



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

MEOPA (mélange équimolaire oxygène protoxyde d'azote), un médicament antalgique de référence chez l'enfant

EMONO (equimolecular mixture of oxygen and nitrous oxide), a reference analgesic drug for children

D. Annequin

Centre de référence de la douleur et de la migraine, groupe Pédiadol, hôpital Trousseau, 75012 Paris, France

Accepté le 25 octobre 2024

MOTS CLÉS

Protoxyde d'azote ;
Mélange protoxyde
d'azote–oxygène ;
Anxiolyse ;
La douleur provoquée
par les soins ;
Actes invasifs ;
Inhalation ;
Idée fausse ;
Gaz hilarant

Résumé Le MEOPA possède un excellent rapport bénéfice-risque : l'efficacité, la simplicité, la rapidité et la sécurité de son utilisation représentent un des premiers choix pour traiter la douleur aiguë des soins et l'anxiété qu'elle entraîne chez l'enfant. Des professionnels de santé formés peuvent utiliser le MEOPA sans présence médicale. Le jeûne n'est pas nécessaire. Le N₂O est un médicament dont l'utilisation doit faire l'objet d'une prescription. La préparation, l'information des enfants et des familles sont essentielles à la réussite de cette méthode. Il faut distinguer clairement l'usage récréatif des cartouches de N₂O pur de l'usage médical antalgique du MEOPA. L'utilisation régulière et quotidienne (plus de 10 jours) de MEOPA nécessite une surveillance de la vitamine B12 du patient. L'hypnoalgésie renforce l'action du MEOPA. Il faut savoir anticiper l'échec du MEOPA en protocolisant des prescriptions complémentaires (midazolam, kétamine...). L'utilisation du MEOPA nécessite des locaux non confinés et bénéficiant d'une ventilation suffisante. Aucune étude récente n'a pu montrer de risques spécifiques pour les soignants lors d'expositions prolongées. Les femmes enceintes y compris les soignantes peuvent utiliser dans ces conditions le MEOPA.

© 2024 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés, y compris ceux relatifs à la fouille de textes et de données, à l'entraînement de l'intelligence artificielle et aux technologies similaires.

Adresse e-mail : doc.annequin@yahoo.fr

<https://doi.org/10.1016/j.jpp.2024.10.004>

0987-7983/© 2024 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés, y compris ceux relatifs à la fouille de textes et de données, à l'entraînement de l'intelligence artificielle et aux technologies similaires.

Pour citer cet article : D. Annequin, MEOPA (mélange équimolaire oxygène protoxyde d'azote), un médicament antalgique de référence chez l'enfant, Journal de pédiatrie et de puériculture, <https://doi.org/10.1016/j.jpp.2024.10.004>

KEYWORDS

Nitrous oxide;
Mixture nitrous
oxide–oxygen;
Anxiolysis;
Procedure pain
control;
Inhalation;
Misconception;
Laughing gas

Summary MEOPA has an excellent risk-benefit ratio: the effectiveness, simplicity, speed and safety of its use represent one of the first choices for acute procedural pain and anxiety in children. Trained healthcare professionals can use EMONO (equimolecular mixture oxygen nitrous oxide) without medical presence. Fasting is not necessary. N₂O is a prescription drug. Preparation and information of children and families are essential to the success of this method. A clear distinction must be made between the recreational use of pure N₂O cartridges and the medical analgesic use of EMONO. Regular and daily (more than 10 days) use of MEOPA requires monitoring of the patient's vitamin B12. Hypnoanalgesia reinforces the action of EMONO. It is necessary to anticipate the failure of EMONO by protocolizing additional prescriptions (midazolam, ketamine. . .). The use of EMONO requires non-contained rooms with sufficient ventilation. No recent data have been able to show specific risks for caregivers during prolonged exposures. Pregnant women, including caregivers, can use EMONO in these conditions.

© 2024 Elsevier Masson SAS. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Découvert à la fin du XVIII^e siècle, le protoxyde d'azote (N₂O) a été utilisé initialement comme « gaz hilarant » dans les foires et dans les « air bag parties » de la haute société anglaise [1]. Le siècle suivant, ce gaz va rentrer dans la pharmacopée médicale comme adjuvant des premières anesthésies générales en association avec l'inhalation d'éther. Le protoxyde d'azote est classé parmi les médicaments essentiels par l'Organisation mondiale de la santé [2]. En France, le MEOPA est le médicament de référence pour les actes et les soins douloureux pédiatriques [3] ; il a révolutionné la prise en charge des soins douloureux. En 1992, la présentation à l'Unesco des premières vidéos montrant les effets bénéfiques du MEOPA sur les enfants leucémiques de l'hôpital Trousseau (Paris) a marqué les professionnels. Pour beaucoup d'équipes, ce fut un véritable choc de voir pour la première fois des ponctions lombaires, des prélèvements de moelle effectués sur des enfants souriants, en présence des parents, et surtout sans contention physique. Très rapidement en moins de 5 ans, la majorité des services d'onco-hématologie pédiatriques adoptèrent cette méthode. La France est devenue ainsi un des pays leader concernant l'utilisation du MEOPA, tous les services pédiatriques ainsi que les urgences en disposent dorénavant et l'utilisent quotidiennement, les adultes et les personnes âgées peuvent aussi en bénéficier.

Des usages multiples

Usage médical

Le protoxyde d'azote (N₂O) est utilisé au bloc opératoire lors des anesthésies générales, il est mélangé à l'oxygène (concentrations de 30 à 70 %) : il permet d'économiser les autres produits d'anesthésie, de faciliter les inductions par voie respiratoire et de limiter la douleur postopératoire [4]. Cet usage est en baisse pour limiter les émissions de gaz à effet de serre. Dans les pays scandinaves, le N₂O reste encore très largement utilisé dans les salles d'accouchement [5]. Son action bénéfique sur les dépressions rebelles est en plein développement [6].

Le MEOPA (mélange de 50 % oxygène et de protoxyde d'azote) est stocké dans des bouteilles de couleur bleue et blanche, il est largement utilisé en dehors du bloc opératoire pour les soins et les actes douloureux. Son utilisation est autorisée en médecine libérale [7] notamment en dentisterie (avec un embout nasal). Il est commercialisé en France, sous 4 marques : Entonox, Kalinox, Oxynox et Antasol. Cette utilisation apparaît en augmentation régulière [5].

Usage non médical

Le N₂O est largement utilisé dans l'industrie pour la production entre autres, des pots catalytiques, d'acide nitrique, d'acide adipique, d'acide glycolique. . .

Le protoxyde d'azote pur, stocké dans des cartouches d'acier, utilisé initialement comme propulseur des siphons de crème chantilly, est détourné massivement pour un usage récréatif (gaz hilarant).

Un gaz naturel qui participe à l'effet de serre

Le N₂O est largement émis par les océans, les forêts, la dénitrification des sols, l'utilisation des engrais azotés, les déjections des animaux d'élevage, c'est un gaz à effet de serre. Les trois quarts des émissions de N₂O sont liés à l'agriculture et aux océans [8]. La part médicale des émissions de N₂O est minime. En équivalent CO₂, le N₂O représente 6 % des émissions mondiales dont 1 % sont issues d'un usage médical [9].

Métabolisme : rapidité d'action et d'élimination.

Le N₂O est transporté par voie sanguine uniquement sous forme dissoute. Trente fois plus soluble que l'azote, il diffuse plus rapidement dans les tissus, notamment dans les cavités aériennes closes, où il rentre plus vite que l'azote n'en sort. Ainsi, il augmente le volume des structures aux parois distensibles (intestin, bulle d'emphysème, pneumothorax, pneumopéritoine pathologique ou créé) ou la pression intracavitaire des structures aux parois rigides

(boîte crânienne, sinus non perméables, oreille moyenne). Non métabolisé et stocké dans l'organisme, le N₂O est très rapidement éliminé en moins de 5 min après l'arrêt de l'administration.

Mécanismes d'action

Le protoxyde d'azote agit à plusieurs niveaux du système nerveux par le biais de nombreux neuromédiateurs.

Il existe un effet inhibiteur sur les récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) qui modulent la transmission du message nociceptif en inhibant l'hypersensibilisation à la douleur (hyperalgésie) [10,11].

Un effet stimulant les neurones dopaminergiques qui libèrent des opioïdes endogènes dans la substance grise périaqueducule.

Ces opioïdes stimulent les voies inhibitrices descendantes, qui bloquent la transmission nociceptive au niveau de la corne dorsale de la moelle.

On retrouve une action double sur les récepteurs GABA (acide gamma amino-butyrique) de type A : inhibition des récepteurs GABA supra-spinaux et activation des récepteurs spinaux GABA [12].

Au total, le N₂O agit notamment sur les circuits de la récompense (dopamine), sur la sédation et l'anxiolyse (système GABA) sur le bien-être (opioïdes). La combinaison d'un effet anxiolytique (souvent euphorisant, voire hilarant) et antalgique permet de dissocier la part désagréable de la perception douloureuse. Cette « sédation consciente » est particulièrement utile dans la réalisation de soins douloureux et/ou anxiogènes. Cet effet dissociatif [13] est souvent exprimé par les patients qui déclarent que sous MEOPA, ils étaient dans « une sorte de rêve avec des médecins et des infirmières qui s'affairaient autour d'eux ; j'ai senti ce qu'ils me faisaient mais je n'ai pas eu mal... ».

Utilisation clinique

Informers les enfants et les familles, un préalable essentiel

Une information adaptée [14] et un accompagnement participent à l'efficacité du MEOPA. On fournit d'abord à l'enfant et à sa famille une description précise des différentes phases du geste. Avec des phrases simples et l'aide des documents de l'association Sparadrapp, on détaille les effets du MEOPA : un médicament contre la douleur qui agit par voie respiratoire, le délai et la durée d'action sont très brefs, les effets antalgiques sont liés à une action anxiolytique souvent euphorisante en restant le plus près de la réalité (tu ne dormiras pas, tu auras moins peur et moins mal) ; certains adolescents peuvent avoir des sensations bizarres qui peuvent les inquiéter, leur indiquer que c'est normal. D'autres effets cliniques (fourmillements, paresthésies, rêve, sensation « d'être ailleurs, distorsion des sons, pseudo "ivresse"... »), modifications sensorielles sont décrits dans les documents de l'association SPARADRAP (Fig. 1 et 2).



Figure 1. Poster MEOPA téléchargeable, réalisé par l'association SPARADRAP.



Figure 2. Fiche MEOPA téléchargeable, réalisée par l'association SPARADRAP.

Contre-indications

Pneumothorax non drainé, occlusion digestive, hypertension intracrânienne, toute situation vitale précaire, tout trouble de conscience évolutif, trauma crânien non évalué, toute accumulation de gaz ou d'air dans une cavité close de l'organisme (chirurgie oculaire avec gaz SF₆, C3F₈, C2F₆), accident de plongée. Fracture de la face, situation exigeant une oxygénothérapie > 50 %.

Indications

Tout soin ou examen douloureux ou anxiogène de courte durée : suture, pansement, effraction cutanée, pose de sonde, ponction lombaire mais aussi toilette douloureuse, mobilisation, réalisation de radiographie...

Le MEOPA est très largement utilisé aux urgences pour soulager les douleurs d'origine médicale (crises drépanocytaires, crise de migraine [15]) ou traumatique (fracture, brûlure), et en médecine palliative. Un effet bénéfique a été observé sur les douleurs neuropathiques de l'adulte [16,17].

Effets indésirables

Nausées, vomissements, désorientation, agitation, crise de panique (chez des enfants, des adolescents mal préparés aux sensations bizarres mais normales qui peuvent survenir). Tous ces effets indésirables disparaissent en quelques minutes après l'arrêt de l'inhalation.

Surveillance

Le MEOPA est administré par un personnel paramédical formé.

Il faut toujours vérifier que le contenu de la bouteille est suffisant pour le soin (pression supérieure à 30 bars). Le plus souvent la personne qui administre (pendant que l'autre soignant réalise le soin) garde un contact verbal, observe l'enfant, le volume du ballon qui ne doit pas être surgonflé (diminuer le débit de gaz) et ne doit jamais être collabé (augmenter le débit). Une observation continue est nécessaire car un patient euphorique ou désorienté risque de faire une chute de la table d'examen.

La posologie du MEOPA est fixe, il contient toujours 50 % de N₂O. L'augmentation du débit ne la modifie pas.

Le délai d'action est en général de 3 min, il est bon de s'aider d'un minuteur car bien souvent ce temps n'est pas respecté. Le masque doit être appliqué (avec douceur) sur le visage avec un minimum de fuite pendant toute la durée du soin. Il n'y a pas lieu d'utiliser un oxymètre de pouls sauf si le patient reçoit des médicaments potentiellement dépresseurs respiratoires (midazolam, morphine...).

Bien utiliser le masque

L'auto-administration doit être privilégiée mais elle n'est pas possible chez les moins de 3 ans. L'application du masque sur le visage de l'enfant induit chez certains, une détresse majeure, il ne faut pas appliquer le masque de force. Cette difficulté à accepter « spontanément » le masque est souvent observée chez l'enfant de moins de 5 ans ; le recours à la contrainte physique va provoquer une agitation non contrôlable par le MEOPA. Ce qui souligne la nécessité de la préparation où on apprivoise l'enfant en le faisant jouer avec le masque à distance du soin. La présence des parents est très utile pour limiter la détresse des plus petits. Il est recommandé de débiter l'inhalation dans les bras d'un parent ou en position assise pour les plus grands.

Chez le petit, on peut lui laisser sa tétine en utilisant un masque plus large.

En cas de refus du masque, on peut utiliser à partir de 6 ans un embout buccal ou une valve à la demande [18].

La « contention douce » en cas de refus du masque

Ne jamais appliquer le masque de force. En cas de refus du masque, il faut débiter l'inhalation avec l'enfant dans les bras d'un parent, le soignant positionné derrière, pose le masque progressivement sur le visage de l'enfant et l'accompagne dans ses mouvements sans le bloquer. Souvent au bout de plusieurs minutes, l'enfant se relâche et le soin peut commencer.

En pratique

Une prescription médicale protocolisée est nécessaire.

Le jeûne n'est pas nécessaire.

Il est recommandé de réaliser les soins dans une ambiance calme (le MEOPA peut induire des modifica-

tions sensorielles). Le MEOPA renforce largement l'effet de l'hypnose.

En cas d'effraction cutanée, il est recommandé d'associer des solutions sucrées chez les plus jeunes, et une anesthésie locale (crème anesthésiante), l'infiltration sous-cutanée de lidocaïne doit s'effectuer après au moins 3 min d'inhalation.

Administrations répétées

En cas d'administrations quotidiennes (plus de 10 jours), il est nécessaire de doser la vitamine B12 pour une éventuelle supplémentation.

En cas d'échec

Les échecs du MEOPA peuvent être associés à plusieurs facteurs : un manque d'expérience de l'équipe, une mauvaise préparation du patient, une douleur trop sévère : la réduction de certaines fractures, le drainage d'abcès, des pansements, des brûlures graves, il faut alors associer une prescription de midazolam, de morphine (avec une surveillance par oxymètre) ; en cas d'échec, une sédation plus profonde (kétamine) ou une anesthésie générale seront nécessaires. De nombreux échecs peuvent être évités en combinant l'hypnoalgésie [19] au MEOPA qui renforce, potentialise les suggestions hypnotiques [20].

Les questions, le débat sur le protoxyde d'azote

Le protoxyde d'azote fait partie des médicaments les plus anciens et les plus utilisés chez l'homme depuis plus de 2 siècles. Pourtant, malgré les dizaines de millions de patients qui en ont bénéficié, son utilisation suscite régulièrement des questionnements [21].

Un gaz toxique pour les patients ?

Lors de très longues durées d'exposition, le N₂O inactive la vitamine B12 et une enzyme, la méthionine synthétase indispensables à la synthèse des folates, de l'ADN et de la myéline. Les patients atteints présentent une polyneuropathie sensitivomotrice associant des troubles de l'équilibre, de la marche, une faiblesse musculaire, des troubles sphinctériens, une anémie, une hyperhomocystéinémie. Ces troubles sont majoritairement réversibles après supplémentation de vitamine B12 [22]. En dehors de ces expositions prolongées, le protoxyde d'azote, utilisé pour la sédation reste très bien toléré.

Un gaz addictif ?

La grande majorité des cas d'atteinte neurologique publiés ont été décrits pour un usage addictif où les patients inhalent des dizaines de cartouche durant plusieurs jours, voire plusieurs semaines [22,23]. Le risque de mésusage des médicaments antalgiques est bien connu : opioïdes, kétamine, prégabaline, néfopam, benzodiazépine... ; des produits classés initialement comme des drogues obtiennent

le statut de médicament (cannabis, psilocybine...). La vigilance des professionnels de la santé doit être continue notamment pour repérer les mésusages. Face à des patients hospitalisés qui développent une « appétence » pour le MEOPA, une discussion d'équipe est alors nécessaire pour déterminer les raisons et les réponses à apporter de ces demandes [24].

Les résultats de l'étude prospective PHEDRE portant, entre autres, sur les potentiels mésusages du MEOPA chez 327 enfants et adolescents drépanocytaires qui utilisent régulièrement ce produit à l'hôpital lors des crises douloureuses, sont très rassurants [25]. La France est confrontée depuis plus de 5 ans, après de nombreux autres pays à l'usage massif récréatif du protoxyde d'azote [26]. Les jeunes se procurent très facilement ces cartouches qui sont en vente libre sur internet et dans les grandes surfaces. Le risque de confusion existe et il est important de bien dissocier auprès du public et des professionnels l'usage médical de l'usage récréatif [27].

Un gaz dangereux pour les soignantes ?

D'anciennes études chez l'animal exposé plusieurs jours à de fortes concentrations de N₂O, la diminution de la fertilité d'assistantes dentaires exposées à plusieurs heures par semaine de N₂O dans des locaux non ventilés [28] ont pu donner lieu à des inquiétudes sur les risques pour la grossesse des professionnelles de santé. Aucun effet tératogène, aucun effet mutagène, carcinogène n'a pu être mis en évidence chez l'homme [29,30]. L'étude de 720 000 naissances a montré que la fréquence des malformations fœtales congénitales n'est pas plus élevée chez les femmes qui ont reçu du protoxyde d'azote à l'occasion d'une anesthésie générale pendant le premier trimestre de leur grossesse [31,32]. La grossesse ne figure pas parmi les contre-indications à l'usage du N₂O ou du MEOPA.

Le débat sur les seuils d'exposition professionnelle au N₂O

Le seuil de valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP) au protoxyde d'azote est en France, le plus bas au monde : il est de 25 ppm (sans préciser la durée d'exposition), il se réfère à la circulaire DGS/3A/667 bis du 10 octobre 1985 qui concerne la phase d'entretien de l'anesthésie. En Belgique, il est de 50 ppm sur une période de 8 heures, de 100 ppm sur 8 heures en Suède et en Suisse. Aucun consensus n'est actuellement possible faute de données solides [33]. Ainsi, la publication de pics d'exposition alarmants de 2312 ppm chez des infirmiers ne sont en réalité que de 16 ppm quand ils sont mesurés sur 8 heures [34]. Ainsi, les craintes de certains médecins du travail apparaissent en grande partie surestimées. Il existe des moyens simples [35] : utilisation d'une valve à la demande, l'élimination des gaz expirés et l'aération, la ventilation des locaux permettent d'assurer un niveau de sécurité satisfaisant.

Les conclusions des experts de la Société européenne d'anesthésie [36] sont claires : il n'y a aucune preuve indiquant que l'utilisation de N₂O dans un cadre cli-

nique approprié augmenterait les risques pour la santé des patients ou les professionnels exposés à ce produit.

Des pratiques différentes selon les pays et les âges des patients

Malgré ces données rassurantes, l'utilisation du protoxyde d'azote en dehors du bloc opératoire reste très variable selon les pays : en France et en Belgique francophone quasiment tous les services de pédiatrie, urgences et hématologie pédiatrique en sont équipés et l'utilisent quotidiennement [37]. Par contre, l'utilisation chez l'adulte est en France très réduite [37], plusieurs facteurs apparaissent expliquer ces inégalités :

- la méconnaissance par les soignants « adultes » de cette méthode antalgique repose bien souvent sur des idées fausses et une surestimation des risques [24,38] pour les soignants, pour les patients... ;
- le manque d'expérience des soignants qui en ignorent les bénéfices cliniques souvent spectaculaires ;
- les patients adultes sont censés plus facilement contrôler leurs réactions, leurs émotions face à la douleur ;
- la non-disponibilité du matériel (une seule bouteille est stockée à 3 étages du lieu de soin) ;
- l'absence de formation des équipes soignantes ;
- la faible motivation des responsables des services pour enclencher un processus de changement car des efforts continus sont nécessaires pour pérenniser ces bonnes pratiques.

L'Angleterre, l'Australie, et la Nouvelle-Zélande utilisent très facilement le N₂O en dehors du bloc opératoire contrairement à beaucoup d'autres pays. Aux États-Unis, la découverte de la simplicité et de l'efficacité du protoxyde d'azote par une équipe d'hématologie pédiatrique [39] ou par les sages-femmes [40,41] illustre bien cette hétérogénéité.

Faut-il arrêter d'utiliser le N₂O ?

Le principe de précaution souvent mis en avant par les opposants à l'utilisation du N₂O ne tient pas compte du risque et du coût du changement de pratique lorsqu'il n'existe pas d'autres solutions équivalentes connues en termes de facilité d'administration, d'efficacité et de sécurité. Il faut donc aussi intégrer les risques induits par l'arrêt de l'utilisation du N₂O : soit aucun moyen antalgique n'est utilisé, une contention massive peut alors être nécessaire, cette contention [42] peut induire une perte de chance chez un enfant phobique des soins, impossible à examiner, soit il faut recourir à une sédation profonde avec ses propres risques de dépression respiratoire.

Au total

Le MEOPA reste un outil essentiel pour soulager les douleurs aiguës des enfants. Il n'existe pas actuellement de produit équivalent en termes de rapidité, de simplicité d'emploi et de sécurité.

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Hunter JM. "Oh excellent air bag" under the influence of nitrous oxide, 1799–1920. *Br J Anaesth* [Internet] 2016;117(6):836 [cité 2 oct 2021, disponible sur : <https://doi.org/10.1093/bja/aew364>].
- [2] Organisation mondiale de la santé. WHO model list of essential medicines – 22nd list, 2021; 2021 [cité 19 juill 2023]. Disponible sur : <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>.
- [3] AFSSAPS. Prise en charge médicamenteuse de la douleur aiguë et chronique chez l'enfant, recommandations de bonne pratique; 2009. Disponible sur : https://pediadol.org/wp-content/uploads/2004/11/Afssaps_reco.pdf.
- [4] Chan MT, Peyton PJ, Myles PS, Leslie K, Buckley N, Kasza J, et al. Chronic postsurgical pain in the Evaluation of Nitrous Oxide in the Gas Mixture for Anaesthesia (ENIGMA)-II trial. *Br J Anaesth* 2016;117(6):801–11.
- [5] Lindholm A, Hildingsson I. Women's preferences and received pain relief in childbirth – a prospective longitudinal study in a northern region of Sweden. *Sex Reprod Health* [Internet] 2015;6(2):74–81 [Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877575614000640>].
- [6] Quach DF, de Leon VC, Conway CR. Nitrous oxide: an emerging novel treatment for treatment-resistant depression. *J Neurol Sci* 2022;434:120092.
- [7] Maillard F, Annequin D. Le MEOPA, quel avenir en ambulatoire, quel financement ? *Douleurs Eval – Diagn – Trait* [Internet] 2018;19(4):166–73 [cité 8 oct 2023, disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1624568718301021>].
- [8] Rivera JE, Chará J. CH₄ and N₂O emissions from cattle excreta: a review of main drivers and mitigation strategies in grazing systems. *Front Sustain Food Syst* [Internet] 2021;5:1–7 [cité 23 juill 2023, disponible sur : <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fsufs.2021.657936>].
- [9] Charlesworth M, Swinton F. Anaesthetic gases, climate change, and sustainable practice. *Lancet Planet Health* [Internet] 2017;1(6):e216–7 [cité 2 oct 2023, disponible sur : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2542519617300402>].
- [10] Richebe P, Rivat C, Creton C, Laulin JP, Maurette P, Lemaire M, et al. Nitrous oxide revisited: evidence for potent antihyperalgesic properties. *Anesthesiology* 2005;103(4):845–54.
- [11] Jevtović-Todorović V, Todorović S, Mennerick S, Powell S, Dikranian K, Benshoff N, et al. Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin. *Nat Med* 1998;4(4):460–3.
- [12] Emmanouil DE, Quock RM. Advances in understanding the actions of nitrous oxide. *Anesth Prog* 2007;54(1):9–18.
- [13] Piazza GG, Iskandar G, Hennessy V, Zhao H, Walsh K, McDonnell J, et al. Pharmacological modelling of dissociation and psychosis: an evaluation of the Clinician Administered Dissociative States Scale and Psychotomimetic States Inventory during nitrous oxide ('laughing gas') – induced anomalous states. *Psychopharmacology (Berl)* 2022;239(7):2317–29.
- [14] C'est quoi le MEOPA ? [Internet]; 2023 [cité 10 oct 2023]. Disponible sur : <https://www.youtube.com/watch?v=bTg-hrQrL8k>.
- [15] Annequin D. Utilisation du MEOPA en traitement de crise de la migraine de l'enfant aux urgences pédiatriques. In: Annequin D, Tourniaire B, Amouroux R, editors. *Migraine, céphalées de l'enfant et de l'adolescent* [Internet]. Paris: Springer Paris; 2014. p. 218–9. Disponible sur : <https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0235-0-6>.
- [16] Bouhassira D, Perrot S, Riant T, Martine-Fabre G, Pickering G, Maindet C, et al. Safety and efficacy of an equimolar mixture of oxygen and nitrous oxide: a randomized controlled trial in patients with peripheral neuropathic pain. *Pain* [Internet] 2020 [Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33044394>].
- [17] Bessiere B, Iris F, Milet A, Beopoulos A, Billoet C, Farjot G. A new mechanistic approach for the treatment of chronic neuropathic pain with nitrous oxide integrated from a systems biology narrative review. *Med Gas Res* [Internet] 2021;11(1):34 [cité 17 juill 2023, disponible sur : <https://journals.lww.com/10.4103/2045-9912.310058>].
- [18] Formation MEOPA. Utilisation valve à la demande EASE II GCE [Internet]. [cité 10 oct 2023]. Disponible sur : <https://www.youtube.com/watch?v=.75UpzehL54>.
- [19] Lombart B, Guiot C, Maunoury N. Manuel pratique d'hypnoanalgésie pour les soins en pédiatrie. Paris: SPARADRAP; 2015, 100 p.
- [20] DiBona MC. Nitrous oxide and hypnosis; a combined technique. *Anesth Prog* [Internet] 1979;26(1):17–9 [cité 9 oct 2023, disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2515970/>].
- [21] Annequin D. Nitrous oxide (N₂O) angel or devil? *Pediatr Anesth* [Internet] 2020;30(4):388–9 [cité 19 févr 2023, disponible sur : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pan.13834>].
- [22] Ng J, Frith R. Nanging. *Lancet* [Internet] 2002;360(9330):384 [Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12241780>].
- [23] Massey TH, Pickersgill TT, Peall KJ. Nitrous oxide misuse and vitamin B12 deficiency. *BMJ Case Rep* 2016;2016.
- [24] Annequin D. 24^e journée Pédiadol. La douleur de l'enfant. Quelles réponses ?; 2017, p. 30–41. [cité 1 janv 24 après J.-C.]. MEOPA : mythes et réalités. Toxicité et mésusage. Disponible sur : <https://drive.google.com/file/d/1mF5JR7sWAFzB9DMDDeiZpBBAvtUB57U0L/view?usp=sharing>.
- [25] Victorri-Vigneau C, Gerardin M. Douleur et drépanocytose : des risques d'addiction ? Étude PHEDRE. 26^e journée Pédiadol. La douleur de l'enfant. Quelles réponses ? [Internet], 26; 2019. p. 60–3. Disponible sur : <https://pediadol.org/wp-content/uploads/2020/07/Journ%C3%A9es-P%C3%A9diadol-Livre-des-Actes-2019.pdf>.
- [26] ANSM. Synthèse du rapport d'expertise. Bilan d'addictovigilance protoxyde d'azote. Données 2018–2019. In: Com Sci Perm « Psychotr Stupéf Addict » [Internet]; 2020. Disponible sur : https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a9e47ad8bffd2f9b2533127aaecb08a6.pdf.
- [27] Annequin D. Le protoxyde d'azote est surtout un antalgique essentiel ! *Rev Prat* [Internet] 2023;73(1):3 [Disponible sur : <https://www.larevuedupraticien.fr/article/le-protoxyde-dazote-est-surtout-un-antalgique-essentiel>].
- [28] Rowland AS, Baird DD, Weinberg CR, Shore DL, Shy CM, Wilcox AJ. Reduced fertility among women employed as dental assistants exposed to high levels of nitrous oxide. *N Engl J Med* [Internet] 1992;327(14):993–7 [Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1298226>].
- [29] Rosen MA. Nitrous oxide for relief of labor pain: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(5 Suppl. Nature):S110–26.
- [30] Rooks JP. Safety and risks of nitrous oxide labor analgesia: a review. *J Midwifery Womens Health* 2011;56(6):557–65.
- [31] Mazze RI, Kallen B. Reproductive outcome after anesthesia and operation during pregnancy: a registry study of 5405 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161(5):1178–85.

- [32] Mazze RI, Kallen B. Appendectomy during pregnancy: a Swedish registry study of 778 cases. *Obstet Gynecol* 1991;77(6):835–40.
- [33] INRS. Protoxyde d'azote fiche toxicologique [Internet]. INRS; 2018. Disponible sur : https://www.inrs.fr/dms/ficheTox/FicheFicheTox/FICHETOX_267-1/FicheToxSynthetique_267.pdf.
- [34] Passeron J, Guilleux A, Guillemot M, Langlois E, Pillière F. Protoxyde d'azote lors de l'utilisation du MEOPA en milieu de soins: toxicité. *Ref Sante Trav* [Internet] 2016;148:10 [Disponible sur : <https://www.inrs.fr/dms/inrs/CataloguePapier/DMT/TI-TP-26/tp26.pdf>].
- [35] Staubli G, Baumgartner M, Sass JO, Hersberger M. Laughing Gas in a Pediatric Emergency department—fun for all participants: vitamin B12 status among medical staff working with nitrous oxide. *Pediatr Emerg Care* [Internet] 2016;32(12):827–9 [Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26569075>].
- [36] European Society of Anaesthesiology task force on use of nitrous oxide in clinical anaesthetic practice. The current place of nitrous oxide in clinical practice: an expert opinion-based task force consensus statement of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2015;32(8):517–20.
- [37] Onody P, Gil P, Hennequin M. Safety of inhalation of a 50 % nitrous oxide/oxygen premix: a prospective survey of 35,828 administrations. *Drug Saf* 2006;29(7):633–40.
- [38] Buhre W, Disma N, Hendrickx J, DeHert S, Hollmann MW, Huhn R, et al. European Society of Anaesthesiology Task Force on Nitrous Oxide: a narrative review of its role in clinical practice. *Br J Anaesth* [Internet] 2019;122(5):587–604 [cité 18 avr 2019, disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.01.023>].
- [39] Livingston M, Lawell M, McAllister N. Successful use of nitrous oxide during lumbar punctures: a call for nitrous oxide in pediatric oncology clinics. *Pediatr Blood Cancer* [Internet] 2017;64(11) [Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28475231>].
- [40] King TL. From forgotten to mainstream: how a nurse-midwife's commitment to nitrous oxide changed practice. *J Midwifery Womens Health* 2011;56(6):541–2.
- [41] Rooks JP. Nitrous oxide for pain in labor — why not in the United States? *Birth* [Internet] 2007;34(1):3–5 [cité 27 juin 2023, disponible sur : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1523-536X.2006.00150.x>].
- [42] Crellin D, Babl FE, Sullivan TP, Cheng J, O'Sullivan R, Hutchinson A. Procedural restraint use in preverbal and early-verbal children. *Pediatr Emerg Care* 2011;27(7):622–7.