



*Le protoxyde d'Azote dans la dépression du
sujet âgé :
est-ce vraiment sérieux?*

CONSULTATION INTERSECTORIELLE DE
GÉRONTOPSYCHIATRIE

C | M | Centre *Mémoire* de Ressource et de Recherche
R | R | ——— T O U R S ———



Pr Thomas Desmidt
INSERM U1253, Ibrain
Département de Psychiatrie de la Personne Agée
CHU de Tours
thomas.desmidt@univ-tours.fr

Conflits d'intérêt

- Pas de conflit d'intérêt en lien avec cette présentation
- Autres:
 - Synaptys neuroscience, Janssen, Lundbeck, Eisai



- 1772 : découverte du N2O
- 1844 : 1^{ère} extraction dentaire sans douleur
- 2001 : AMM en France
- 2009 : Possibilité d'utilisation hors hôpital

MEOPA = Mélange Equimolaire
Oxygène Protoxyde d'Azote
50% O2 + 50% N2O

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.

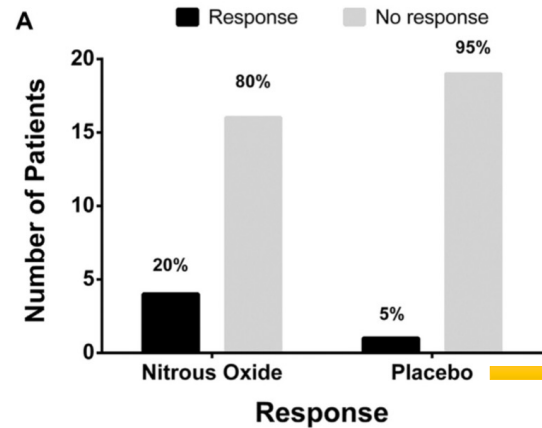
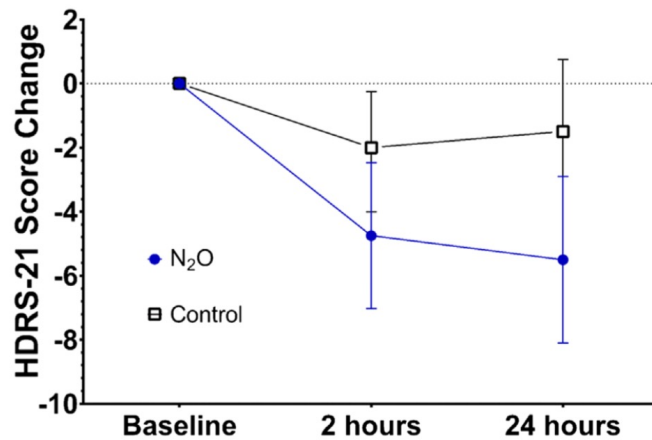


Nitrous Oxide for Treatment-Resistant Major Depression: A Proof-of-Concept Trial

Biological Psychiatry ■■■, 2015;

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

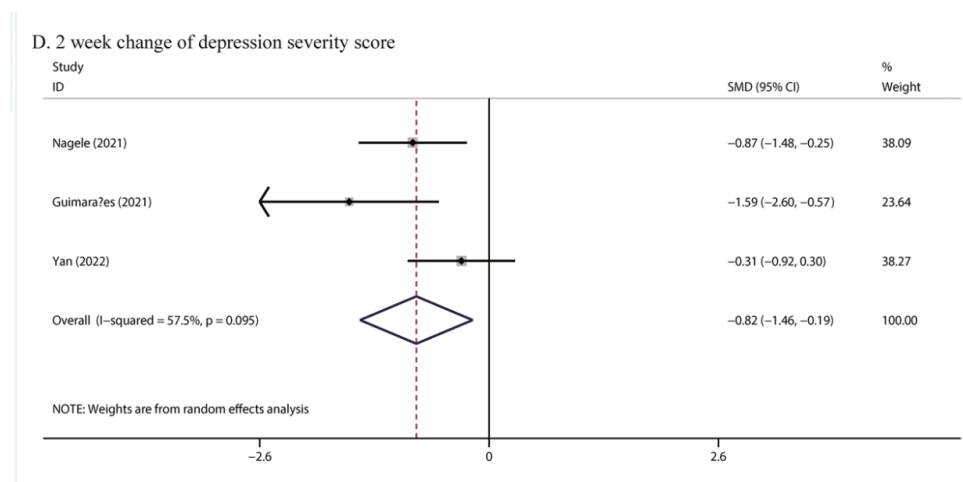
N=20 avec depression sévère résistante exposés à 1 heure de MEOPA




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

The efficacy and tolerability of inhaled nitrous oxide in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis

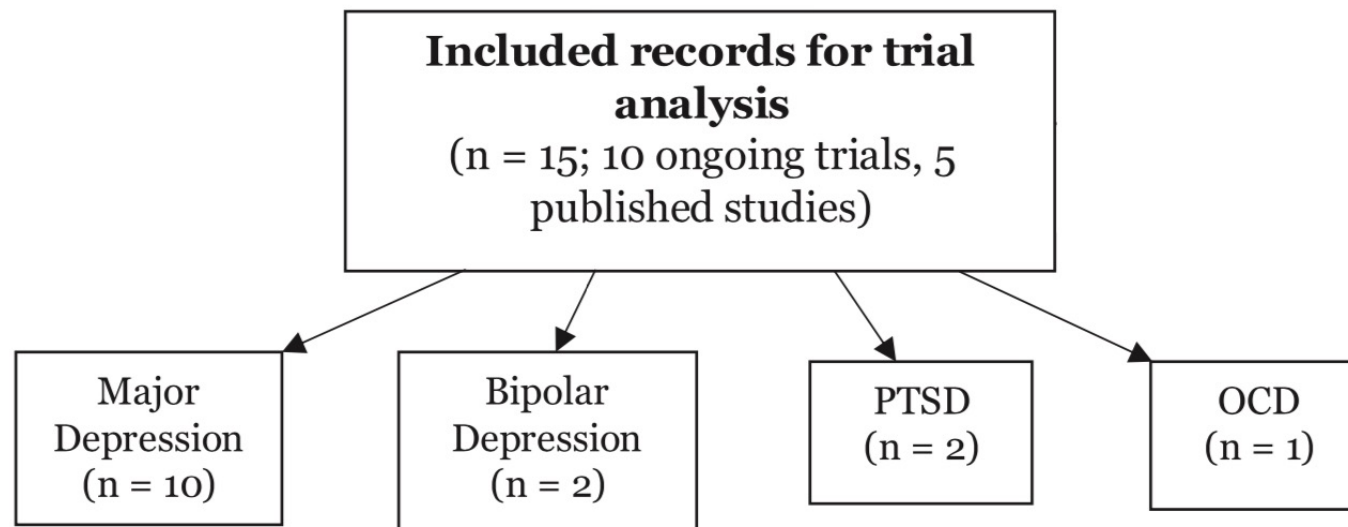
Results Four studies with 133 patients were eventually identified. We found that the N₂O group and control group showed an overall significant difference in the change in depression severity score for patients at 2 h, 24 h, and 2 weeks or more (2 h, SMD = -0.64, 95% CI -0.01 to -0.28, $p < 0.0001$) (24 h, SMD = -0.65, 95% CI -1.01 to -0.29, $p < 0.0001$) (2 weeks, SMD = -0.76, 95% CI -1.16 to -0.36, $p < 0.0001$). For the response and remission rate, the long-term effect of N₂O was also statistically significant (for the response, $RR = 2.33$, 95% CI 1.23 to 4.44, $p = 0.01$) (for the remission, $RR = 4.68$, 95% CI 1.49 to 14.68, $p = 0.008$). For safety outcomes, patients treated with N₂O had higher odds of nausea or vomiting ($RR = 10.15$, 95% CI 1.96 to 52.59, $p = 0.009$).



Nitrous oxide for the treatment of psychiatric disorders: A systematic review of the clinical trial landscape

Helen Liu¹ | Jaimie Kerzner¹ | Ilya Demchenko¹ | Duminda N. Wijeyesundera^{2,3,4}
Sidney H. Kennedy^{1,5,6} | Karim S. Ladha^{2,3,4} | Venkat Bhat^{1,5,6} 

Acta Psychiatr Scand. 2022;00:1–13.

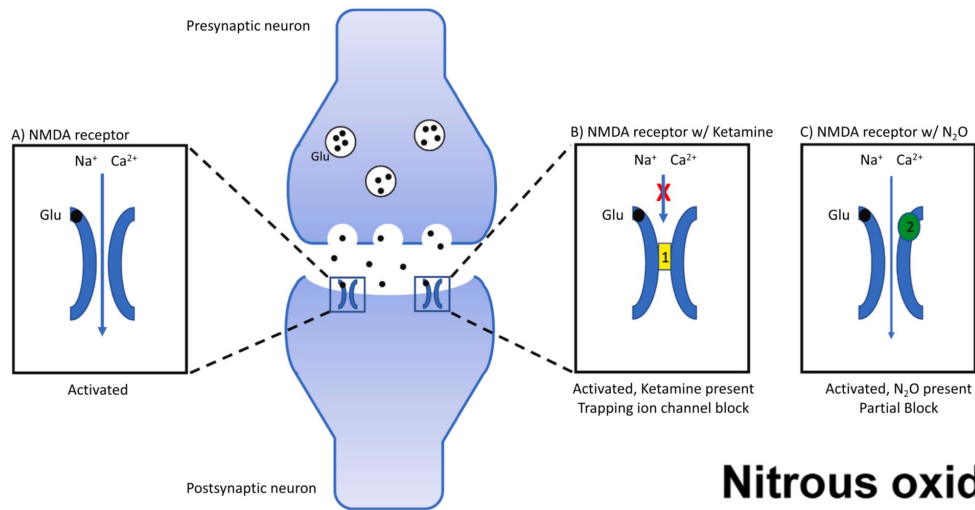


Nitrous Oxide: an emerging novel treatment for treatment-resistant depression

Journal of the Neurological Sciences 434 (2022) 120092

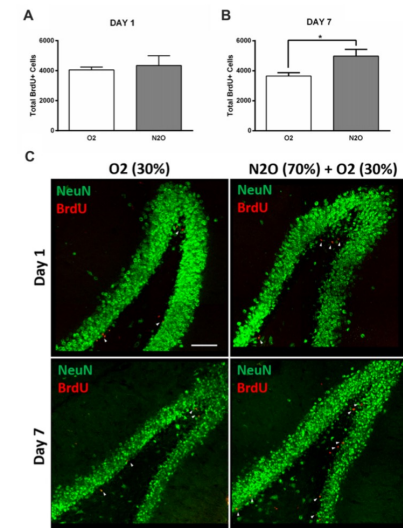
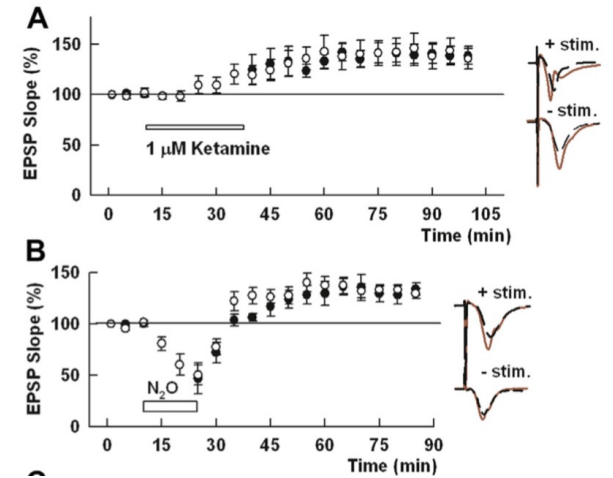
Darin F. Quach, Victoria C. de Leon, Charles R. Conway*

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



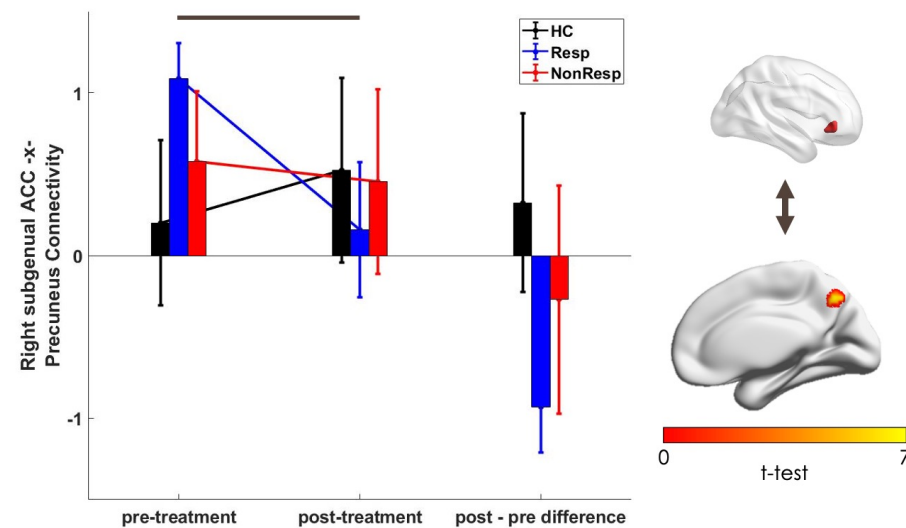
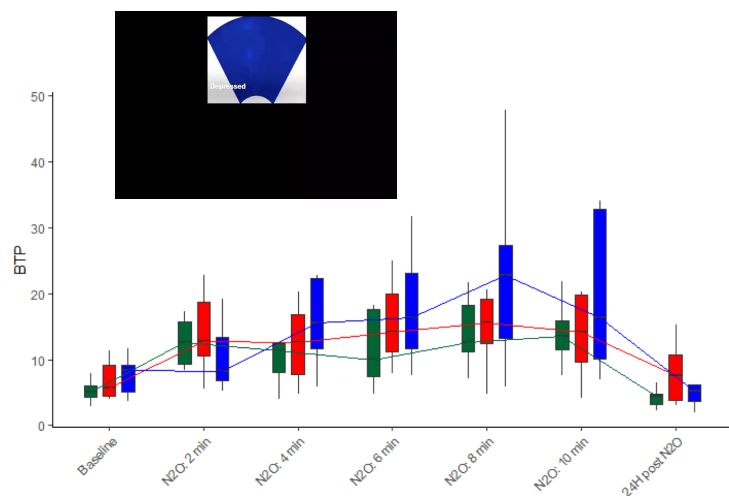
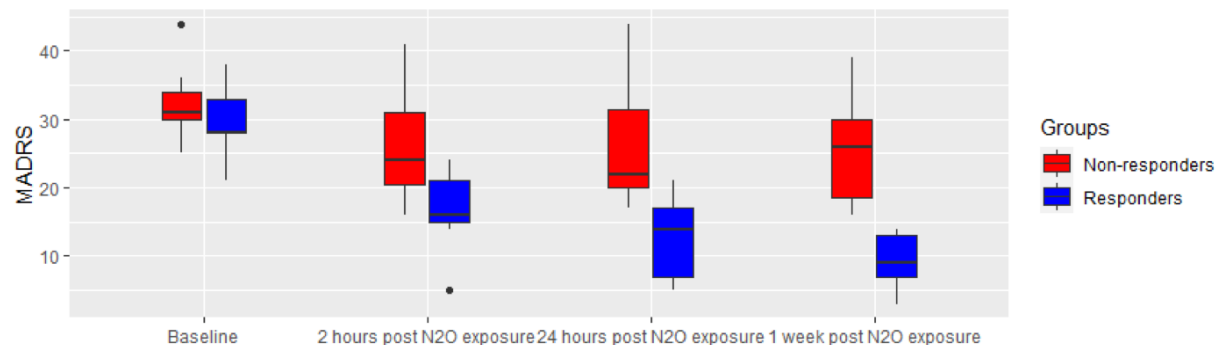
Nitrous oxide: possible targets

- **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) Ca²⁺ channel blocker (Ca_v3.2 >> Ca_v3.1)
 - Opiate receptor activation
 - α-adrenergic receptor activation
 - TREK-1 activation
 - 5HT-3 receptor antagonist (weak)
 - α4β2 >> α4β4 nicotinic receptor antagonist (weak)



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}, Paul-Armand Dujardin ³, Frédéric Andersson ¹, Bruno Brizard ¹, Jean-Pierre Réménéieras ¹, Valérie Gissot ¹, Nicolas Arlicot ^{1,2}, Laurent Barantin ¹, Fabien Espitalier ^{1,2}, Catherine Belzung ¹, Arnaud Tanti ¹, Gabriel Robert ⁴, Samuel Bulteau ³, Quentin Gallet ⁶, François Kazour ⁶, Sandrine Cognet ², Vincent Camus ^{1,2}, Wissam El-Hage ^{1,2,3}, Pierre Poupin ^{1,2} and Helmet T. Karim ^{7,8}



Rationnel chez le sujet âgé

Dépression sujet âgé

- Souvent résistante du fait de
 - Risque d'intolérance notamment à l'augmentation des poso à doses efficaces surtout si insuffisances d'organes
 - Facteurs de résistances spécifiques comme lésions cérébrovasculaires

Intérêts du N2O

- Intérêts chez l'âgé
 - Métabolisme du N2O uniquement pulmonaire, pas de risque en cas d'insuffisance d'organe (sauf pulmonaire...)
 - Vasodilatateur cérébral puissant : Action qui facilite la délivrance cérébrale du principe actif et compense l'insuffisance vasculaire cérébrale?

Rationnel chez le sujet âgé

Avantages N2O

- Efficacité Rapide
- Profil pharmacologique favorable pour le sujet âgé
- MEOPA d'utilisation courante depuis des dizaines d'années, y compris chez le SA
- 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%

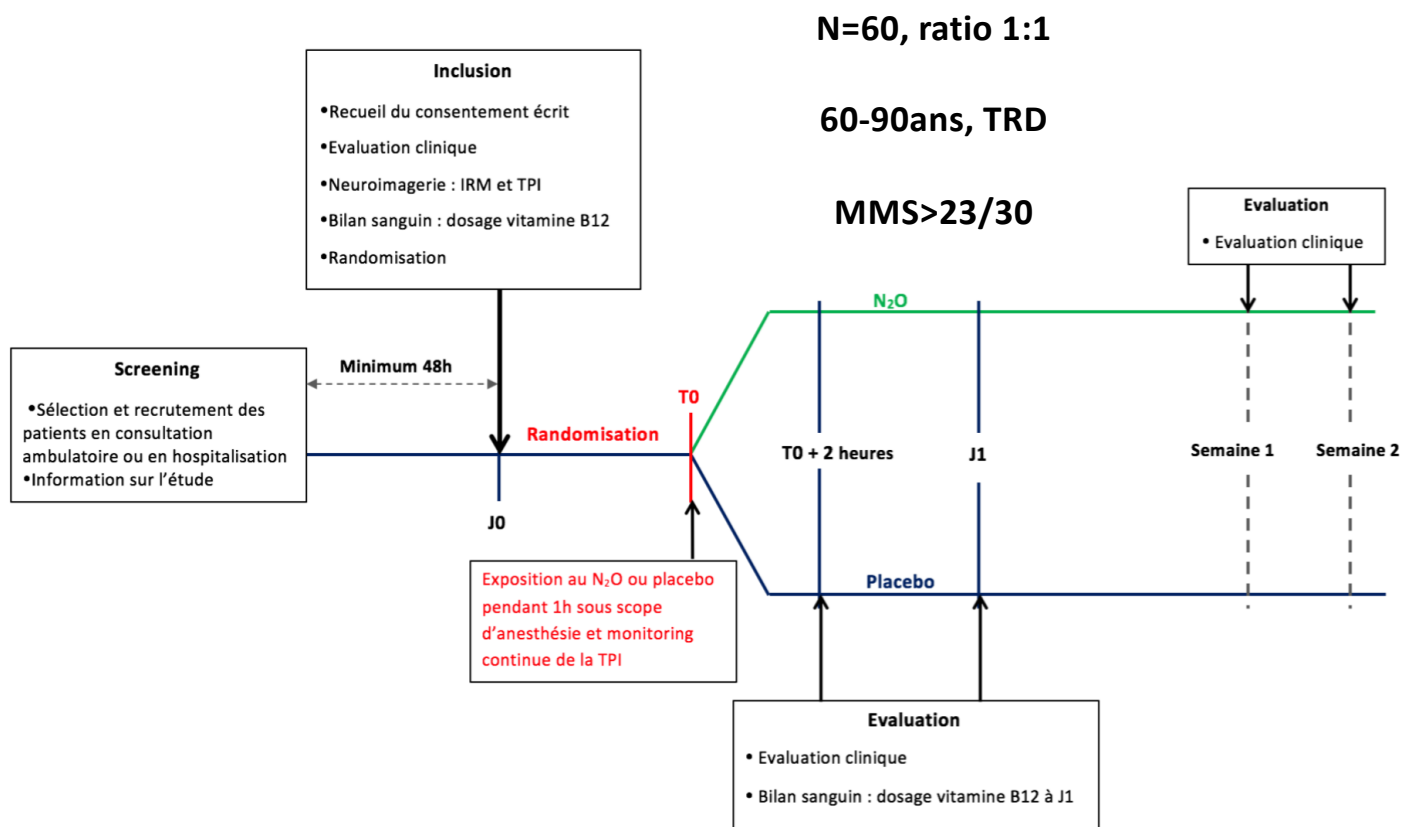
TITRE COMPLET

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



INVESTIGATEUR COORDONNATEUR

Thomas DESMIDT



PROTO-EHPAD / PROTORIX / PROTO-MOUSE

- PROTO-EHPAD

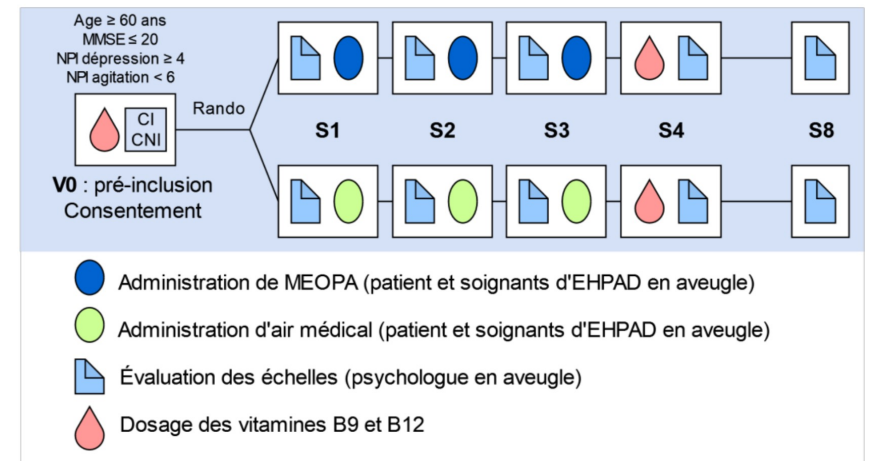
- Essai Randomisé dans les symptômes dépressifs des troubles neurocognitifs en EHPAD (n=96)

- PROTORIX

- Essai Randomisé pour la crise suicidaire aux urgences (n=30)

- PROTO-MOUSE

- Mécanismes cérébraux de l'exposition au N2O dans des modèles animaux de dépression



Conclusion

- Données encore préliminaires, résultats encore nécessaires sur son efficacité, le protocole d'utilisation, la durée de l'efficacité, le profil de patients répondeurs, etc.
- Mise en œuvre potentiellement rapide, MEOPA déjà largement utilisé dans d'autres indications
 - Utilisation en soins courants théoriquement possibles
- Produit particulièrement adapté au sujet âgé
- Risque de mésusage?
- Etudes en cours, Réseau d'investigateurs en cours de construction
 - t.desmidt@chu-tours.fr



Merci!

t.desmidt@chu-tours.fr

