



57^è 
Société de Gerontologie
de l'Ouest et du Centre

Journées
de FORMATION et de RECHERCHE
de **GÉRONTOLOGIE**
de l'Ouest et du Centre



*Le protoxyde d'azote dans
la dépression résistante des
personnes âgées :
c'est vraiment du sérieux!*

*Thomas DESMIDT, CHU de Tours
Département de Psychiatrie de la Personne Agée*



Conflits d'intérêt

- Aucun pour cette presentation

- Par ailleurs
 - Parts dans Synaptys Neuroscience
 - Consultant pour BMS
 - Invitations à des Congrès:
 - Janssen, Lundbeck, Eisai



Histoire N2O



1772

Découverte N2O, Joseph Priestley

1844

1^{ère} extraction dentaire sans douleur, Horace Wells aux USA

1980

Quelques essais en psychiatrie

1799

Découverte de ses propriétés anxiolytiques et euphoriques, Humphry Davy : Gaz Hilarant

1860

Début de l'utilisation du N2O en anesthésie



Histoire récente du N2O

- **2001** : AMM en France pour le MEOPA (Mélange Equimolaire O2 N2O)
 - Indications :
 - Analgésie de courte durée des actes douloureux ou en cas de douleur légère à modérée chez l'adulte et l'enfant de plus d'un mois
 - Analgésie en obstétrique dans l'attente d'une péridurale ou en cas de contre indication
 - Sédation en soins dentaires chez les nourrissons, enfants, adolescents, patients anxieux, ou handicapés
- **2009** : Possibilité d'utilisation hors hôpital, accompagné d'un PGR (Plan de Gestion des Risques)
- Liste des médicaments essentiels de l'OMS

Le MÉOPA pour avoir moins mal

Qu'est-ce que c'est ?

Le MÉOPA est un mélange de deux gaz : l'oxygène et le protoxyde d'azote.

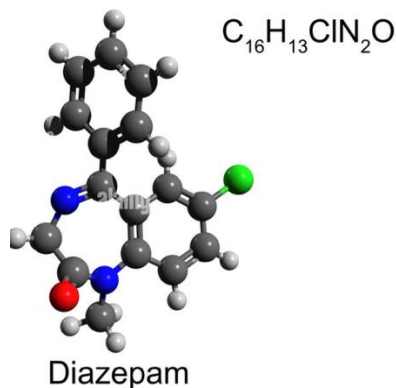
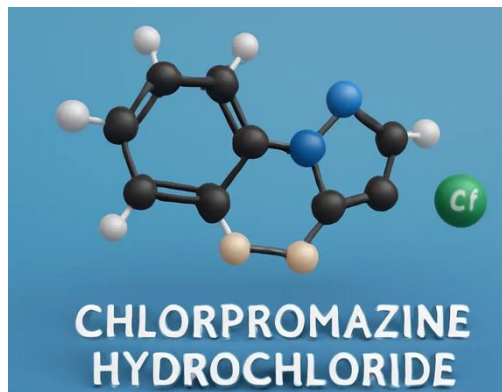
A quoi ça sert ?

Ce mélange spécial permet que tu aies moins mal et moins peur quand on doit te faire des examens ou des soins douloureux.





Repositionnement Anesthésie <-> Psychiatrie



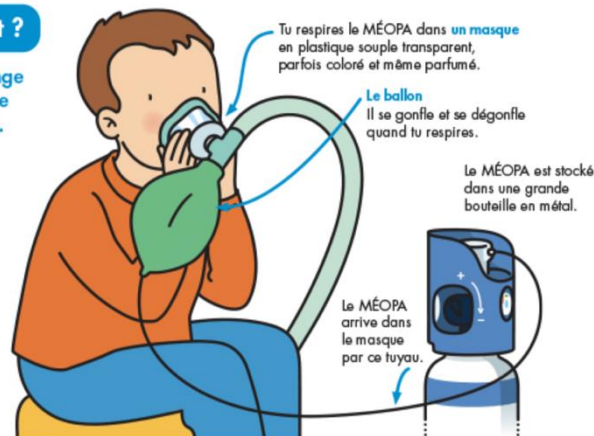
Le MÉOPA pour avoir moins mal

Qu'est-ce que c'est ?

Le MÉOPA est un mélange de deux gaz : l'oxygène et le protoxyde d'azote.

A quoi ça sert ?

Ce mélange spécial permet que tu aies moins mal et moins peur quand on doit te faire des examens ou des soins douloureux.





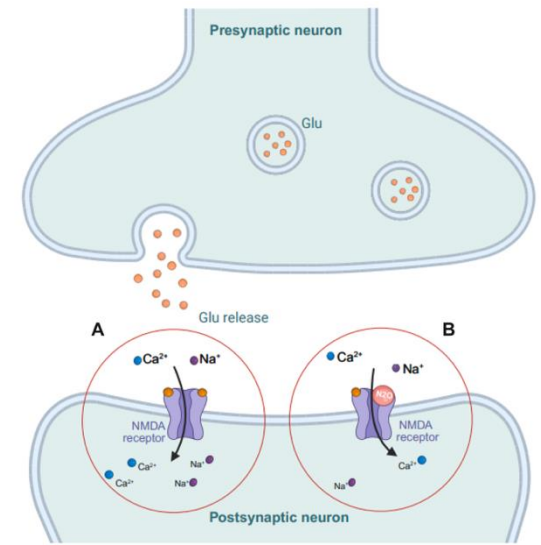
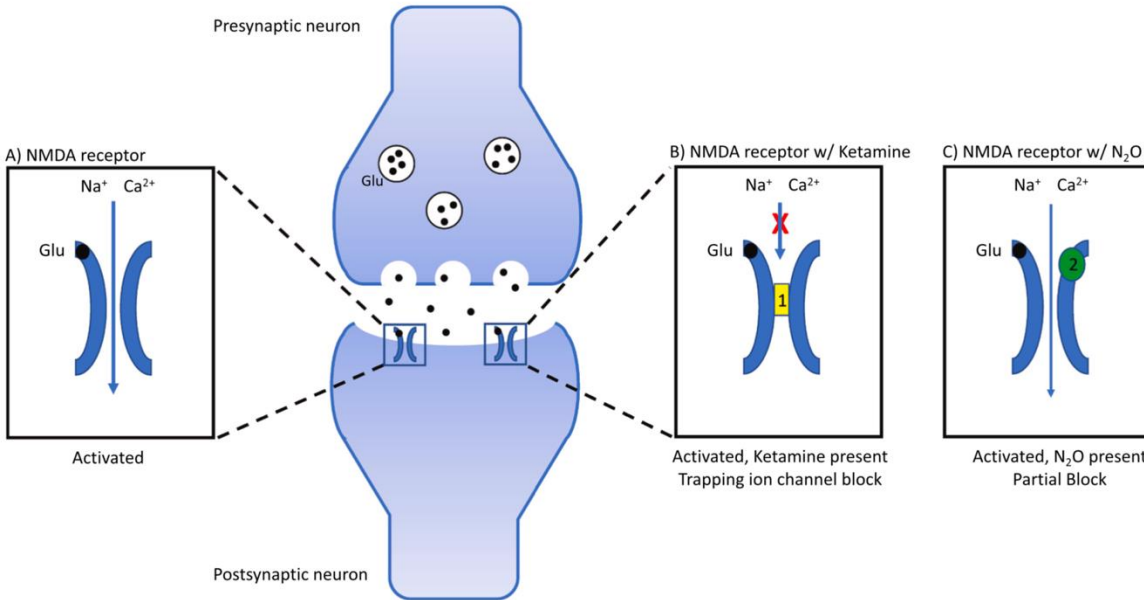
Pharmacocinétique / Dynamie

- Gaz incolore, pratiquement inodore (légèrement sucré)
- Passage rapide de la barrière alvéolaire
 - Compétition avec O₂ si 100% N₂O, risque d'hypoxie
- Passe facilement la barrière hémato-encéphalique
- Non métabolisé, éliminé inchangé par les poumons
 - Elimination complète en 16h après l'exposition
- Contre indications
 - Pathologies pulmonaires sévères (Insuffisance respiratoire, emphysème), HTIC, anomalies neurologiques récentes non expliquées, déficit connu et non substitué en B9 ou B12

Nitrous Oxide: an emerging novel treatment for treatment-resistant depression

Darin F. Quach, Victoria C. de Leon, Charles R. Conway*

Department of Psychiatry, Washington University School of Medicine, Saint Louis, MO, United States of America



Nitrous oxide: possible targets

- **GLUTAMATE**
 - NMDAR antagonist
 - AMPAR antagonist (weak)
 - Decreased glutamate release (amygdala not hippocampus)
- **GABA**
 - GABA-A receptor potentiation (weak)
 - GABA-C receptor antagonist (weak)
 - Disinhibitory effects in hippocampus
- **OTHER RECEPTORS & CHANNELS**
 - T-type (LVA) Ca^{2+} channel blocker ($\text{Ca}_v3.2 \gg \text{Ca}_v3.1$)
 - Opiate receptor activation
 - α -adrenergic receptor activation
 - TREK-1 activation
 - 5HT-3 receptor antagonist (weak)
 - $\alpha 4\beta 2 \gg \alpha 4\beta 4$ nicotinic receptor antagonist (weak)

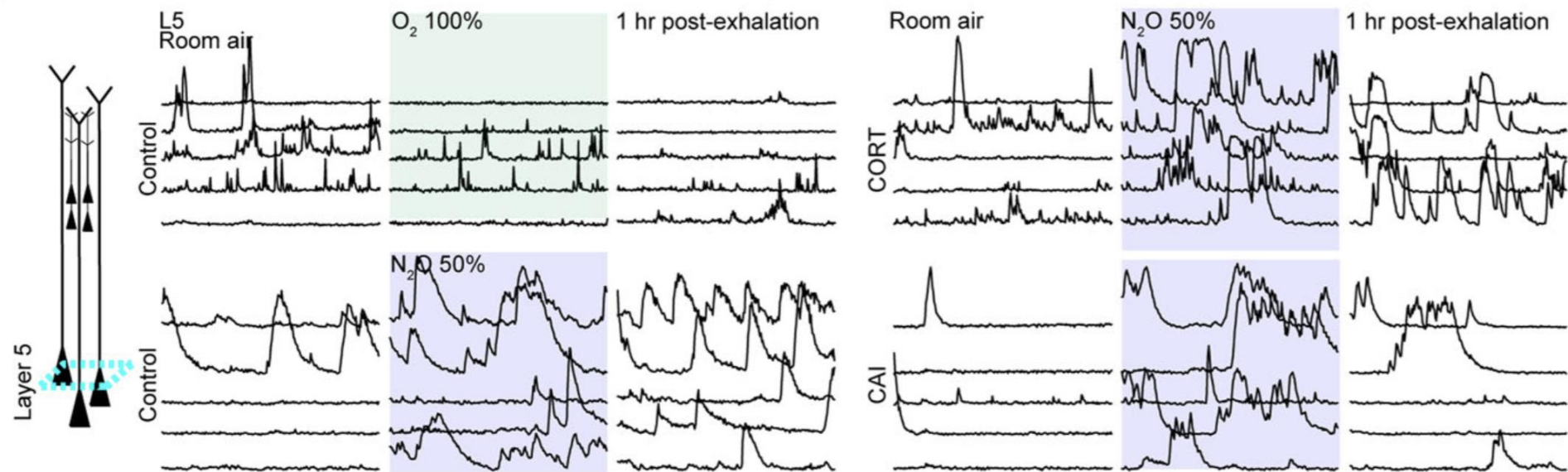
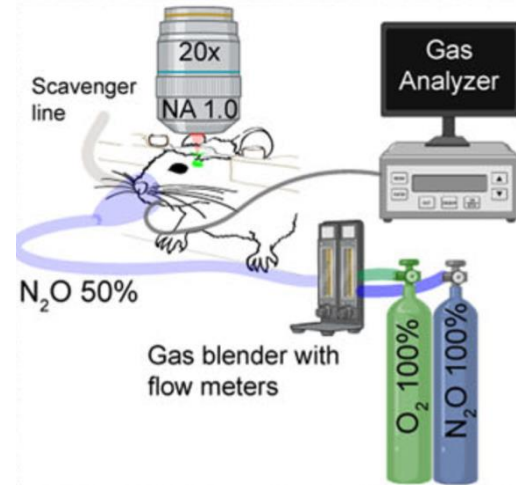
Nitrous oxide activates layer 5 prefrontal neurons via SK2 channel inhibition for antidepressant effect

nature communications












Received: 23 September 2024

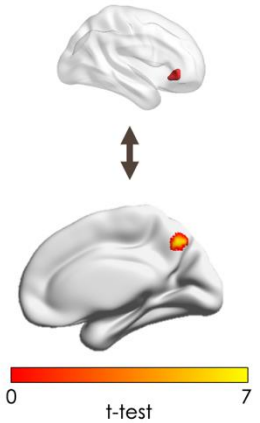
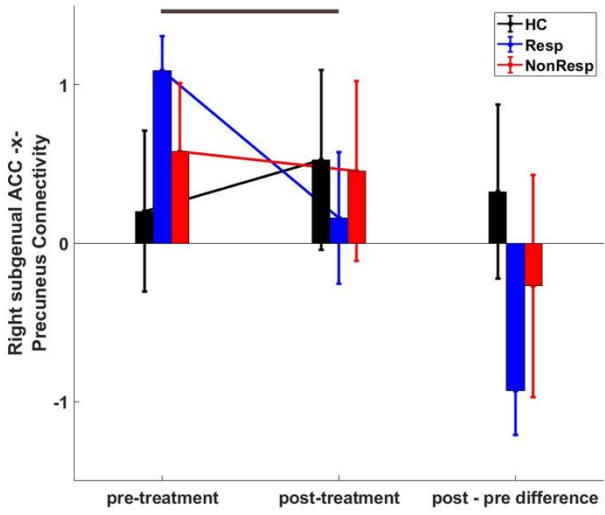
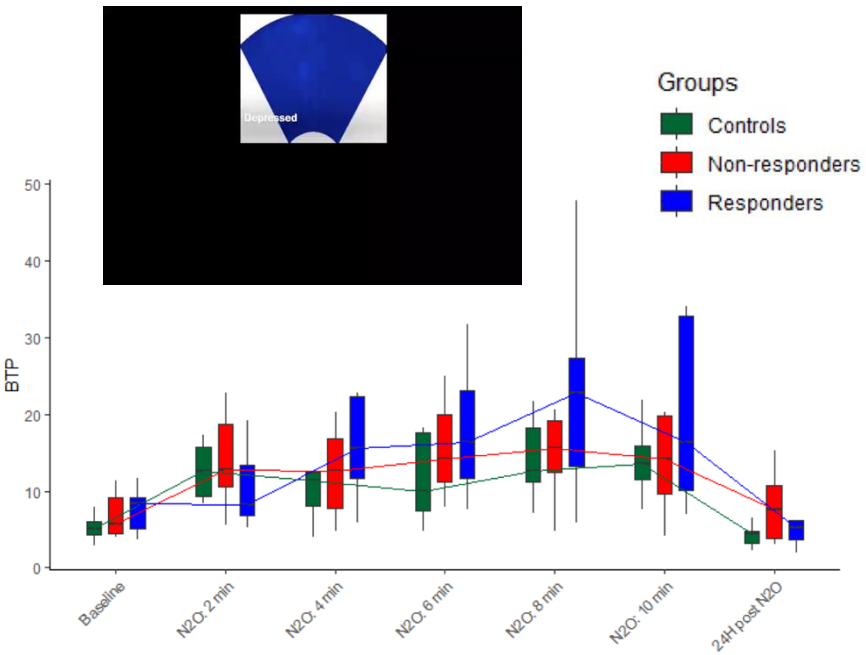
Accepted: 4 March 2025

Joseph Cichon^{1,2}✉, Thomas T. Joseph¹, Xinguo Lu^{3,4},
Andrzej Z. Wasilczuk¹, Max B. Kelz^{1,2}, Steven J. Mennerick^{3,4},
Charles F. Zorumski^{3,4} & Peter Nagele⁵



Changes in cerebral connectivity and brain tissue pulsations with the antidepressant response to an equimolar mixture of oxygen and nitrous oxide: an MRI and ultrasound study Molecular Psychiatry 2023

Thomas Desmidt ^{1,2,3,5}, Paul-Armand Dujardin³, Frédéric Andersson¹, Bruno Brizard ¹, Jean-Pierre Réménières¹, Valérie Gissot ³, Nicolas Arlicot ^{1,2}, Laurent Barantin ¹, Fabien Espitalier^{1,2}, Catherine Belzung ¹, Arnaud Tanti ¹, Gabriel Robert ⁴, Samuel Bulteau⁵, Quentin Gallet⁶, François Kazour⁶, Sandrine Cognet², Vincent Camus ^{1,2}, Wissam El-Hage^{1,2,3}, Pierre Poupin ² and Helmet T. Karim ^{7,8}

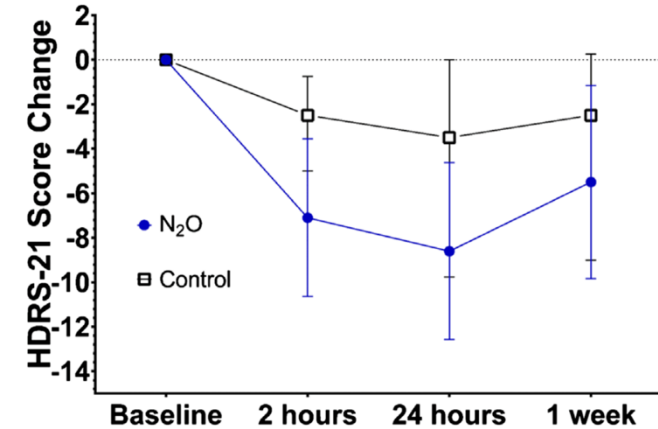


Nitrous Oxide for Treatment-Resistant Major Depression: A Proof-of-Concept Trial

Peter Nagele, Andreas Duma, Michael Kopec, Marie Anne Gebara, Alireza Parsoei, Marie Walker, Alvin Janski, Vassilis N. Panagopoulos, Pilar Cristancho, J. Philip Miller, Charles F. Zorumski, and Charles R. Conway

Biological Psychiatry ■■■, 2015;

N=20 avec depression sévère résistante
exposés à 1 heure de MEOPA

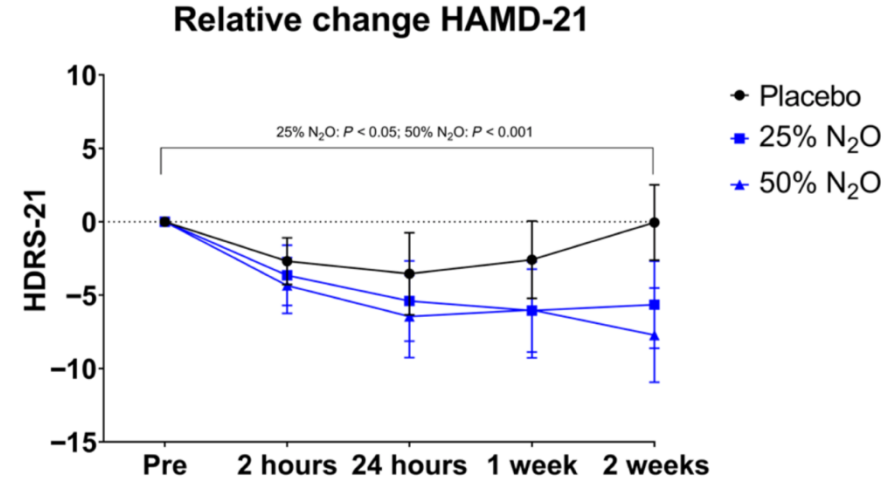


A phase 2 trial of inhaled nitrous oxide for treatment-resistant major depression

Peter Nagele^{1*}, Ben J. Palanca², Britt Gott³, Frank Brown¹, Linda Barnes³, Thomas Nguyen², Willa Xiong³, Naji C. Salloum^{3†}, Gemma D. Espejo³, Christina N. Lessov-Schlaggar³, Nisha Jain¹, Wayland W. L. Cheng², Helga Komen², Branden Yee², Jacob D. Bolzenius², Alvin Janski³, Robert Gibbons⁴, Charles F. Zorumski^{3,5}, Charles R. Conway^{3,5}

Nagele et al., *Sci. Transl. Med.* **13**, eabe1376 (2021)

Idem mais 2 types d'intervention :
50% et 25% N₂O



A phase 2 trial of inhaled nitrous oxide for treatment-resistant major depression

Nagele *et al.*, *Sci. Transl. Med.* **13**, eabe1376 (2021)

Peter Nagele^{1*}, Ben J. Palanca², Britt Gott³, Frank Brown¹, Linda Barnes³, Thomas Nguyen², Willa Xiong³, Naji C. Salloum^{3†}, Gemma D. Espejo³, Christina N. Lessov-Schlaggar³, Nisha Jain¹, Wayland W. L. Cheng², Helga Komen², Branden Yee², Jacob D. Bolzenius², Alvin Janski³, Robert Gibbons⁴, Charles F. Zorumski^{3,5}, Charles R. Conway^{3,5}

Adverse event	50% N ₂ O (n = 23)	25% N ₂ O (n = 20)	Placebo (n = 22)
I. During or immediately after inhalation session			
Haziness	3 (13%)	1 (5%)	0
Dizziness	3 (13%)	0	0
Lightheadedness	2 (9%)	1 (5%)	0
Laughing	3 (13%)	0	0
Feeling disconnected	6 (26%)	0	1
Feeling high	3 (13%)	0	0
Memory gaps	1 (4%)	0	0
Paranoia	1 (4%)	0	0
Headache	4 (17%)	2 (10%)	3 (14%)
Sleepiness	2 (9%)	1 (5%)	0
Weakness/heavy	2 (9%)	1 (5%)	0
Nausea	5 (21%)	1 (5%)	0
Vomiting	2 (9%)	0	0
Dry mouth	2 (9%)	0	0
Tingling	3 (13%)	1 (5%)	0

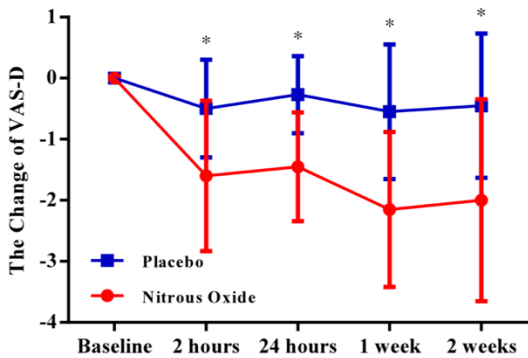
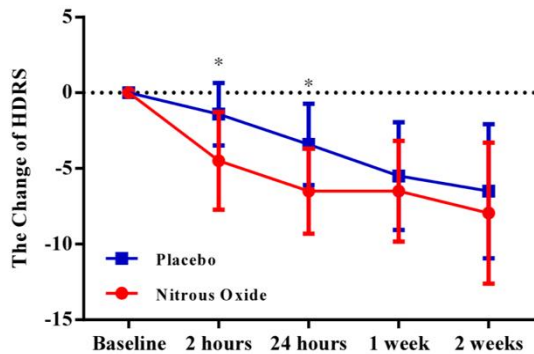


Efficacy and safety of nitrous oxide for patients with treatment-resistant depression, a randomized controlled trial

Danfeng Yan^{a,b,c,1}, Bangshan Liu^{a,b,1}, Xiyu Wei^{a,b}, Wenwen Ou^{a,b}, Mei Liao^{a,b}, Shanling Ji^d, Yan Peng^{a,b}, Jin Liu^{a,b}, Shibin Wu^e, Mi Wang^{a,b}, Yumeng Ju^{a,b}, Li Zhang^{a,b}, Zexuan Li^{a,b}, Lingjiang Li^{a,b,**}, Yan Zhang^{a,b,*}

Psychiatry Research 317 (2022) 114867

N=44
Dépression
modérément
résistante
1 heure de MEOPA



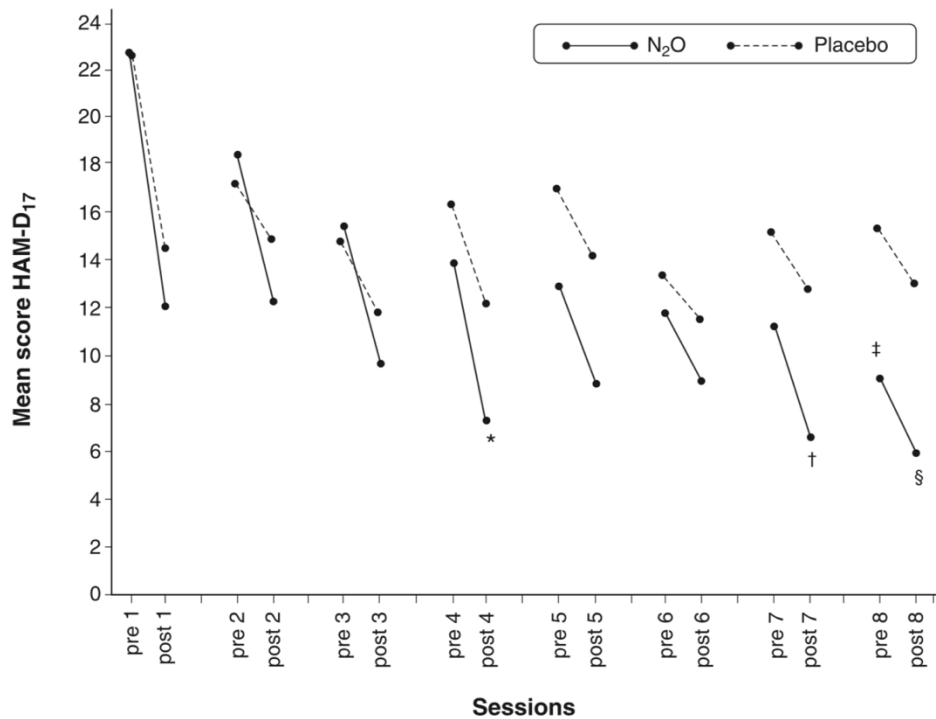
Nitrous oxide as an adjunctive therapy in major depressive disorder: a randomized controlled double-blind pilot trial

Mara C. Guimarães,¹ Tiago M. Guimarães,¹ Jaime E. Hallak,^{1,2} João Abrão,³ João P. Machado-de-Sousa^{1,2}

Braz J Psychiatry. 2021

N=23, 1heure de MEOPA,
2 fois/semaine pendant 4
semaines

>90% de Réponse
75% de Rémission



Priority Communication

Antidepressant Effects of Nitrous Oxide in Major Depressive Disorder: A Phase 2b Randomized Clinical Trial

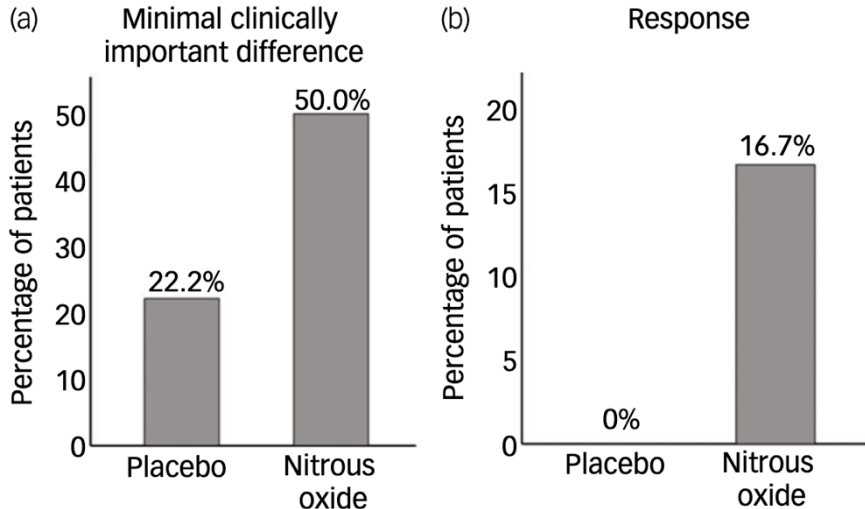
Paul S. Myles, Jayashri Kulkarni, Jessica Kasza, Sophie Wallace, Carolyn Deng, Alisa Turbić, Verna Aykanat, Charles R. Conway, Frank Brown, Royce Lee, Robert D. Gibbons, and Peter Nagele

Biological Psychiatry: Global Open Science July 2025

Sustained mood improvement with laughing gas exposure (SMILE): a randomised, placebo-controlled pilot trial of nitrous oxide for treatment-resistant depression

BJPsych Open (2025)

N=40 avec dépression modérément à sévèrement résistante
1 heure de MEOPA hebdomadaire pendant 4 semaines
Evaluation à 1 mois et demi



N=81 avec dépression modérément à sévèrement résistante
1 heure de MEOPA (ou 25% N2O) hebdomadaire pendant 4 semaines
Evaluation à 7 semaines

Table 3. Response and Remission

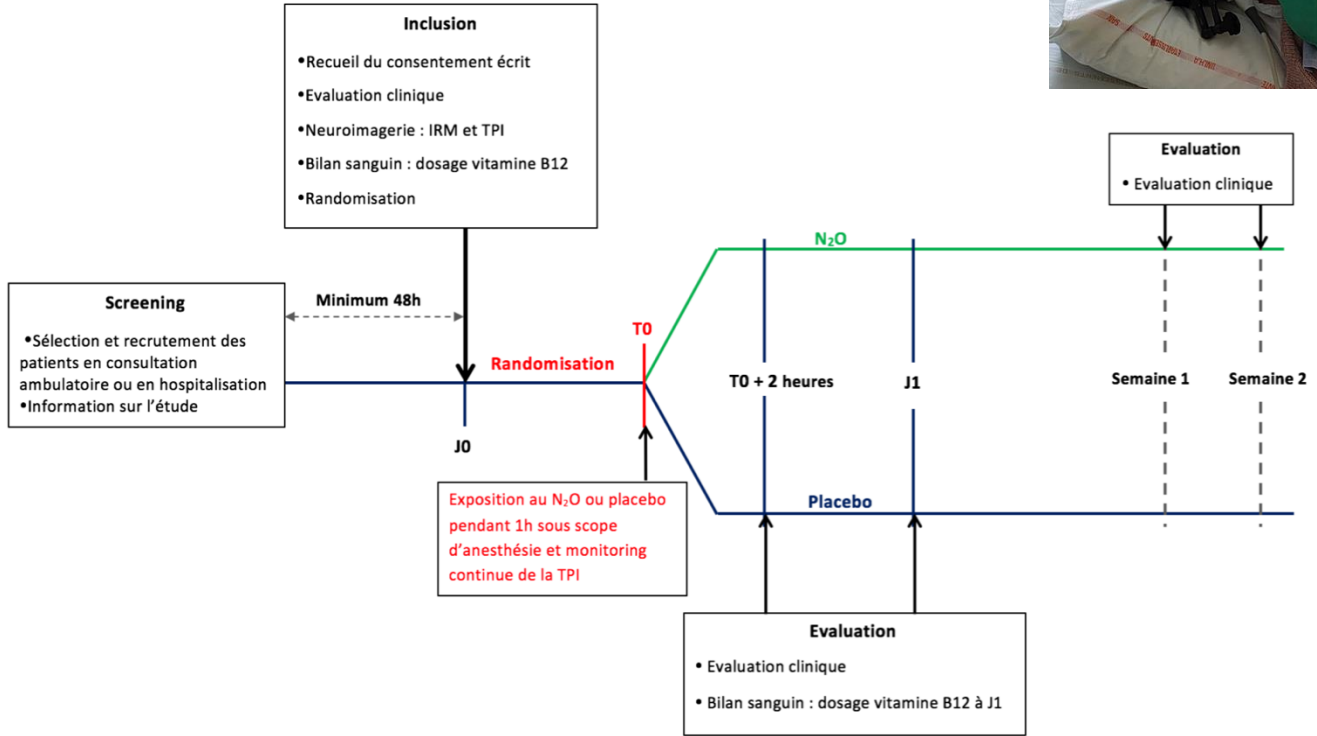
	Nitrous Oxide, n (%)	Control, n (%)
Treatment Response, ≥50% Reduction in HAM-D		
Average Over First 3 Weeks	11/34 (32.3%)	6/36 (16.7%)
Day 1 ^a	15/39 (38.5%)	8/39 (20.5%)
Week 7	13/32 (40.6%)	9/33 (27.3%)

TITRE COMPLET

Protoxyde d'Azote dans la Dépression Résistante du Sujet Âgé: un essai randomisé en double aveugle contre placebo – PROTO-BRAIN

INVESTIGATEUR COORDONNATEUR

Thomas DESMIDT



N=60, multicentrique

60-90ans, Dépression résistante à au moins 1 ADP

MMS>23/30

Rationnel chez le sujet âgé

Avantages N2O

- Efficacité Rapide
- Profil pharmacologique favorable pour le sujet âgé
- Pas limité par les insuffisances d'organes (sauf pulmonaires)
- Vasodilation qui facilite le passage de la BHE
- MEOPA d'utilisation courante depuis des dizaines d'années, y compris chez le sujet âgé
- Facilement disponible (hôpital et ambulatoire sous certaines conditions)

Inconvénients N2O

- Efficacité Prolongée?
- Protocole idéal encore mal caractérisé (Dose, Durée, répétition des séances?)
- Nausées, Effets dissociatifs?
- Risque de mésusage?
- Risque de carence en vitamine B12?
 - Les cas rapportés concernent une utilisation intensive de N2O à 100%

« LE PROTO,
C'EST JUSTE TENDANCE
ET SANS DANGER ! »

En es-tu vraiment sûr(e) ?

HCL
HOSPICES CIVILS
DE LYON

**SERVICE HOSPITALO-
UNIVERSITAIRE
DE PHARMACO-TOXICOLOGIE**

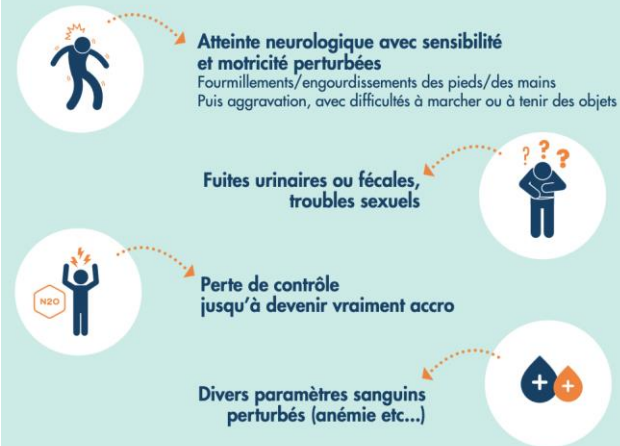
TU CONNAIS LE CÔTÉ FUN,
MAIS AS-TU UNE IDÉE CLARE
DES RISQUES POUR TA SANTÉ ?
En voici quelques-uns...

EN CAS DE PRISE PONCTUELLE



i La quantité minimale entraînant des symptômes est inconnue

EN CAS DE PRISES RÉPÉTÉES ET/OU MASSIVES



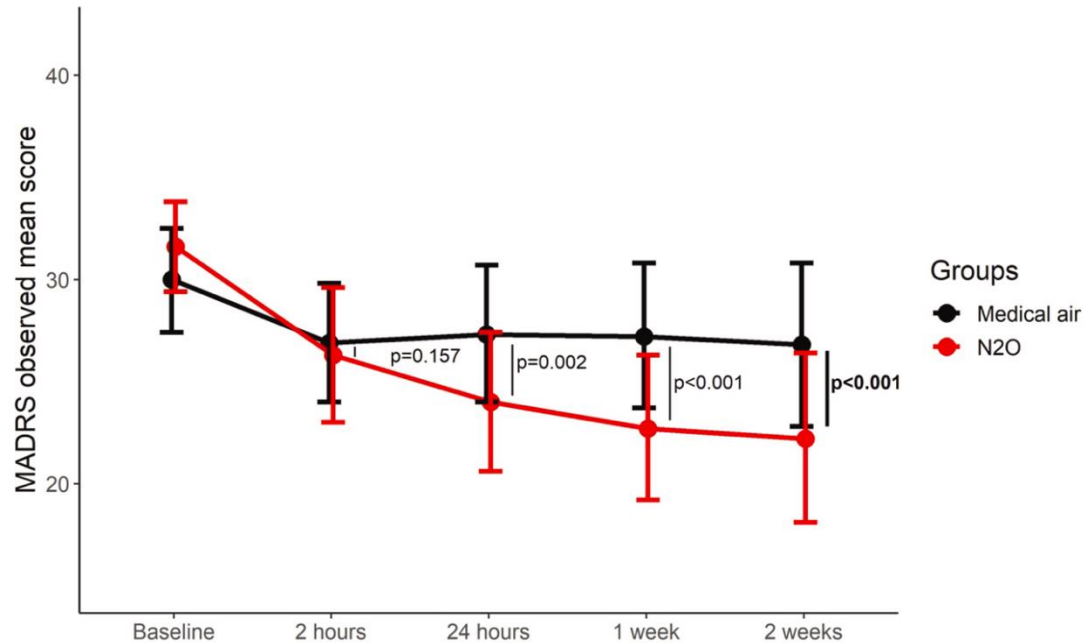
i Près de **76% DES APPELS** reçus par les centres antipoison concernent des atteintes neurologiques avec parfois des **SÉQUELLES** persistantes nécessitant une rééducation

Source : Bilan des centres antipoison / Bilan des centres d'addictologie
<https://www.arsp.fr/actualites/protocoles-de-soins-des-revaccinateurs-en-faune> (publié le 16/11/2021)

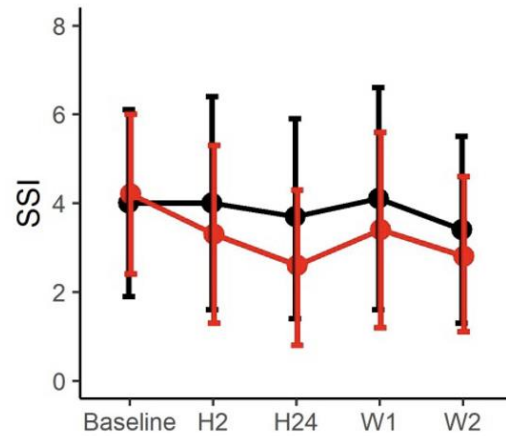
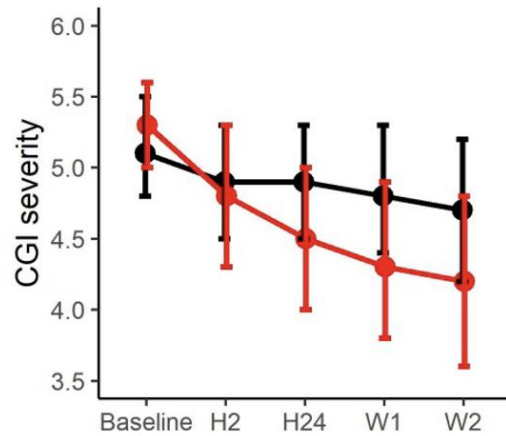
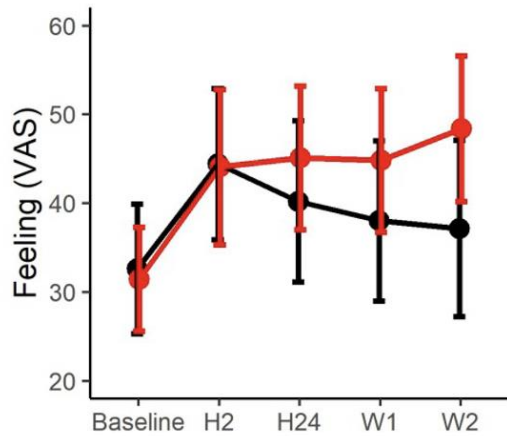
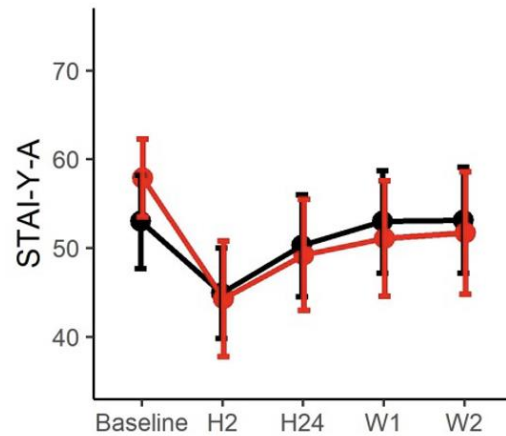
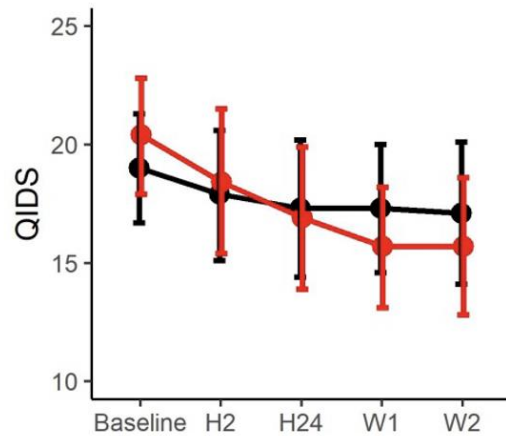
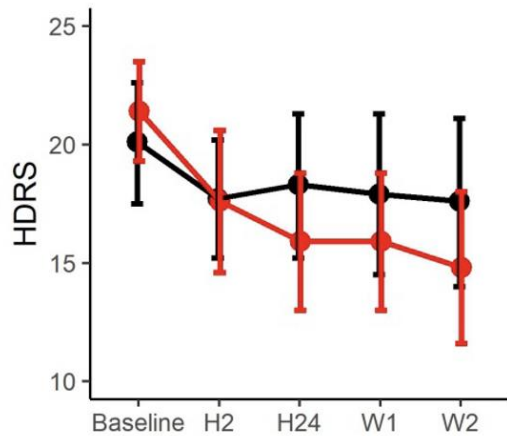
Nitrous oxide for late-life depression with inadequate antidepressant response: a randomised controlled trial

Antony Salamé,^a Samuel Bulteau,^{d,h} Gabriel Robert,^{e,f} Anais Vandevelde,^a Valérie Gissot,^{a,c} Marie-Sara Agier,^a Quentin Gallet,^g Jacques-Alexis Nkodo,^a Victoire Leroy,^{a,b} Paul Brunault,^{a,b} Hélène Bourgoin,^a Nicolas Arlicot,^{a,b} Fabien Espitalier,^{a,b} Amélie Le Gouge,^{a,c} Wissam El-Hage,^{a,b,c} Vincent Camus,^{a,b} Pierre Poupin,^{a,c,h} and Thomas Desmidt^{a,b,c,*}

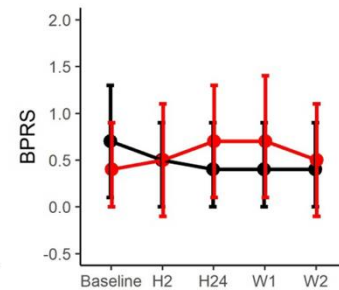
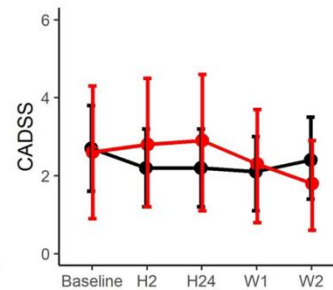
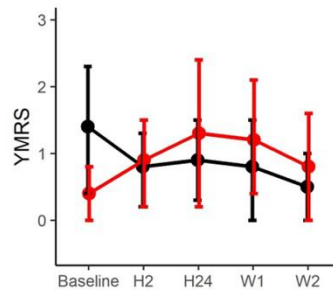
eClinicalMedicine
2026;94: 103860



Characteristic	N ₂ O	Control
	n = 30	n = 30
Age (years)	74.5 (7.4)	70.2 (8.1)
Female sex	20 (66.7%)	21 (70%)
BMI (kg/m ²)	25.6 (4)	28.5 (7.3)
SBP (mmHg), n = 59 (30/29) ^a	135.2 (18.1)	134.7 (19.6)
DBP (mmHg), n = 59 (30/29) ^a	74.9 (13.2)	77.6 (12.3)
CIRS	8.7 (4.5)	7.6 (4.9)
Early-Onset Depression	21 (70%)	21 (70%)
Number of previous MDE, n = 59 (29/30) ^a	3 [2; 5]	3 [2; 5]
Duration of MDE (weeks)	99.7 (84.8)	116.1 (95.5)
Maudsley Staging Method	8.8 (2.6)	8.4 (2.1)
MMSE	27 (2.5)	27.5 (1.9)
Current medications, n = 59 (29/30) ^a		
Antidepressants		
SSRI	11 (37.9%)	10 (33.3%)
SNRI	14 (48.3%)	11 (36.7%)
Tricyclic	1 (3.4%)	3 (10%)
Tetracyclic	8 (27.6%)	10 (33.3%)
Vortioxetine	2 (6.9%)	3 (10%)
Others		
Antiepileptic	4 (13.8%)	9 (30%)
Benzodiazepines	16 (55.2%)	15 (50%)
MADRS	31.6 (5.9)	30.0 (6.9)
HDRS	21.4 (5.7)	20.1 (6.8)
CGI severity	5.3 (0.8)	5.1 (0.9)
QIDS-SR	20.4 (6.5)	19.0 (6.1)
STAI-Y-A	57.9 (11.9)	53.0 (14.1)
VAS	31.4 (15.7)	32.6 (19.6)



	N₂O	Control
	n = 29	n = 29
Duration of exposure, min	60.1 (3)	60 (0)
Volume administered, litres	543.8 (47.7)	513.7 (106.6)
Adverse event during exposure		
Anxiety	5 (17.2%)	3 (10.3%)
Numbness	4 (13.8%)	0 (0%)
Dizziness	3 (10.3%)	0 (0%)
Panic attack	2 (6.9%)	0 (0%)
Nausea	1 (3.4%)	1 (3.4%)
Headache	0 (0%)	2 (6.9%)
Others ^a	2 (6.9%)	1 (3.4%)
Adverse event after exposure		
Panic attack	3 (10.3%)	1 (3.4%)
Headache	1 (3.4%)	0 (0%)
Dizziness	0 (0%)	1 (3.4%)
Weakness	1 (3.4%)	0 (0%)
Lightheadedness	1 (3.4%)	0 (0%)
Tinnitus	1 (3.4%)	0 (0%)
Falling	0 (0%)	1 (3.4%)
Difficulty urinating	1 (3.4%)	0 (0%)
Abdominal pain	0 (0%)	1 (3.4%)
Nausea	1 (3.4%)	0 (0%)
Diarrhoea	0 (0%)	1 (3.4%)
Constipation	1 (3.4%)	0 (0%)
Vitamin B12^c, pmol/L		
Baseline (n = 29, n = 30)	368.1 (141.7)	347.3 (154.7)
24 h post treatment (n = 27, n = 27)	379.0 (167.5)	349.0 (151.1)
Blinding check (n = 24/n = 27)		
Thinks they know which the treatment they received ^b		
No	7 (29.2%)	8 (29.6%)
Yes	17 (70.8%)	19 (70.4%)
If yes		
Answers N ₂ O	11 (64.7%)	2 (10.5%)
Answers medical air	6 (35.3%)	17 (89.5%)





Conclusion

- Manque encore des études de grande envergure, avec doses répétées et suivi à plus long terme
- MEOPA semble particulièrement efficace et bien toléré chez le sujet âgé
- Sa place dans l'algorithme du traitement de la dépression pourrait être plus précoce que la kétamine par exemple
 - En particulier en raison de la facilité d'accès/mise en œuvre et de son faible coût
 - (1 heure = mois de 10 euros)
- Intérêt dans des populations spécifiques
 - PA fragiles +/- troubles cognitifs +/- en EHPAD
 - Dépression bipolaire
 - Crise suicidaire
 - Adolescents? Addiction? Troubles anxieux?...



POLE PSYCHIATRIE-ADDICTOLOGIE
DEPARTEMENT UNIVERSITAIRE DE PSYCHIATRIE DE LA PERSONNE ÂGÉE
 Service ambulatoire, de liaison et d'hospitalisation complète en PPA

HOPITAL BRETONNEAU – 2 BOULEVARD TONNELLE A TOURS

Chef de département :
Pr Thomas DESMIDT

Secrétariat :
 Tel : 02.34. 37. 89. 52
 Fax : 02.18.37.08.96

Service de Psychiatrie de la Personne Âgée :

Pr Thomas DESMIDT
PU-PH

Dr Jacques Alexis NKODO

PH

Dr Emmeline CHAROLLAIS

Assistante Spécialiste

Cadre supérieur de santé :
 02.47.47.47.47 -
 poste 7 6541

Objet : PROTOCOLE MEOPA EN SOINS COURANT DANS LES TROUBLES AFFECTIFS ET APPARENTES

T. DESMIDT, Version octobre 2023

Sommaire

Matériel 1

Indications et Contre Indications 2

Procédure 3

Les risques principaux de la procédure sont..... 3

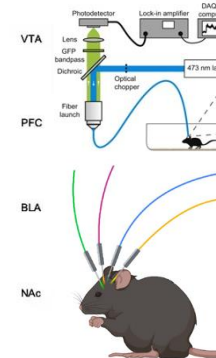
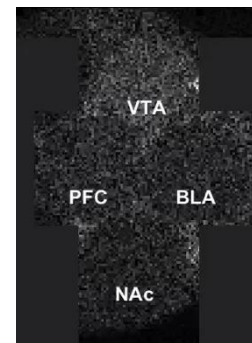
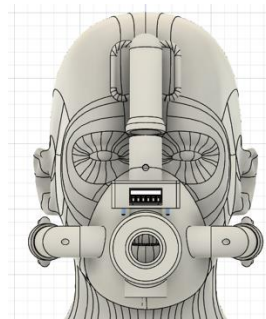
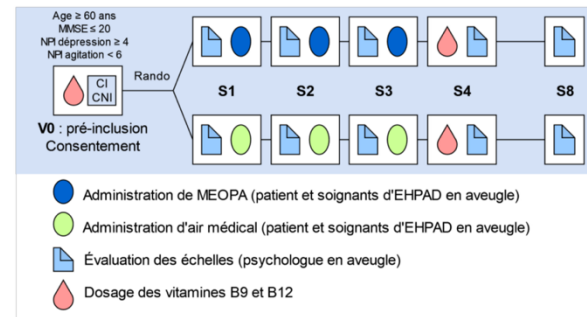
Durée d'Exposition 4

Evaluation..... 4



Recherches en cours N2O au CHU/INSERM

- **PROTO-EHPAD**
 - RCT Depression de patients avec maladie d'Alzheimer en EHPAD (n=96)
- **PROTORIX**
 - RCT pour la crise suicidaire aux urgences (n=30)
- **PROTO-MOUSE**
 - Effets neurobiologiques sur modèles murins
- **POTESTA :**
 - RCT dans le stress post traumatique (n=90)
- **PROTO-DUREE**
 - Durée d'efficacité en soins courants (n>100)
- **PROTO-KETA**
 - Biais Cognitif dans la réponse à la kétamine et au N2O (Salpêtrière)
- **PROTOBRAIN 2.1**
 - Marqueurs réponses au N2O en IRM et US
- **PROTO-DM : PEPR PRO-PSY**



• 3 France 3

RÉPUBLIQUE
FRANÇAISE
Liberté
Égalité
Fraternité

ans **Inserm**
La science pour la santé
From science to health

Europe 1

RTL



larevuedupraticien

la Nouvelle
République.fr



Ca M'INTÉRESSE
LA DÉPÊCHE
Capital

RTL Actu Radios Grille Podcasts

Écouter le direct

Accueil > Actu > Santé > "Ça m'a sauvé la vie" : du gaz hilarant pour soigner la dépression ?

🕒 2 min de lecture

"Ça m'a sauvé la vie" : du gaz hilarant pour soigner la dépression ?

Une équipe du CHU de Tours vient peut-être de participer à une révolution dans le traitement médical de la dépression. Elle a mené une étude pour traiter cette maladie grâce au gaz hilarant.





Merci!

thomas.desmidt@univ-tours.fr

