et 2009, 52 décès ont été attribués à l'usage non médical du protoxyde d'azote.⁶²

L'asphyxie est provoquée par l'hypoxie. L'hypoxie, dans le cadre du mésusage du protoxyde d'azote, survient lorsque la technique d'inhalation est inappropriée.

L'utilisation du ballon pour la consommation récréative de protoxyde d'azote reste le moyen le plus « sécurisé » car si l'individu manque d'oxygène durant l'inhalation, cela le déstabilisera et fera automatiquement tomber le ballon ce qui lui permettra de respirer à nouveau l'air ambiant, et donc l'oxygène.

Cependant les effets du protoxyde d'azote se dissipent très rapidement lorsqu'il est consommé via un ballon ce qui peut pousser certains consommateurs à explorer d'autres techniques plus dangereuses pour tenter de prolonger les effets en augmentant la concentration et la durée de l'inhalation :

- L'utilisation d'un sac plastique : en effet, la personne met un sac plastique sur sa tête, le resserre pour que cela soit suffisamment étanche et injecte le gaz directement à l'intérieur afin de l'inhaler pur.
- L'inhalation dans une voiture

Le ratio N₂O/O₂ augmente rapidement ce qui peut conduire à des dommages cérébraux irréversibles voir à un décès par asphyxie.

En 1992, Wagner et al. ont expérimenté cette même situation en remplissant un sac plastique de protoxyde d'azote provenant d'une cartouche et ont évalué la concentration d'oxygène résiduelle dans le temps.

⁶¹ Garakani et al., « Psychosis and low cyanocobalamin in a patient abusing nitrous oxide and cannabis ».

⁶² Kaar et al., « Up : the rise of nitrous oxide abuse. An international survey of contemporary nitrous oxide use ».

Ils ont pu ainsi constater qu'au bout de 10 secondes, la concentration d'oxygène était déjà passée de 21 % à 13 % et qu'en l'espace d'une minute, cette dernière tombait à 10 %, ce qui est déjà très insuffisant pour l'Homme. ⁶³

La concentration maximale pour un usage sécurisé du protoxyde d'azote est de 70 % en association avec 30 % d'oxygène. Une fois ce seuil passé, le protoxyde d'azote induit une détresse respiratoire qui peut aller jusqu'à l'hypoxie, le coma ou la mort. ^{64 65}

D'autres facteurs comme la qualité du gaz peuvent également entrer en jeu, même si l'hypoxie est certes la cause principale des décès liés au protoxyde d'azote. En effet, le processus de fabrication du protoxyde d'azote implique des procédés de nettoyage rigoureux permettant d'éliminer toutes les impuretés. La fabrication non réglementée du gaz pour l'usage récréatif est moins contrôlée et il peut en résulter un gaz impur nocif. En Angleterre, un jeune de 17 ans a souffert d'une attaque cardiaque et d'importants dommages cérébraux à la suite de l'inhalation récréative de protoxyde d'azote lors d'une soirée entre amis. Il est resté un mois dans le coma avant de décéder. Par la suite, une analyse du gaz contenu dans les cartouches utilisées ce soir-là, a mis en évidence la présence d'autres gaz, dont le butane. ⁶⁶

Outre les cas décrits dans la littérature, on peut retrouver des articles de presse plus récents évoquant le décès de jeunes adultes. Par exemple, en 2015, un jeune étudiant de 22 ans a été retrouvé mort à son domicile après avoir consommé pas loin de 200 cartouches de protoxyde d'azote. ⁶⁷

Pour le protoxyde d'azote le risque de dépendance est réel et la propagation de cette « mode » de consommation est un vrai problème de santé publique.

Concernant le MEOPA, la littérature est floue et quasi-inexistante mais malgré la faible concentration en protoxyde d'azote contenue dans ce gaz, nous pouvons tout de même nous poser la question : y a-t-il un risque de dépendance au MEOPA ?

⁶³ Randhawa et Bodenham, « The increasing recreational use of nitrous oxide : history revisited ».

⁶⁴ Potocka-Banas et al., « Death caused by addictive inhalation of nitrous oxide ».

⁶⁵ Bäckström, Johansson, et Eriksson, « Death from nitrous oxide ».

⁶⁶ Barrett, « Laughing gas is party drug of choice for young people ».

⁶⁷ Tonkin, « Student, 22, killed by hippy crack had 200 empty canisters at his home ».

3 : ADDICTION AU MEOPA

3.1. Addiction

3.1.1. Définition

Selon l'INSERM, les addictions sont des pathologies cérébrales définies par une dépendance à une substance ou à une activité, avec des conséquences délétères.⁶⁸

Elles sont caractérisées par l'envie compulsive de la drogue, la perte de contrôle de la consommation de la substance et la difficulté à se sevrer, associées à un état émotionnel négatif lors de privation de la substance (dysphorie, anxiété, irritabilité)⁶⁹ :

Les addictions concernent :

- Les substances licites (tabac alcool, somnifères, antidépresseurs, tranquillisants...)
- Les substances illicites (héroïne, cocaïne, cannabis, ecstasy, LSD, amphétamines, produits dopants...)
- Les addictions comportementales (jeu pathologique, addiction au sport, achats compulsifs, troubles addictifs alimentaires, cyberdépendance, addiction au travail, addictions sexuelles...)

Le terme addiction s'est installé doucement en France dans les années 80 et c'est à la fin du XXème siècle, sous l'impulsion de Mme Nicole Maestracci (magistrate française, membre du Conseil constitutionnel) que les addictions sans substance, dites addictions comportementales, ont été incluses.

Les addictions les plus répandues concernent les drogues licites, plus particulièrement le tabac et l'alcool. Ce sont aussi les plus « meurtrières ». En effet, en France le tabac est responsable de 75 000 morts par an et l'alcool, de 50 000⁷⁰.

⁶⁸ Institut national de la santé et de la recherche médicale, « Addictions ».

⁶⁹ Koob et Volkow, « Neurocircuitry of addiction ».

⁷⁰ Lowenstein, « Sos addictions ».

3.1.1.1 Les critères de diagnostic

Le diagnostic de l'addiction repose sur des critères qui ont été définis par des instances internationales de santé mentale (Figure 10). Ils sont répertoriés dans un manuel intitulé DSM pour « statistical manual of mental disorders ». La dernière édition, la plus récente, date de 2013 : DSM-V.

On distingue 3 niveaux d'addiction : faible (présence de 2 à 3 critères), modérée (présence de 4 à 5 critères), sévère (présence de 6 critères ou plus)

Figure 10 : Les 11 Critères diagnostics du DSM-V

L'addiction à une substance est un mode d'utilisation inadapté d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance, cliniquement significative, caractérisé par la présence de deux (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de douze mois :	Non	Oui
1 - La substance est souvent prise en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu		
2 - Il existe un désir persistant ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation de cette substance		
3 - Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir la substance, utiliser la substance ou récupérer de ses effets		
4 - Il existe un craving ou une envie intense de consommer la substance		
5 - L'utilisation répétée de la substance conduit à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison		
6 - Il existe une utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets de la substance		
7 - Des activités sociales, occupationnelles ou récréatives importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation de la substance		
8 - Il existe une utilisation répétée de la substance dans des situations où cela peut être physiquement dangereux		
9 - L'utilisation de la substance est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par cette substance		
10 - Il existe une tolérance, définie par l'un des symptômes suivants : - besoin de quantités notablement plus fortes de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré - effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité de la substance		
11 - Il existe un sevrage, caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes : - syndrome de sevrage caractérisé à la substance - la substance (ou une substance proche) est prise pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.		

Source : Critères DSM-5 traduit et adapté par Addictauevergne d'après american psychiatric association.

Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 2013.

3.1.1.2 Les étapes du processus d'addiction

Le processus d'addiction se déroule en réalité en 3 étapes⁷¹ :

- L'usage :

Il s'agit d'une phase non pathologique durant laquelle l'individu consomme la substance de façon récréative. L'usage fait découvrir à notre cerveau des fonctions positives initiales : effet dynamisant, euphorie, modifications sensorielles...

Cela est permis grâce à une région particulière du cerveau : le circuit de la récompense.

Une fois les fonctions positives liées à la consommation de la substance enregistrées, l'individu est souvent tenté de réitérer l'expérience et c'est au fil des répétitions que l'abus s'installe.

- L'abus :

L'abus constitue la première phase pathologique. Elle est la résultante d'un usage intensif et en augmentation (en termes de fréquence de consommation et de quantité de drogue consommée).

Au cours de cette étape l'individu consomme beaucoup mais son comportement reste organisé. De plus, il reste bien intégré dans la société.

Le passage de l'étape d'abus à la dépendance n'est pas systématique.

- La dépendance

La dépendance constitue la dernière étape du processus d'addiction. Il s'agit de l'état pathologique le plus grave.

L'individu perd complètement le contrôle de sa consommation et en devient largement dépendant. La drogue prend alors une très grande place dans la vie de l'individu jusqu'à devenir l'activité principale de ce dernier. Cette étape est très souvent accompagnée de la dégradation de la vie sociale du consommateur.

La substance qui était initialement consommée par plaisir devient alors un besoin. Cela est dû à des modifications cérébrales fonctionnelles et structurelles de plusieurs neuro-circuits, dont ceux de la récompense et ceux impliqués dans la gestion des émotions, de l'humeur, de la motivation et des apprentissages.

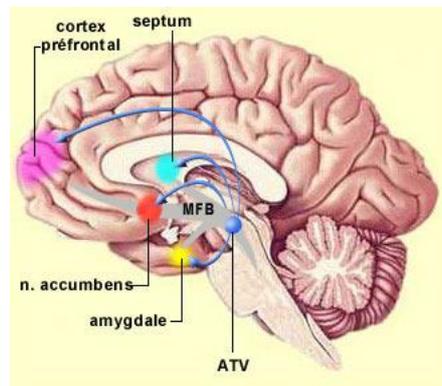
⁷¹ AddictAide, « Comprendre les mécanismes neurobiologiques ».

3.1.2. Physiologie

La stimulation cérébrale implique de nombreux circuits neuronaux, mais le plus sensible, communément appelé « circuit de la récompense » ou « reward system », est distribué le long du faisceau médian télencéphalique et comprend les structures suivantes : aire tegmentale ventrale (ATV), amygdale, noyau accumbens, septum et cortex préfrontal. (Figure 11)

Il existe plus particulièrement une zone appelée système mésolimbique qui joue un rôle essentiel dans le développement de l'addiction. Cette zone comprend les neurones dopaminergiques qui relient l'aire tegmentale ventrale (ATV) à des régions du système limbique, y compris le noyau accumbens.⁷²

Figure 11 : Les différentes structures du circuit de la récompense



Source : Castel, « système de récompense », 2009.

Le circuit de la récompense existe chez tous les mammifères et est indispensable à notre survie. En effet, il a pour fonction de favoriser les actions nécessaires à notre survie telles que : boire, manger, se reproduire... L'accomplissement de ces actions nous procure des sensations plaisantes qui sont mise en mémoire par notre cerveau qui va nous inciter à les répéter : c'est ce que l'on appelle le « reinforcing effect ».

La récompense est en fait la résultante de 3 phases⁷³ :

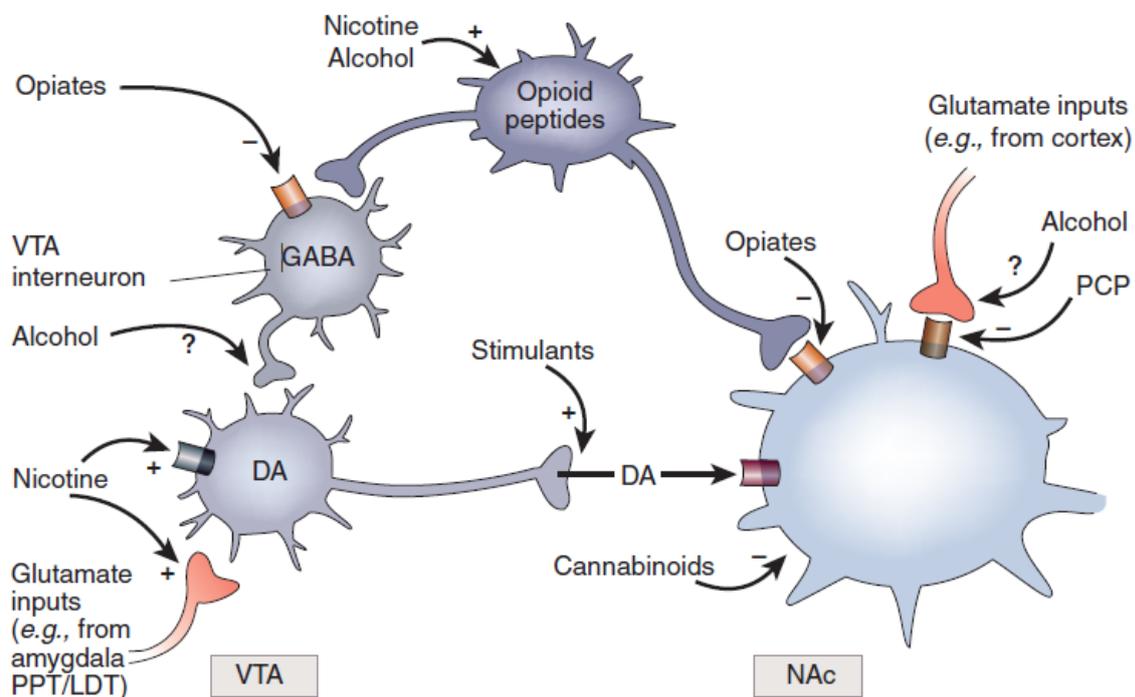
- Le « wanting » ou désir, appel du produit : il s'agit du désir suscité par un stimulus (exemple : la sensation de faim).
- L'anticipation qui correspond à la phase de prédiction de la réalisation de l'action.
- Le « liking » ou la satisfaction de l'action accomplie.

⁷² Nestler, « Is there a common molecular pathway for addiction ? »

⁷³ Maad digital, « L'addiction expliquée par les neurosciences. »

Le messager de ce circuit est la dopamine. En effet, la stimulation de l'aire tegmentale ventrale (ATV) induit une libération de dopamine dans le noyau accumbens. Une fois l'action réalisée, la dopamine continue d'être libérée mais le plaisir et la sensation de bien-être est surtout due à la libération d'endorphines. Bien que la dopamine soit le principal messager, il existe d'autres facteurs impliqués dans la récompense tels que : la noradrénaline et les systèmes non-dopaminergiques du faisceau médian du télencéphale⁷⁴. L'exposition à une substance à potentiel d'abus entraîne un relargage accru de dopamine (DA) dans le noyau accumbens (NAc). Il existe de multiples diversités de drogues et malgré des mécanismes d'action différents, toutes finissent par activer la transmission dopaminergique dans le noyau accumbens que ce soit de manière directe ou indirecte.⁷⁵ (Figure 12)

Figure 12 : Schéma simplifié des mécanismes d'action des différentes substances à potentiel d'abus sur le système mésolimbique



Source: Nestler, « Is there a common molecular pathway for addiction ? », 2005.

⁷⁴ Koob et Volkow, « Neurocircuitry of addiction ».

⁷⁵ Nestler, « Is there a common molecular pathway for addiction ? »

Comme on peut le constater sur le schéma ci-dessus, certaines substances (exemple : nicotine) et stimulants induisent une libération directe de dopamine dans le noyau accumbens en activant directement les neurones dopaminergiques.

D'autres substances, comme les opiacés, induisent le même effet de manière indirecte en inhibant les récepteurs GABA des interneurons GABAergiques de l'aire tegmentale ventrale ce qui entraîne une désinhibition des neurones dopaminergiques et se traduit par la libération accrue de dopamine dans le noyau accumbens.⁷⁶

Concernant le protoxyde d'azote, très peu d'études évoquent le sujet mais il a été démontré dans des études in vivo que l'inhalation du gaz entraîne une inhibition des récepteurs GABA des interneurons GABAergiques (cf : partie 1.1.6. Mécanisme d'action) et cela suggère donc qu'il agirait comme un opiacé en activant indirectement la libération accrue de dopamine dans le noyau accumbens.

Dans leur étude en 2006, Sakamoto et al ont permis de prouver que l'exposition au protoxyde d'azote entraînait une augmentation du taux de dopamine dans le noyau accumbens chez le rat.⁷⁷

En parallèle, le protoxyde d'azote aurait aussi un effet sur les récepteurs morphiniques et entraînerait la libération de peptides opioïdes, tel que la Beta-endorphine, qui, en tant qu'endorphines, sont également impliquées dans le processus d'addiction.

Tous ces éléments pris ensemble suggèrent que le protoxyde d'azote est une substance à potentiel d'abus non négligeable.

3.2 Addiction au MEOPA chez les patients drépanocytaires

3.2.1. La drépanocytose

3.2.1.1. Physiopathologie^{78 79}

La drépanocytose est une maladie génétique héréditaire de l'hémoglobine transmise sur le mode autosomique récessif. Elle est liée à la mutation du 6^{ème} codon de la chaîne Béta de l'hémoglobine par remplacement de l'acide glutamique par la valine. Cette mutation est à l'origine de la synthèse d'une hémoglobine modifiée appelée hémoglobine S ou HbS.

⁷⁶ Nestler.

⁷⁷ Sakamoto et al., « The differential effects of nitrous oxide and xenon on extracellular dopamine levels in the rat nucleus accumbens : a microdialysis study ».

⁷⁸ Haute autorité de santé, « Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent ».

⁷⁹ Haute autorité de santé, « Syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte ».

L'hémoglobine S peut se polymériser dans certaines circonstances. La polymérisation est favorisée par l'hypoxie, la déshydratation, l'acidose ou encore l'hyperthermie et lorsqu'elle se produit, cela induit la formation d'hématies déformées, en forme de faux (également appelées les drépanocytes).

Les hématies drépanocytaires sont peu déformables et cette perte d'élasticité fait qu'elles ont plus de difficulté à passer dans la microcirculation. De plus, des anomalies de la surface membranaire induit également une augmentation de l'adhésion des globules à l'endothélium vasculaire.

Ces 2 phénomènes corpusculaires sont responsables d'accidents vaso-occlusifs qui se produisent en particulier dans la microcirculation postcapillaire. Cela peut concerner tous les organes vascularisés.

3 catégories de manifestations cliniques peuvent avoir lieu chez les patients drépanocytaires avec une variabilité selon les individus atteints :

- > Une anémie hémolytique chronique avec épisodes aigus
- > Des phénomènes vaso-occlusifs
- > Une susceptibilité accrue aux infections d'origine bactérienne

Ces complications surviennent chez les « vrais » drépanocytaires qui sont les patients homozygotes S/S. Il faut savoir que c'est la forme la plus fréquente et la plus sévère de la maladie mais il existe aussi d'autres formes, asymptomatiques : les drépanocytaires hétérozygote composite S/C. Il existe des hétérozygoties symptomatiques mais ces dernières sont très rares.

La fréquence de la drépanocytose est particulièrement élevée :

En Afrique intertropicale (1 personne sur 4 est porteuse du gène S)

- Dans les Antilles (1 personne sur 8)
- En Amérique du Nord
- En Amérique du Sud (surtout au Brésil)
- Dans les pays méditerranéens du sud (Algérie, Maroc, Tunisie)
- Au Nord de la Sicile
- En Grèce
- Au Moyen-Orient et en Inde
- Et en raison des migrations des populations, elle est maintenant présente en Europe.

En France, le diagnostic est systématique en période néonatale pour les enfants nés sur le territoire Français. Pour les enfants nés à l'étranger, le diagnostic se fait souvent plus tardivement, généralement lors de la survenue d'une complication aiguë ou chronique.

Le diagnostic repose sur l'étude biochimique de l'hémoglobine par isoélectrofocalisation.

En ce qui concerne la prise en charge, cette dernière est complexe et pluridisciplinaire. Elle nécessite une coordination entre le médecin traitant et les spécialistes. Il n'existe pas à ce jour de traitement curatif disponible en routine.

Il est à noter que les patients drépanocytaires sont souvent sujet à des épisodes aigus très douloureux liés aux crises vaso-occlusives dont la prise en charge nécessite souvent une visite en service d'urgence.

3.2.1.2 Les crises vaso-occlusives^{80 81}

La crise vaso-occlusive est la manifestation clinique la plus fréquemment rencontrée. Elle se manifeste par l'apparition soudaine de douleurs articulaires, osseuses ou abdominales très intenses dépassant les possibilités thérapeutiques disponibles en ville. Les crises douloureuses peuvent apparaître dès la première année de vie. Elles représentent pour le patient une source d'anxiété majeure affectant lourdement leur qualité de vie tout comme celle de la famille.

Les facteurs favorisant les crises vaso-occlusives douloureuses sont l'hypoxie, le refroidissement, la fièvre, la déshydratation, la prise de corticoïdes par voie générale, le stress, la prise d'excitants : alcool, tabac, drogues illicites (surtout chez l'adolescent)

Une fois admis à l'hôpital, le patient doit être rapidement pris en charge par l'équipe d'urgence. Il est recommandé d'évaluer la douleur par une échelle visuelle analogique ou des visages chez les enfants les plus jeunes afin de pouvoir réévaluer l'évolution de la douleur après l'administration du traitement antalgique.

Le MEOPA est un outil qui est devenu quasi-indispensable pour la prise en charge de ces patients. Il est cité chez l'enfant, évoqué pour l'adulte, comme un bon outil permettant la bonne conduite des soins et comme antalgique pour la maladie. Il est utilisé dans un premier temps pour calmer le patient dès son arrivée dans le service et permet de faciliter les abords veineux pour l'administration intraveineuse d'antalgiques, en particulier chez les enfants.

Le traitement antalgique proposé en association au MEOPA est la nalbuphine (en intraveineuse ou intra-rectale chez l'enfant de 18 mois à 15 ans), sauf si la douleur est intense d'emblée ou s'il s'agit d'un patient adulte (pour lequel il faudra opter directement pour la morphine). Si le traitement par nalbuphine est efficace, il est à poursuivre, sinon un traitement par morphine est débuté (0,1 mg/kg) Si le soulagement sous morphine n'est pas suffisant, le MEOPA peut être administré pendant 20 à 30 minutes, sans dépasser 3 inhalations par jour.

⁸⁰ Haute autorité de santé.

⁸¹ Haute autorité de santé, « Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent ».

3.2.2. Addiction au MEOPA⁸²

Le MEOPA est bien implanté dans les services de pédiatrie comme nous avons pu le voir précédemment. Il joue un rôle essentiel dans la prise en charge des enfants et adolescents drépanocytaires.

Cependant il arrive que le MEOPA pose problème lorsque les soignants doivent répondre à des demandes répétées et parfois même insistantes d'inhalation du gaz et ce, malgré l'administration des traitements antalgiques à fortes doses en amont.

L'indication du MEOPA en milieu hospitalier devrait se limiter à la prévention des douleurs liées aux soins. En dehors de cette indication, toute demande d'inhalation de MEOPA correspondrait à la recherche d'autres effets que l'antalgie.

Ce phénomène est de plus en plus fréquent dans les services d'urgence habitués à prendre en charge les patients drépanocytaires. Certains patients vont même jusqu'à arracher volontairement leur perfusion dans l'espoir d'obtenir une nouvelle séance de pose d'intra veineuse sous MEOPA.

La situation est assez complexe car le jeune patient demandeur de MEOPA reste une personne en souffrance. Les soignants se retrouvent souvent coincés entre le désir de soulager un jeune patient et l'abstention liée à la suspicion d'un potentiel abus qui peut entraîner une réelle toxicité car bien que ce soit plus rare que pour le protoxyde d'azote pur, des cas d'intoxications ont été rapportés dans le cadre de répétitions de traitements antalgiques avec du MEOPA.

En 2014 Chaugny et al. ont rapporté le cas d'un patient drépanocytaire de 20 ans présentant une importante déficience en vitamine B12 qui a été à l'origine de plusieurs troubles, entre autres : myélopathie, déficit sensitivomoteur des membres. Il se trouve qu'il était régulièrement suivi depuis ses 18 ans dans le même service pour des crises vaso-occlusives sévères qui nécessitaient systématiquement des doses antalgiques importantes et une inhalation de MEOPA.⁸³

Dans le même article, les auteurs comparent le cas rapporté à d'autres patients drépanocytaires consommant régulièrement du MEOPA lors de leur hospitalisation pour crises vaso-occlusives (Figure 13). On peut constater que pour chacun d'entre eux le taux en vitamine B12 est fortement diminué si l'on compare les valeurs à la norme qui est située entre 138 et 650.

⁸² Maillard, « Demandes répétées de meopa, soulagement ou addiction ? L'exemple de la drépanocytose. »

⁸³ Chaugny et al., « Vitamin b12 deficiency due to nitrous oxide use : unrecognized cause of combined spinal cord degeneration ».

Figure 13 : Tableau comparatif des patients drépanocytaires

Tableau 3

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

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

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

Source: Chaugny et al., « Vitamin b12 deficiency due to nitrous oxide use : unrecognized cause of combined spinal cord degeneration », 2014.

Les patients drépanocytaires constituent une population particulièrement exposée au risque de mésusage du MEOPA du fait de la place qu'il occupe dans leur prise en charge. Or, en l'absence de signes physiques de dépendance, il est impossible cliniquement de distinguer un patient dépendant d'un patient algique dans l'attente d'un soulagement sachant qu'il y a aussi des patients associant ces deux caractéristiques.

On peut également s'interroger sur le risque de développement d'une dépendance au protoxyde d'azote à la suite de soins sous MEOPA. En effet, la sensation de plaisir et le soulagement procuré par le MEOPA qui contient 50 % de protoxyde d'azote peut entraîner un individu à consommer le principe actif pur en dehors du cadre de soin, d'autant plus qu'il est aisément accessible.

L'abus de MEOPA n'a jamais été étudié jusqu'ici, d'ailleurs, l'absence de littérature sur le sujet en est le reflet. Cependant ces données sont complétées en France par celles des CEIP (sous l'égide de l'ANSM), qui rapportent tous les nouveaux cas d'abus au protoxyde d'azote et au MEOPA.

3.2.3. Compte rendu des Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance

La sortie du MEOPA du milieu hospitalier en 2009 a été accompagnée d'un suivi de pharmacovigilance et d'addictovigilance mené par l'AFSSAPS (devenue ANSM) et confié aux centres de pharmacovigilance (CRPV) et aux centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) à Nantes.

Le risque de dépendance au MEOPA, en particulier à son principe actif, le protoxyde d'azote a été identifié. Depuis 2014, 3 bilans d'addictovigilance ont mentionné le MEOPA et rapporté des cas d'addictions en France

Pour chacun des bilans, les données analysées proviennent de la littérature (case reports), des CEIP, des CRPV de la banque nationale de pharmacovigilance et des données transmises par les laboratoires.

→ Bilan de 2014⁸⁴ :

Ce premier bilan s'étale sur une durée de 2 ans et concerne la période allant de novembre 2011 à septembre 2013.

Un total de 4 cas d'utilisation problématique du MEOPA a été rapporté dont 2 patients drépanocytaires. De plus, un cas d'addiction d'un chirurgien-dentiste a été rapporté.

Il s'agit d'un « petit » chiffre mais qui a tout de même inquiété le comité technique qui a décidé de maintenir le suivi renforcé concernant toutes les spécialités contenant du MEOPA, en particulier concernant les patients drépanocytaires.

→ Bilan de 2016⁸⁵ :

Ce bilan d'une durée de 3 années concerne la période allant d'octobre 2013 à août 2016. Pendant cette période, 9 cas d'addiction au protoxyde d'azote pur et 8 cas d'addiction au MEOPA ont été relevés. Toutes remplissaient les critères du DSM V, ouvrage de référence en santé mentale, et étaient d'origine hospitalière. Les patients concernés étaient tous porteurs de maladies graves et douloureuses et 5 d'entre eux étaient drépanocytaires.

Les patients notifiés dans le compte rendu recherchaient un autre effet que l'antalgie et dans toutes les situations, la dose utilisée était largement supérieure à celle recommandée dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP).

Au vu des données analysées, le comité a été favorable au maintien du suivi national des spécialités renfermant du MEOPA et un nouveau point a été fait en 2018.

→ Bilan de 2018⁸⁶ :

Le bilan publié en 2018 concerne les résultats du suivi d'addictovigilance de septembre 2016 à décembre 2017. En l'espace d'une année, 8 cas d'abus et de dépendance ont été constatés. Ils présentaient tous les mêmes caractéristiques que les patients évoqués dans les bilans précédents.

⁸⁴ Falip, « Comité technique des centres d'évaluation et d'information de la pharmacodépendance ».

⁸⁵ Courne, « Comité technique des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance ».

⁸⁶ Fabreguettes, « Comité technique des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance ».

Parmi les personnes concernées, un cas concerne un détournement par un professionnel de santé et 4 autres cas concernent des patients drépanocytaires. Une tendance à la hausse est constatée bien qu'elle porte sur un petit nombre.

Afin de minimiser les risques, un plan de gestion des risques (PGR) concernant notamment la sécurisation, la traçabilité de la distribution, la récupération des bouteilles, la formation des professionnels de santé et l'incitation à signaler les cas d'abus et de dépendance, a été proposé et le 12 septembre 2016 une lettre a été adressée aux professionnels de santé afin de rappeler le bon usage sécurisé du MEOPA.⁸⁷

L'étude des troubles addictifs liés à l'usage du MEOPA, que ce soit en milieu hospitalier ou en ville, reste un sujet très récent et pour le moment, les seules données que nous avons à notre disposition sont celles recueillies par les bilans de pharmacovigilance et d'addictovigilance vus précédemment. Mais cela va changer grâce aux études qui sont actuellement menées à Nantes, entre autres, l'étude PHEDRE portant sur la consommation problématique d'antalgiques, incluant l'usage abusif du MEOPA chez les patients drépanocytaires et MEOPAEdent portant sur les effets recherchés et ressentis par les enfants au cours des soins dentaires sous MEOPA.

3.2.4. Étude en cours au Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Nantes : PHEDRE⁸⁸

Le protocole d'étude en cours à Nantes, intitulé PHEDRE (pharmacodépendance et drépanocytose), est une étude observationnelle, descriptive, transversale et multicentrique. Elle a pour objectif de renseigner sur la prévalence et les caractéristiques des consommations problématiques d'antalgiques, en particulier de MEOPA, qui sont actuellement peu évaluées chez les patients drépanocytaires.

En effet, la population atteinte de syndrome drépanocytaire majeur, est particulièrement concernée car comme nous avons pu l'aborder précédemment, leur prise en charge nécessite l'utilisation répétée d'antalgiques et en particulier, de MEOPA chez les enfants et adolescents.

Cette étude fait justement suite au constat des comptes rendus des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance qui ont rapporté en tout 20 cas de dépendance et d'abus au MEOPA entre 2011 et 2017.

⁸⁷ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, « Lettre aux professionnels de santé », 2016.

⁸⁸ Gérardin et al., « Phedre trial protocol. Observational study of the prevalence of problematic use of equimolar mixture of oxygen and nitrous oxide (emono) and analgesics in the french sickle-cell disease population ».

Ce projet a été encouragé et financé en 2014 par l'ANSM et est sous la coordination du CEIP-A de Nantes.

Les patients de moins de 26 ans atteints de syndromes drépanocytaires majeurs sont inclus dans l'étude par leur médecin référent au sein des centres de référence. Les patients sont ensuite contactés par un attaché de recherche clinique du CEIP de Nantes pour un entretien téléphonique. Le questionnaire se base alors sur les critères d'abus et de dépendance du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM). Au moment où l'étude a débuté, le DSM-V n'était encore disponible en français donc ils se sont basés sur la 4^{ème} édition (Figure 14).

Figure 14 : Critères d'abus et de dépendance selon le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux de l'Association américaine de psychiatrie (DSM-IV)

- Critères d'abus du DSM-IV

A – Mode d'utilisation inadéquat d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significatives, caractérisées par la présence d'au moins une des manifestations suivantes au cours d'une période de 12 mois :

1. utilisation répétée d'une substance conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison (par exemple, absences répétées ou mauvaises performances au travail du fait de l'utilisation de la substance, absence, exclusion temporaires ou définitives de l'école, négligence des enfants ou des tâches ménagères) ;
2. utilisation répétée d'une substance dans des situations où cela peut être physiquement dangereux (par exemple, lors de la conduite d'une voiture ou en faisant fonctionner une machine alors qu'on est sous l'influence d'une substance) ;
3. problèmes judiciaires répétés liés à l'utilisation d'une substance (par exemple, arrestations pour comportement anormal en rapport avec l'utilisation de la substance) ;
4. utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par des effets de la substance (par exemple, disputes avec le conjoint à propos des conséquences de l'intoxication, bagarres).

B – Les symptômes n'ont jamais atteint, pour cette classe de substance, les critères de la dépendance à une substance.

- Critères de dépendance du DSM-IV

Les critères de dépendance à une substance selon le DSM-IV correspondent à un mode d'utilisation inadapté d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou une souffrance, cliniquement significatives, caractérisées par la présence de trois (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de 12 mois :

1. la substance est souvent prise en quantité plus importante ou plus longtemps que prévu ;
2. incapacité de diminuer ou contrôler la consommation malgré un désir persistant d'arrêter ;
3. apparition d'un sevrage à l'arrêt de la consommation ou consommation d'autres substances pour éviter un syndrome de sevrage ;
4. existence d'une tolérance aux effets de la substance : à dose constante, l'effet de la substance diminue, ou besoin de doses plus fortes pour obtenir le même effet qu'auparavant ;
5. beaucoup de temps passé à se procurer la substance, à la consommer ou à se remettre de ses effets ;
6. réduction ou abandon d'activités sociales, professionnelles ou de loisirs au profit de l'utilisation de la substance ;
7. persistance de la consommation malgré des conséquences néfastes psychiques ou physiques évidentes.

Source : Haute autorité de santé, « Critères d'abus et de dépendance selon le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux de l'association américaine de psychiatrie (DSM-IV) », 2014.

Il est à noter que dans cette étude on parle aussi de « pseudo-addiction » qui ressemble à un comportement addictif mais qui en fait serait dû à une sous-estimation de la douleur ce qui entraîne le patient à vouloir des doses plus fortes ou des antalgiques plus puissants.

Concernant le phénomène de pseudo addiction, une fois la douleur soulagée, le patient ne réclame plus rien (contrairement à un patient réellement dépendant qui recherche souvent autre chose que l'antalgie).

La distinction entre l'addiction réelle et la pseudo addiction est permise grâce au DSM. En août 2016, le nombre de patients inclus était de 400 (adultes et adolescents).

Pour le moment l'étude est toujours en cours et les résultats ne sont pas encore publiés mais ils pourraient permettre de contrôler les risques d'overdose, d'abus, de dépendance et de mésusage d'antalgiques et de MEOPA mais aussi de sensibiliser et d'informer les professionnels de santé.

3.2.5. Étude MEOPAEdent⁸⁹

L'étude MEOPAEdent est un projet qui a été financé par l'ANSM en 2017 sous la coordination du service dentaire du centre hospitalo-universitaire de Nantes, en association avec le CEIP-A de Nantes. L'objectif principal de cette étude est d'évaluer les effets recherchés et ressentis par les enfants au cours des soins dentaires mais aussi d'évaluer l'appréciation du MEOPA par les enfants et leur appétit pour le MEOPA.

Au total, 12 services dentaires hospitalo-universitaires répartis dans toute la France participent à ce projet.

L'étude est actuellement en cours et les résultats de cette évaluation permettront de confirmer son innocuité en odontologie pédiatrique.

⁸⁹ Prud'homme et al., « The meopaedent trial protocol : an observational study of the equimolar mixture of oxygen and nitrous oxide (emono) effects in paediatric dentistry ».

Conclusion

En odontologie, plus particulièrement pédiatrique, le MEOPA est un outil qui a fait ses preuves et qui reste indispensable dans beaucoup de situations.

Il est vrai que les données actuelles sur le sujet sont assez faibles et les cas d'addiction au MEOPA répertoriés concernent majoritairement des patients atteints de maladies graves nécessitant une administration répétée en MEOPA. Cependant, la question peut se poser lorsque nous sommes confrontés à des patients qui ne peuvent plus se passer du MEOPA lors des soins. Bien que l'usage du MEOPA en odontologie soit ponctuel, la sensation de plaisir éprouvée par le patient et le confort apporté par le gaz au cours du soin chez les personnes les plus vulnérables (handicap mental, jeunes enfants, patients phobiques...) peut les inciter à en réclamer à chaque séance jusqu'à ne plus pouvoir sortir du « circuit MEOPA » et devenir dépendant.

Dans ces situations, il s'agit avant tout d'un besoin car les soins dentaires constituent très souvent une source d'angoisse et la sédation par inhalation de MEOPA permet d'y remédier, au moins partiellement.

Une autre crainte serait que les patients ayant déjà fait l'expérience du MEOPA essayent de réitérer l'expérience avec du protoxyde d'azote pur ce qui pourrait potentialiser l'installation d'une éventuelle addiction.

Les études en cours ainsi que celles à venir permettront d'en savoir davantage sur les risques d'addiction au MEOPA et permettront de confirmer l'absence de dépendance chez l'enfant en odontologie pédiatrique.

Bibliographie

- AddictAide. « Comprendre les mécanismes neurobiologiques ». AddictAide, 2016. <https://www.addictaide.fr/comprendre-les-mecanismes-neurobiologiques/>.
- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. « Lettre aux professionnels de santé », 2016. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Melange-equimolaire-d-oxygene-et-de-protoxyde-d-azote-MEOPA-ANTASOL-R-ENTONOX-R-KALINOX-R-OXYNOX-R-Rappel-sur-le-bon-usage-et-la-securite-d-emploi-Lettre-aux-professionnels-de-sante>.
- . « Organisation de la pharmacovigilance nationale ». Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2017. [https://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/\(offset\)/0](https://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/(offset)/0).
- Alt, R. S., R. P. Morrissey, M. A. Gang, R. S. Hoffman, et H. H. Schaumburg. « Severe myeloneuropathy from acute high-dose nitrous oxide (n2o) abuse ». *The journal of emergency medicine* 41, n° 4 (2011): 378-80. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2010.04.020>.
- Arditti, J., et C. Messina-Gourlot. « Déviation d'utilisation du protoxyde d'azote ». CCTV, 2007. http://www.centres-antipoison.net/CCTV/rapport_CCTV_protoxyde_d_azote_2007.pdf.
- Bäckström, B., B. Johansson, et A. Eriksson. « Death from nitrous oxide ». *Journal of forensic sciences* 60, n° 6 (2015): 1662-65. <https://doi.org/10.1111/1556-4029.12879>.
- Barrett, D. « Laughing gas is party drug of choice for young people », 2013. <https://www.telegraph.co.uk/news/uknews/crime/10202484/Laughing-gas-is-party-drug-of-choice-for-young-people.html>.
- Bernalicis, U., A. Corbière, et J. L. Mélenchon. Proposition de loi de M. Ugo Bernalicis visant à encadrer la vente de protoxyde d'azote et à renforcer les actions de prévention, Pub. L. No. 1590 (2019). <http://www.assemblee-nationale.fr/15/propositions/pion1590.asp>.
- Blanton, A. « Nitrous oxide abuse : dentistry's unique addiction ». *Journal of the Tennessee dental association* 86, n° 4 (2006): 30-31.
- 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. <https://doi.org/10.1136/oem.54.8.541>.
- Campo, P., D. Jargot, et B. La Rocca. « Protoxyde d'azote, fiche toxicologique ». Institut national de recherche et de sécurité, 2018. http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_267.
- Chaugny, C., J. Simon, H. Collin-Masson, M. De Beauchêne, D. Cabral, et O. Fagniez. « Vitamin b12 deficiency due to nitrous oxide use: unrecognized cause of combined spinal cord degeneration ». *La revue de médecine interne* 35, n° 5 (2014): 328-32. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2013.04.018>.
- Clark, M. S., et A. L. Brunick. *Handbook of nitrous oxide and oxygen sedation*. 3e édition. St. Louis : Mosby, 2008.
- Courne, M.A. « Comité technique des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance ». Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2016. https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e0ad6a37715f9e67252b49c91dd34fca.pdf.
- Cousaert, C., G. Heylens, et K. Audenaert. « Laughing gas abuse is no joke. An overview of the implications for psychiatric practice ». *Clinical neurology and neurosurgery* 115, n° 7 (2013): 859-62. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2013.04.004>.

- Fabreguettes, A. « Comité technique des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance ». Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2018. https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ce8ce8158f1d0a7427961adc5d9bc54b.pdf.
- Falip, E. « Comité technique des centres d'évaluation et d'information de la pharmacodépendance ». Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2013. https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/d706b7f29db598708180903c1e38f4a6.pdf.
- Garakani, A., R. J. Jaffe, D. Savla, A. K. Welch, C. A. Protin, et E. O. Bryson. « Neurologic, psychiatric, and other medical manifestations of nitrous oxide abuse : a systematic review of the case literature ». *The american journal on addictions* 25, n° 5 (2016): 358-69. <https://doi.org/10.1111/ajad.12372>.
- Garakani, A., A. K. Welch, R. J. Jaffe, C. A. Protin, et D. M. McDowell. « Psychosis and low cyanocobalamin in a patient abusing nitrous oxide and cannabis ». *Psychosomatics* 55, n° 6 (2014): 715-19. <https://doi.org/10.1016/j.psym.2013.11.001>.
- Gérardin, M., M. L. Couec, M. Grall-Bronnec, F. Feuillet, L. Wainstein, et M. Rousselet. « Phedre trial protocol. Observational study of the prevalence of problematic use of equimolar mixture of oxygen and nitrous oxide (emono) and analgesics in the french sickle-cell disease population ». *Bmc psychiatry* 15, n° 1 (2015): 281-88. <https://doi.org/10.1186/s12888-015-0677-5>.
- Goerig, M., et J. Schulte am Esch. « History of nitrous oxide with special reference to its early use in germany ». *Best practice & research clinical anaesthesiology* 15, n° 3 (2001): 313-38. <https://doi.org/10.1053/bean.2001.0165>.
- Haute autorité de santé. « Syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte », 2010. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-04/ald_10_guide_drepano_adulte_web.pdf.
- . « Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent », 2010. https://pediadol.org/wp-content/uploads/2006/02/ald_10_pnds_drepano_enfant_web.pdf.
- Hoerauf, K., M. Lierz, G. Wiesner, K. Schroegendorfer, P. Lierz, et A. Spacek. « Genetic damage in operating room personnel exposed to isoflurane and nitrous oxide ». *Occupational and environmental medicine* 56, n° 7 (1999): 433-37. <https://doi.org/10.1136/oem.56.7.433>.
- Institut national de la santé et de la recherche médicale. « Addictions ». Institut national de la santé et de la recherche médicale, 2014. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/addictions>.
- Jay, M. « Nitrous oxide : recreational use, regulation and harm reduction ». *Drugs and alcohol today* 8, n° 3 (2008): 22-25. <https://doi.org/10.1108/17459265200800022>.
- Kaar, S. J., J. Ferris, J. Waldron, M. Devaney, J. Ramsey, et A. R. Winstock. « Up : the rise of nitrous oxide abuse. An international survey of contemporary nitrous oxide use ». *Journal of psychopharmacology* 30, n° 4 (2016): 395-401. <https://doi.org/10.1177/0269881116632375>.
- Koob, G. F., et N. D. Volkow. « Neurocircuitry of addiction ». *Neuropsychopharmacology* 35, n° 1 (2010): 217-38. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.110>.
- Lewińska, D., M. Stepnik, W. Krajewski, J. Arkusz, M. Stańczyk, et T. Wrońska-Nofer. « Increased incidence of micronuclei assessed with the micronucleus assay and the fluorescence in situ hybridization (fish) technique in peripheral blood lymphocytes of nurses exposed to nitrous oxide ». *Mutation research / genetic toxicology and environmental mutagenesis* 581, n° 1-2 (2005): 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2004.10.018>.
- Lowenstein, W. « Sos addictions ». Sos addictions, 2019. <http://sos-addictions.org/>.
- Maad digital. « L'addiction expliquée par les neurosciences ». Maad digital, 2016. <http://www.maad-digital.fr/decryptage/laddiction-expliquee-par-les-neurosciences-13>.
- Maillard, F. « Demandes répétées de meopa, soulagement ou addiction ? L'exemple de la drépanocytose. », 2017. Maillard - 2017 - Demandes répétées de meopa, soulagement ou addicti.pdf.

- Maze, M., et M. Fujinaga. « Pharmacology of nitrous oxide ». *Best practice & research clinical anaesthesiology* 15, n° 3 (2001): 339-48. <https://doi.org/10.1053/bean.2001.0166>.
- Meunier, Y. « Utilisation du mélange équimolaire oxygène protoxyde d'azote (meopa) en urologie : pourquoi, comment, pour qui ? » *Progrès en urologie* 25, n° 3 (2015): F62-68. <https://doi.org/10.1016/j.fpurol.2015.06.003>.
- Nestler, E. J. « Is there a common molecular pathway for addiction ? » *Nature neuroscience* 8, n° 11 (2005): 1445-49. <https://doi.org/10.1038/nn1578>.
- Philippart, F., et Y. Roche. *Sédation par inhalation de meopa en chirurgie dentaire*. Paris : Quintessence International, 2013.
- Potocka-Banas, B., S. Majdanik, G. Dutkiewicz, K. Borowiak, et T. Janus. « Death caused by addictive inhalation of nitrous oxide ». *Human & experimental toxicology* 30, n° 11 (2011): 1875-77. <https://doi.org/10.1177/0960327111401437>.
- Prud'homme, T., S. Dajean-Trutaud, M. Rousselet, F. Feuillet, M. Carpentier-Cheraud, et O. Bonnot. « The meopaedent trial protocol : an observational study of the equimolar mixture of oxygen and nitrous oxide (emono) effects in paediatric dentistry ». *Bmc oral health* 19, n° 1 (2019): 42-48. <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0732-6>.
- Randhawa, G., et A. Bodenham. « The increasing recreational use of nitrous oxide : history revisited ». *British journal of anaesthesia* 116, n° 3 (2016): 321-24. <https://doi.org/10.1093/bja/aev297>.
- 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. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a117468>.
- Sakamoto, S., S. Nakao, M. Masuzawa, T. Inada, M. Maze, et N. P. Franks. « The differential effects of nitrous oxide and xenon on extracellular dopamine levels in the rat nucleus accumbens : a microdialysis study ». *Anesthesia & analgesia* 103, n° 6 (2006): 1459-63. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000247792.03959.f1>.
- Serrie, A., I. Krakowski, C. Delorme, et P. Beltramo. « Analgésie inhalatoire : expérience et soulagement des patients (étude séréna) ». *Douleurs : evaluation - diagnostic - traitement* 13, n° 3 (2012): 115-23. <https://doi.org/10.1016/j.douler.2012.03.006>.
- Teschke, K., Z. Abanto, L. Arbour, K. Beking, Y. Chow, et R. P. Gallagher. « Exposure to anesthetic gases and congenital anomalies in offspring of female registered nurses ». *American journal of industrial medicine* 54, n° 2 (2011): 118-27. <https://doi.org/10.1002/ajim.20875>.
- The Guardian. « Driver jailed for crashing car while inhaling laughing gas ». *The Guardian*, 2016. <https://www.theguardian.com/uk-news/2016/aug/30/driver-jailed-for-crashing-car-while-inhaling-laughing-gas>.
- Tonkin, S. « Student, 22, killed by hippy crack had 200 empty canisters at his home », 2015. <https://www.dailymail.co.uk/news/article-3140468/Student-22-killed-hippy-crack-took-gas-no-longer-walk-stairs-200-canisters-home.html>.
- Van amsterdam, J., T. Nabben, et W. Van den Brink. « Recreational nitrous oxide use : prevalence and risks ». *Regulatory toxicology and pharmacology* 73, n° 3 (2015): 790-96. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2015.10.017>.
- Veyckemans, F., F. Lebrun, et A. De Jaeger. « Le protoxyde d'azote pour les nuls ». *Percentile* 18, n° 1 (2013). https://www.jim.fr/mon_compte/login.phtml.

Table des figures

Figure 1 : Utilisation récréative de protoxyde d'azote en 1820 par le Docteur Syntax et sa femme ...	15
Figure 2 : Bouteille de MEOPA	18
Figure 3 : Poster d'avertissement sur le protoxyde d'azote réalisé par les autorités de Southwater, Angleterre.....	20
Figure 4 : Classement des 10 substances les plus consommées au Royaume Uni et dans le monde selon le GDS	21
Figure 5 : Cartouches de protoxyde d'azote	22
Figure 6 : Cartouche, cracker et ballon de baudruche	22
Figure 7 : Conseils d'utilisation du protoxyde d'azote	24
Figure 8 : Conseils d'utilisation du protoxyde d'azote	24
Figure 9 : Effet du protoxyde d'azote sur le métabolisme de la vitamine B12	28
Figure 10 : Les 11 Critères diagnostics du DSM-V	35
Figure 11 : Les différentes structures du circuit de la récompense	37
Figure 12 : Schéma simplifié des mécanismes d'action des différentes substances à potentiel d'abus sur le système mésolimbique.....	38
Figure 13 : Tableau comparatif des patients drépanocytaires.....	43
Figure 14 : Critères d'abus et de dépendance selon le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux de l'Association américaine de psychiatrie (DSM-IV)	46

Vu, le Directeur de thèse

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

Docteur Lia YACOUB

Professeur Louis MAMAN

Au nom et pour le compte de l'administratrice
provisoire de l'Université Paris Descartes,

Le Doyen Louis MAMAN

Mésusages et addictions au mélange équimolaire oxygène protoxyde d'azote (MEOPA) : risque potentiel ou avéré ?

Résumé :

Le MEOPA (Mélange équimolaire d'Oxygène et de Protoxyde d'Azote) est un gaz inodore et incolore composé de 50 % d'oxygène et de 50 % de protoxyde d'azote. Il est utilisé en milieu médical pour des applications diverses et variées. Il a prouvé son efficacité en tant qu'anxiolytique, sédatif et analgésiant de surface. En odontologie, depuis 2001 son utilisation est autorisée en milieu hospitalier et depuis 2009 en cabinet libéral. Plusieurs études ont été menées en amont afin d'évaluer le rapport bénéfique/risque du MEOPA mais son utilisation de façon répétée chez certains patients amène à se poser la question de la dépendance. En effet, 20 cas d'abus et de dépendance au MEOPA ont été répertoriés entre 2011 et 2017 par l'ANSM. Cela concerne plus particulièrement les patients drépanocytaires dont les crises vaso-occlusives très douloureuses, nécessitent des administrations récurrentes de MEOPA en urgence. De plus, le protoxyde d'azote qui constitue 50 % du gaz est une substance aux potentiels d'abus et de dépendance reconnus et qui est consommé à visée récréative depuis des années, de sa découverte en 1772 à nos jours. La littérature sur le sujet demeure quasi-inexistante. Mais le risque est-il réel ? Des études sont actuellement en cours et permettront de confirmer l'innocuité du MEOPA chez l'enfant en odontologie pédiatrique.

Discipline :

Santé publique et prévention

Mots clés français (fMeSH et Rameau) :

Protoxyde d'azote -- effets indésirables -- Dissertation universitaire ; Pédiodontie -- Dissertation universitaire ; Dépendance (physiologie) -- Thèses et écrits académiques ; Santé publique bucco-dentaire -
- Thèses et écrits académiques

English keywords (MeSH) :

Nitrous Oxide -- adverse effects -- Academic Dissertation ; Pediatric Dentistry -- Academic Dissertation

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