

Faut-il supprimer le protoxyde d'azote au bloc opératoire ?

P. Richebé^{1,2,*}, R. Pfeiff¹, G. Simonnet², G. Janvier¹

¹ Département d'anesthésie et réanimation 2, hôpital Cardiologique Haut Lévêque, CHU de Bordeaux, avenue de Magellan, 33604 Pessac cedex ; ² Laboratoire « Homéostasie-Allostasie-Pathologie », EA3666, Université Bordeaux 2, 146, rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux cedex, France

* e-mail : philippe.richebe@u-bordeaux2.fr

POINTS ESSENTIELS

- Le protoxyde d'azote est un vieil agent de l'anesthésie dont l'utilisation au bloc opératoire est aujourd'hui controversée.
- Ses avantages sont analgésique, anti-hyperalgésique, adjuvant de l'anesthésie, pharmacocinétique « on/off » adaptée à une anesthésie moderne, réduction des coûts de l'anesthésie par diminution de la consommation des agents pharmacologiques.
- Ses caractéristiques analgésiques ont été largement explicitées depuis les années 90 et font intervenir à la fois les opioïdes endogènes et les voies inhibitrices descendantes de la nociception.
- L'effet protecteur vis-à-vis du développement d'une plasticité neuronale et d'allodynies et hyperalgésies postopératoires explique le regain d'intérêt pour cet agent.
- D'autres thérapeutiques comme le xénon devraient bientôt pouvoir apporter les mêmes avantages et moins d'effets indésirables que le protoxyde d'azote. Elles ne sont cependant pas disponibles actuellement en France, et représenteront certainement un coût supplémentaire pour l'anesthésie générale.
- Ses inconvénients sont principalement à rattacher à la pollution du site opératoire et atmosphérique et à une toxicité directe sur le patient ou le personnel.
- Le respect des contre-indications, le dépistage des patients à risque de toxicité induite, l'utilisation des circuits fermés d'anesthésie et d'élimination du protoxyde d'azote sont des éléments qui devraient minimiser les risques d'effets indésirables et de pollution du protoxyde d'azote.
- Le protoxyde d'azote, prescrit selon les règles de bonnes pratiques d'anesthésie, présente encore actuellement un rapport coût/bénéfices/risques qui paraît favorable.

HISTORIQUE DU PROTOXYDE D'AZOTE

Le protoxyde d'azote (N₂O) a été synthétisé au XVII^e siècle par un Anglais nommé Mayo puis purifié en 1772 par Priestley. Davy, quant à lui, se l'administre en 1799 et décrit des effets analgésiques et dysphoriques du gaz (gaz hilarant). Cependant, de nombreux accidents sont rapportés après inhalation de la forme pure. Le protoxyde d'azote perd alors en intérêt clinique en Europe. Son utilisation s'est ensuite cantonnée aux soirées mondaines pour ses propriétés dysphoriques. Puis en 1844, Wells, dentiste de profession, se fait arracher une dent sous protoxyde d'azote puis l'adopte pour ses patients avec un bon niveau de satisfaction. Le protoxyde d'azote arriva en France en 1867. Il fut rapidement associé aux anesthésies par éther ou chloroforme et l'utilité d'une inhalation concomitante d'oxygène fut rapidement mise en évidence. La première revue générale sur les effets anesthésiques du protoxyde d'azote est publiée par Clément en 1939. Le protoxyde d'azote devint alors apprécié non seulement comme adjuvant de l'anesthésie générale, mais aussi pour ses propriétés analgésiques. Cependant, ces dernières restèrent jusqu'aux années 90 assez mal expliquées.

Le protoxyde d'azote a été proposé sur le marché des agents d'anesthésie sans véritable analyse de ses effets indésirables. Ceux-ci se sont dévoilés peu à peu et le protoxyde d'azote a été accusé parfois à tort. Un examen attentif des complications induites par ce gaz mis en balance avec les avantages connus de ce produit doit permettre aujourd'hui de définir la juste place de cet agent dans la pharmacopée anesthésique.

Il a fallu attendre la fin du XX^e siècle et le développement des techniques de biologie moléculaire plus performantes pour que des recherches expérimentales tentent d'élucider le mystère des propriétés analgésiques du protoxyde d'azote. C'est au début du XXI^e siècle que les propriétés anti-NMDA et anti-hyperalgésiques du protoxyde d'azote ont été identifiées. Est-ce que cet ancien agent de l'anesthésie a livré tous ses secrets ?

PROPRIÉTÉS PHYSICOCIMIQUES, PHARMACOCINÉTIQUE ET PHARMACODYNAMIE

Le protoxyde d'azote est fait de deux atomes d'hydrogène et un d'oxygène. C'est un gaz inodore, incolore, 1,5 fois plus dense que l'air, non inflammable mais comburant c'est-à-dire qu'il se décompose en azote et oxygène si la température excède 450 °C. Cette dernière particularité amène à prendre des précautions en cas de chirurgie au laser ou utilisation de bistouri électrique à proximité des voies aériennes ou des cavités où le protoxyde d'azote aurait diffusé. Le protoxyde d'azote se solubilise en suivant la loi de Henry : son coefficient de solubilité dans le sang est de 0,46 à 37 °C (contre 2,3 pour l'halothane, 1,43 pour l'isoflurane) d'où une cinétique rapide et une faible accumulation tissulaire. Son coefficient de solubilité dans l'huile est de 1,4 (contre 224 pour l'halothane, 90 pour l'isoflurane) ce qui explique en partie sa faible puissance anesthésique.

Il est peu soluble dans le sang et les tissus, d'où ses effets d'apparition et de réveil rapides. C'est un agent anesthésique maniable qui répond aux objectifs actuels dits « on/off ».

ARGUMENTS POUR LE MAINTIEN DU PROTOXYDE D'AZOTE AU BLOC OPÉRATOIRE

Analgésie

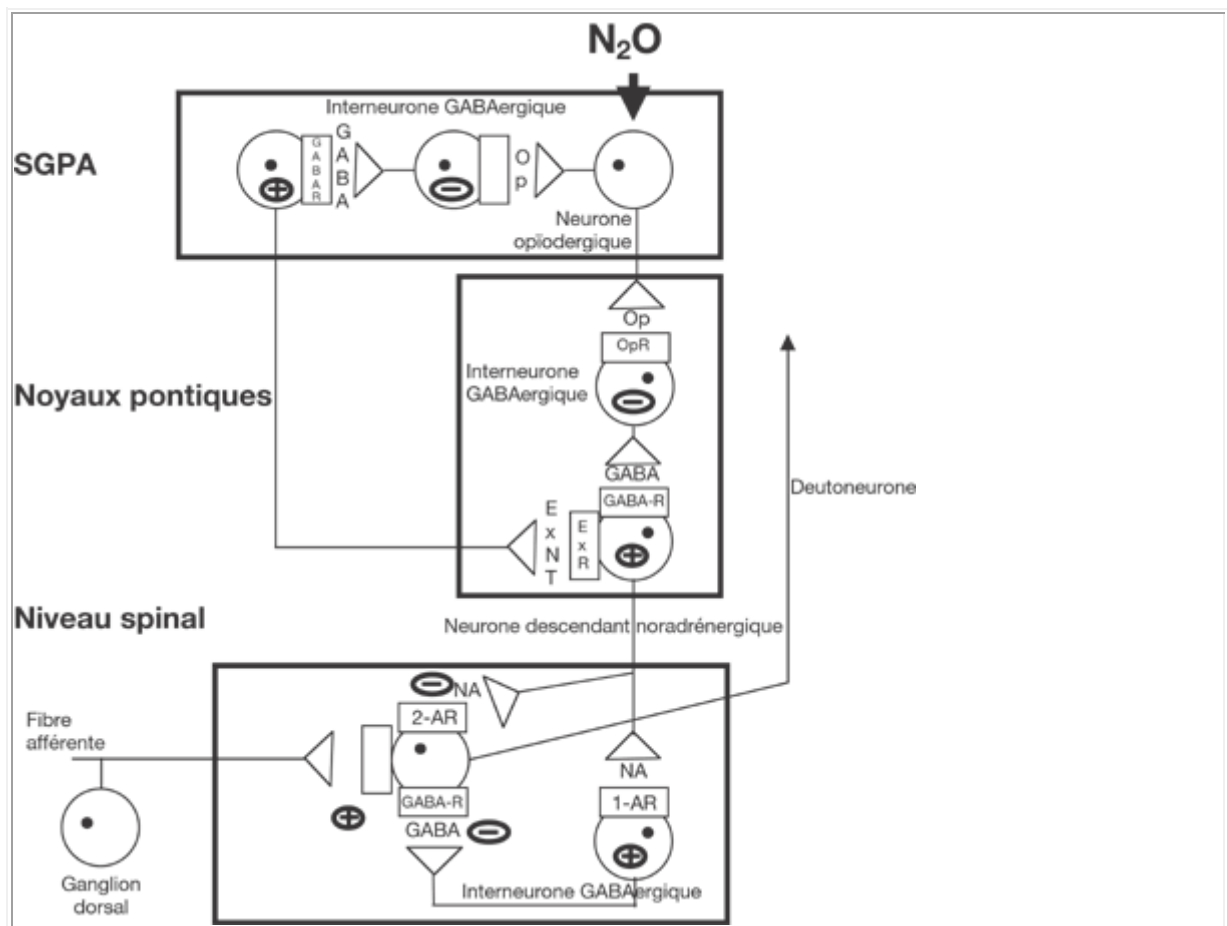
L'effet analgésique du protoxyde d'azote a été pendant de très longues années l'élément majeur justifiant l'utilisation de cet agent inhalé. Cet effet analgésique est dose-dépendant et

apparaît à partir d'une concentration inspirée de 10 %. Mais au-delà de 40 %, l'action hypnotique du gaz prédomine, et il est alors difficile d'évaluer, chez l'animal comme chez l'homme, ses effets analgésiques propres. L'équivalence analgésique du protoxyde d'azote inhalé à une concentration de 20 % a cependant été estimée comme équivalente à 15 mg de morphine en administration sous-cutanée [1]. Mais il semble aussi exister une tolérance rapide aux effets analgésiques : effet maximal obtenu après 20-30 min d'exposition, pour une disparition au-delà de 150 min d'exposition [2] [3].

Dès les années 70, certains auteurs ont rapproché les effets analgésiques du protoxyde d'azote de ceux d'un morphinomimétique. Ces phénomènes analgésiques semblaient être liés à une action spinale et/ou supraspinale avec intervention probable des voies opioïdes comme le soulignait la réversibilité de l'analgésie induite par le protoxyde d'azote après administration de naloxone, antagoniste des opioïdes [4]. Ceci restait cependant controversé, puisque certains auteurs ne retrouvaient qu'une levée partielle de cet effet analgésique par les antagonistes des opioïdes [5]. Mais d'autres caractéristiques mises en évidence plus tardivement dans la littérature ont permis de rapprocher plus précisément l'analgésie du protoxyde d'azote à celle d'un agent opioïde : action directe et indirecte sur les récepteurs opiacés, induction d'une libération d'opioïdes endogènes, tolérance croisée avec la morphine et effets antagonisés par non seulement la naloxone mais aussi les inhibiteurs des enképhalinases [6].

C'est principalement grâce aux travaux du groupe de Mervin Maze, à Londres, que cet effet analgésique proche de celui des opioïdes a été mieux explicité. Depuis le début des années 90, ce groupe s'est attelé à démontrer, chez l'animal, le rôle de la libération d'opioïdes endogènes après exposition au protoxyde d'azote dans l'activation des voies inhibitrices descendantes issues de la substance grise périaqueducale (SGPA) qui elles-mêmes modulent, à un étage spinal, la transmission du message douloureux entre les neurones périphériques et centraux des voies ascendantes de la nociception (*figure 1*). Ils ont ainsi abouti à une hypothèse séduisante concernant l'effet analgésique du protoxyde d'azote, hypothèse qui actuellement n'a pas été controversée voire même a été confortée par d'autres travaux émanant de groupes internationaux [7] [8] [9] [10] [11].

Figure 1. Le protoxyde d'azote induit une activation des neurones opioïdergiques dans la substance grise périaqueducale (SGPA). Ces opioïdes libérés agissent sur leurs récepteurs et inhibent l'activation des interneurons inhibiteurs GABA. Il s'ensuit une activation des voies adrénergiques descendantes et une double modulation négative du message nociceptif au niveau spinal et sur le neurone de 2^e ordre des voies nociceptives ascendantes : action directe par le biais des α_2 récepteurs, et indirecte par l'action d'interneurones GABA. L'analgésie induite par le protoxyde d'azote ferait donc bien intervenir à la fois les opioïdes endogènes et les voies modulatrices descendantes. Adapté d'après Dawson C. et al [10]. GABA : acide gamma-aminobutyrique ; « R » : pour récepteur ; NA : noradrénaline ; ExNT : neurotransmetteur excitateur ; Op : opioïde.



En pratique clinique, le protoxyde d'azote utilisé comme seul agent d'analgésie a démontré une certaine efficacité principalement en obstétrique, en chirurgie dentaire et en pédiatrie. Cette utilisation hors des blocs opératoires n'est pas le sujet de cette conférence d'actualisation. Cependant, il est démontré en obstétrique une limitation des douleurs relatives aux contractions utérines et/ou une amélioration de l'analgésie lors de césariennes sous anesthésie locorégionale. En chirurgie dentaire, son action est encore controversée par certains. Chez l'enfant, il est proposé comme agent analgésique au cours de gestes invasifs. Dans cette indication, le protoxyde d'azote présente des avantages indéniables. Cet effet analgésique lors de gestes invasifs est également bien démontré chez l'adulte.

Hyperalgésie

D'un point de vue expérimental, il a été très largement rapporté ces dernières années l'existence d'hyperalgésies sur des modèles chirurgicaux chez l'animal [12]. Dans ce modèle chirurgical, l'hyperalgésie postopératoire dure environ 2 à 3 jours lorsque l'animal est opéré sous anesthésie générale sans opiacé. De nombreuses études expérimentales ont pu mettre en évidence le rôle essentiel du couple glutamate/récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) dans le développement d'une telle plasticité neuronale et hypersensibilité à la douleur.

D'un point de vue clinique, après chirurgie, apparaît une exacerbation des douleurs provoquées avec altération de la récupération fonctionnelle immédiate du patient. Mais il est difficile d'évaluer la véritable plasticité neuronale responsable des composantes hyperalgéique et allodymique de la douleur postopératoire. Cependant, comme chez l'animal, certains tests spécifiques permettent une approche quantitative des hyperalgésies et allodynies. Les

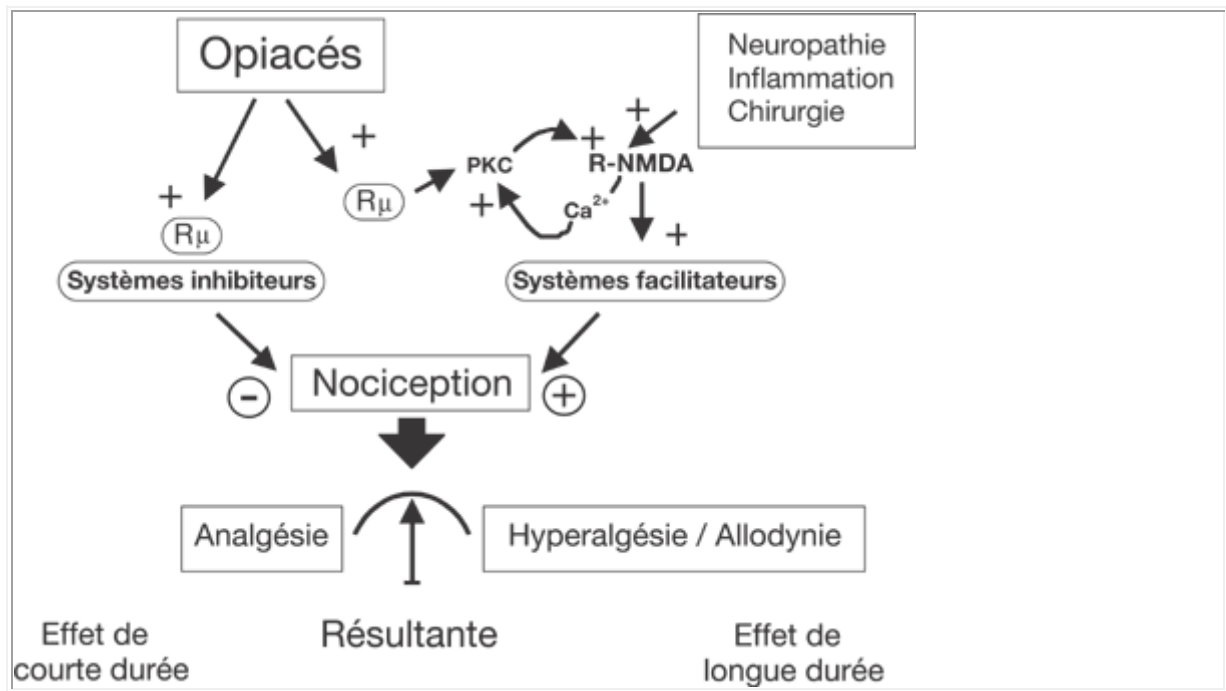
filaments de Von Frey sont de bons outils d'évaluation de l'allodynie chez l'homme, tandis que l'algomètre permet de mesurer une variation du seuil nociceptif à type d'hyperalgésie. Ils permettent de mettre en évidence une sensibilité accrue aux stimuli mécaniques en période postopératoire [13] [14]. De très nombreuses études cliniques se sont intéressées à ces hyperalgésies postopératoires et à leurs évaluations. Cette hypersensibilité latente à la douleur, que l'on peut évaluer en postopératoire, pourrait faire le lit de douleurs chroniques (hyperalgésie secondaire de longue durée péricatrichielle) [15] [16].

Le rôle des opioïdes dans le développement de ces hyperalgésies : les substances opioïdes, au-delà de leur effet analgésique, sont capables d'induire chez l'animal normal [17] et d'amplifier chez l'animal algique [18] les processus de sensibilisation à la douleur. Il a pu être montré que cet effet sensibilisateur des opioïdes était, tout comme celui induit par les influx nociceptifs, dépendant d'une mise en jeu des récepteurs NMDA. Ceci a été clairement démontré par l'effet préventif des antagonistes des récepteurs NMDA sur l'hyperalgésie consécutive à l'administration d'opiacés [18] (figure 2).

Cet effet sensibilisateur des opiacés s'exprime de manière dose-dépendante chez l'animal sain ou algique. De plus, il a été rapporté chez le rat non algique que l'administration aiguë de fortes doses d'un opiacé induit une tolérance aiguë à la morphine dans les heures et jours qui suivent son administration. Cette tolérance pourrait être due non seulement à une perte d'efficacité analgésique de la morphine, mais aussi à une diminution importante des seuils de sensibilité à la douleur (hypersensibilité). Une étude récente menée chez le rat a révélé le même type de tolérance aiguë à la morphine dans un modèle de douleur chirurgicale [18]. En période postopératoire, les rats opérés sous fortes doses d'opiacés avaient une hyperalgésie et des scores de douleur majorés comparativement à ceux des animaux opérés sans opiacés. L'administration de morphine en postopératoire avait un effet analgésique apparent diminué chez les animaux traités par fortes doses d'opiacés en période peropératoire.

D'un point de vue clinique, on peut donc s'interroger sur les conséquences d'administration de très fortes doses d'opiacés lors de la chirurgie. Le développement d'une hypersensibilité à la douleur apparaît très invalidant et nécessite donc d'être pris en compte tant d'un point de vue préventif que curatif. De plus, des études cliniques récentes ont rapporté, chez des volontaires sains, une hyperalgésie d'autant plus marquée que les doses d'opiacés administrées étaient importantes. Le rémifentanyl, de par sa pharmacocinétique d'élimination rapide, est l'opiacé de choix pour mettre en évidence cette hyperalgésie. Ceci a été démontré très récemment chez le volontaire sain [19] ainsi que chez le volontaire soumis à des modèles expérimentaux de douleur [20]. Les études réalisées en période périopératoire notaient aussi que l'auto-administration postopératoire d'analgésique opiacé par le patient était d'autant plus importante que le sujet recevait préalablement de plus fortes doses durant l'acte chirurgical [21].

Figure 2. Schéma neurobiologique des effets des analgésiques opioïdes : représentation schématique de l'hypothèse selon laquelle les substances opioïdes seraient capables d'activer non seulement des systèmes inhibiteurs de la nociception (analgésie), mais aussi des systèmes facilitateurs de la nociception (hyperalgésie, allodynie) via la mise en jeu des récepteurs NMDA. L'effet analgésique d'une première administration d'une substance opioïde serait la résultante du fonctionnement de ces deux systèmes opposés [143].



L'hyperalgésie induite par les opiacés, de même que la tolérance aiguë à la morphine qui s'ensuit, sont donc bien chez l'homme comme chez l'animal « expositions-dépendantes » tant en durée qu'en doses cumulées. L'implication des récepteurs NMDA dans le développement de tels phénomènes a été clairement démontrée par l'usage d'antagonistes de ces récepteurs comme la kétamine [17].

Ainsi, dans notre pratique clinique quotidienne, l'acte chirurgical associe un traumatisme tissulaire à une utilisation de fortes doses d'opiacés et semble être responsable d'une activation à la fois périphérique et centrale du système nerveux qui participe à l'apparition d'une hyperalgésie cliniquement décelable en période postopératoire.

L'effet analgésique du protoxyde d'azote trouve chez certains auteurs une explication neurophysiologique basée sur le système opioïde endogène comme nous l'avons rapporté ci-dessus [9] [10].

Cependant, il a aussi été démontré que le protoxyde d'azote est un agent anti-NMDA [22] et, comme la kétamine, il pourrait participer à la réduction des phénomènes de sensibilisation centrale en périodes per- et postopératoires [14] [18].

Il a été très récemment rapporté par notre groupe que le protoxyde d'azote administré chez l'animal de façon concomitante aux fortes doses d'opioïdes limitait les phénomènes d'hyperalgésie et d'allodynie consécutives aux opioïdes. Cette action préventive sur le développement des hyperalgésies et allodynies dépendait aussi de la concentration inhalée du protoxyde d'azote, et maximale pour une fraction inspirée à 50 % (soit environ 1/4 de la CAM chez le rat). Le même effet préventif était retrouvé lorsque l'on associait acte chirurgical, fortes doses d'opioïdes et protoxyde d'azote durant l'anesthésie. La tolérance aiguë à la morphine en période postopératoire était aussi limitée par l'utilisation peropératoire du protoxyde d'azote [23]. Ces dernières notions neuropharmacologiques n'ont cependant pas encore été évaluées chez l'homme et ne sont le résultat que d'expérimentations menées in vivo chez l'animal. Des études cliniques restent donc à réaliser pour confirmer ces résultats

précliniques, tant sur l'impact du protoxyde d'azote sur allodynies et hyperalgésies postopératoires immédiates que sur le développement de dysesthésies à long terme corrélées à la plasticité neuronale induite par la chirurgie sous fortes doses d'opioïdes.

Effets épargneurs d'anesthésie : l'effet narcotique

La CAM du protoxyde d'azote chez l'homme est de 104 % [24]. Le protoxyde d'azote ne peut donc, à lui seul, en conditions normobares d'utilisation, offrir une profondeur d'anesthésie suffisante pour la réalisation d'un acte chirurgical et doit donc être, en pratique clinique d'anesthésie pour chirurgie, associé à un autre hypnotique dont il diminue par ailleurs la consommation globale durant l'anesthésie. Comme adjuvant de l'anesthésie, il réduit d'environ 30 % la CAM de tous les halogénés. Une étude récente retrouvait même une réduction de 50 à 70 % de la consommation de sévoflurane en chirurgie abdominale [25]. De même, il réduit la consommation de propofol d'environ 25 % : l'EC₅₀ de propofol à l'incision a été réduite de 6 à 4,5 µg/ml en associant une concentration inhalée de 70 % de protoxyde d'azote [26]. Son utilisation comme agent adjuvant d'anesthésie générale pour chirurgie à fort potentiel douloureux a aussi montré un intérêt en terme d'épargne morphinique postopératoire.

La prédictibilité du protoxyde d'azote quant à la rapidité d'installation (induction d'anesthésie) et la réversibilité (réveil) de ses effets lui a aussi permis de garder une place certaine dans les pratiques d'anesthésies modernes utilisant des agents pharmacologiques et techniques d'administration motivant un réveil rapide des patients [27].

Coût du protoxyde d'azote

Le coût du protoxyde d'azote est très faible si on le compare aux autres agents anesthésiques inhalés. Le coût d'une anesthésie générale modélisée sur un adulte de 40 ans de statut ASA 1, d'une durée de 4 h avec protoxyde d'azote 70 % et isoflurane 0,3 CAM en circuit fermé (1 l/min) après une induction intraveineuse est estimé à 52 USD, 94 USD pour 70 % de protoxyde d'azote + isoflurane semi-fermé (3 l/min), 84 USD pour 70 % protoxyde d'azote + sévoflurane semi-fermé. L'utilisation du xénon élève ce prix à 356 USD (xénon 71 % + O₂) [28]. En chirurgie orthopédique ambulatoire par arthroscopie par exemple, le protoxyde d'azote administré à la concentration inspirée de 50 % permettait une réduction de consommation de sévoflurane de 60 % [29]. Une étude récente comparait les coûts d'anesthésie associant le protoxyde d'azote à l'isoflurane ou à une anesthésie totale intraveineuse (ATIV) : l'ATIV + protoxyde d'azote était trois fois plus chère que l'isoflurane + protoxyde d'azote, mais au détriment de plus de nausées et vomissements postopératoires dans le groupe halogénés [30]. Le protoxyde d'azote a cependant sa place associée à l'ATIV en conditions ambulatoires pour diminuer significativement les coûts de telles anesthésies (d'environ un facteur 1,7) sans pour autant aggraver les nausées et vomissements postopératoires [31] [32]. Cependant, dans les chirurgies où l'anesthésie locorégionale est possible, elle semble être moins coûteuse qu'une anesthésie générale associant halogénés et protoxyde d'azote [33].

Les circuits fermés sont par ailleurs reconnus depuis longtemps comme bénéfiques en terme de coût des agents hypnotiques [34] [35]. Une économie de 80 % du coût du protoxyde d'azote est envisageable sans compter l'économie induite sur les volumes d'oxygène et les quantités d'hypnotiques [36].

Il faut cependant tenir compte du coût du réseau : système d'alimentation, distribution, débitmètres-mélangeurs, dispositifs de coupure automatique, analyseur d'oxygène (dont la présence s'impose surtout lors de l'utilisation du protoxyde d'azote), système antipollution ainsi que le coût de la maintenance de l'ensemble.

La réduction des coûts de l'anesthésie induite par le protoxyde d'azote en association avec les halogénés ou les agents hypnotiques intraveineux est réelle et devient intéressante principalement en chirurgie ambulatoire de par la pharmacocinétique du protoxyde d'azote dans ces indications et le nombre croissant de ces procédures au sein de nos établissements hospitaliers.

ARGUMENTS CONTRE LE MAINTIEN DU PROTOXYDE D'AZOTE AU BLOC OPÉRATOIRE

Efficacité anesthésique faible et tolérance aux effets analgésiques

Le protoxyde d'azote voit son utilisation au bloc opératoire se restreindre ces dernières années. Il existe cependant une grande diversité d'utilisation selon les pays européens, et selon les régions au sein d'un même pays. Cette diversité d'utilisation existe aussi au niveau d'un même centre hospitalier.

Le protoxyde d'azote a des effets controversés sur les monitorages récemment développés de la profondeur d'anesthésie en période peropératoire : index bispectral ou *Entropy*. Il pourrait être responsable d'une augmentation d'activité électroencéphalographique perturbant le monitoring par opposition à l'action de médicaments gabaergiques comme le propofol, et donc aboutir à un approfondissement inadapté de l'anesthésie. D'autres auteurs retrouvent une diminution des valeurs relevées lors du monitoring par *Entropy* lors d'anesthésie au sévoflurane [37] [38]. Face à cette controverse et à l'absence de réel effet indésirable relevé cliniquement et imputables à l'action du protoxyde d'azote sur ce type de monitoring, il est évident que cet argument ne peut actuellement aller à l'encontre du protoxyde d'azote au bloc opératoire [39] [40]. Cependant, de futures études cliniques seront nécessaires afin de mieux évaluer l'impact du protoxyde d'azote sur ces monitorages de la profondeur d'anesthésie.

Ses détracteurs insistent sur le peu d'efficacité anesthésique, l'apparition d'une tolérance aux effets analgésiques et le coût global de son utilisation. En effet, leur argument principal est que si l'on considère le coût de l'agent pharmacologique seul, il est réduit, mais si l'on s'intéresse aux coûts globaux (installation et maintenance des circuits du fluide, des valves et régulateurs de pression et coût des effets indésirables induits par l'utilisation du protoxyde d'azote), il semble qu'éviter l'utilisation en période peropératoire du protoxyde d'azote soit une attitude judicieuse [41] [42].

Effets indésirables cliniques chez les patients exposés

Hémodynamiques

Il a été montré chez l'animal comme chez l'homme que le protoxyde d'azote déprime le baroréflexe [43] [44], et augmente le tonus sympathique [45]. Il présente aussi une action dépressive modérée sur la contractilité des fibres myocardiques [46] dont l'origine serait une modulation du flux calcique entrant [47]. En pratique clinique, son effet inotrope négatif est surtout rapporté chez des patients présentant antérieurement à l'exposition au gaz une fonction

ventriculaire gauche altérée [48]. De même, l'incidence des accidents cardiaques et ischémiques postopératoires lors d'intervention pour chirurgie non cardiaque est majorée chez les patients coronariens chroniques [49] [50]. Ceci a donc motivé, dans les années 90, l'éviction du protoxyde d'azote au bloc opératoire chez les patients atteints d'une insuffisance ventriculaire gauche ischémique, et ce d'autant plus que de fortes doses d'opioïdes devaient y être associées. Les effets inotropes négatifs sont, en effet, démasqués et majorés par un blocage adrénergique que l'on observe avec de fortes doses d'opioïdes : protoxyde d'azote et fortes doses d'opioïdes accentuent leurs effets hémodynamiques délétères.

Plus récemment, une étude a modéré l'impact négatif clinique du protoxyde d'azote sur l'équilibre hémodynamique du patient. Cette étude a analysé par échographie transœsophagienne peropératoire l'action du protoxyde d'azote. En diminuant la consommation de propofol et pour un même objectif qualitatif de profondeur d'anesthésie, le protoxyde d'azote limitait les effets hémodynamiques induits par cet agent hypnotique seul (baisse de pression artérielle moyenne, baisse dose dépendante du débit sanguin aortique, débit de pointe aortique et vélocité maximale du débit sanguin aortique) [51]. L'impact clinique positif d'une diminution des effets indésirables hémodynamiques de l'hypnotique grâce à l'adjonction de protoxyde d'azote remet donc en question les effets délétères modérés du protoxyde d'azote seul.

Enfin, le protoxyde d'azote ne semble pas tenir une place sur la liste des agents anesthésiques inhalés intervenant au niveau du préconditionnement cardiaque (études expérimentales) [52].

Circulation cérébrale

Quand il est administré à 50 % avec FiO_2 30 % et en situation de normocapnie, le protoxyde d'azote induit une augmentation du débit sanguin cérébral, du métabolisme cérébral et de la pression intracrânienne [53]. Il est donc déconseillé chez des patients dont la compliance cérébrale est connue ou suspectée d'être basse [53] [54].

Mélanges hypoxiques

Il n'existe plus de possibilité d'erreur de connexion des circuits actuellement. De plus, en France, le protoxyde d'azote est rarement prescrit à une concentration inspirée supérieure à 50 %. Cette concentration de 50 % est d'ailleurs recommandée par certains pour obtenir une action additive optimale avec les agents halogénés [55]. Or, les accidents hypoxiques à cette concentration inspirée sont extrêmement rares. De plus, les nouvelles techniques de monitoring, associées à l'avènement d'une réglementation dans ce domaine (analyseur O_2 inspiré obligatoire), ont rendu ces événements anecdotiques.

Diffusion au sein des cavités closes

Le protoxyde d'azote est 30 fois plus diffusible que l'azote ! Au cours d'une anesthésie générale, l'azote a tendance à quitter l'organisme. Le protoxyde d'azote remplit les cavités closes plus vite que l'azote n'en sort : d'où une distension des cavités expansibles (tube digestif, plèvres etc.) ou une augmentation des pressions dans les cavités rigides (sinus, oreille moyenne) après environ 30 min d'exposition. En modélisation in vitro, le protoxyde d'azote, comme le xénon, induisent une augmentation des volumes des bulles de gaz [56]. En pratique de chirurgie cardiaque, le protoxyde d'azote induit une augmentation significative de la taille de bulles lorsqu'on le compare à l'azote ou au xénon [57]. En chirurgie générale, une exposition au protoxyde d'azote (50 %) d'une durée médiane de 120 min induisait chez 48 %

des patients des altérations postopératoires de la pression dans l'oreille moyenne, évaluée par tympanométrie, par rapport à une évaluation préopératoire [58]. En ophtalmologie, d'autres gaz (gaz C3/F8) sont utilisés pour chirurgie du vitré : le protoxyde d'azote, même administré à distance de la chirurgie avec C3/F8, peut augmenter le volume des bulles de gaz résiduelles et donc augmenter la pression intravitréenne et aboutir dans certains cas à des lésions irréversibles au niveau rétinien [59]. En chirurgie digestive, il a été accusé d'induire une augmentation de volume des anses digestives et donc de contribuer à accroître les difficultés chirurgicales lors de la fermeture de la paroi abdominale. La distension digestive et notamment colique apparaît pour certains chez 9 à 23 % des patients opérés sous protoxyde d'azote [60]. Mais l'incidence de ces distensions et leurs conséquences cliniques restent à l'heure actuelle controversées. Certains auteurs rapportent l'absence de différence dans l'incidence de la distension colique dans sa durée ainsi que dans le temps de reprise de transit des patients [61]. Une méta-analyse très récente sur ce sujet ne retrouvait pas non plus de différence significative en chirurgie digestive quant aux effets indésirables causés par la distension au protoxyde d'azote : distension temps d'exposition-dépendante, mais pas de gêne chirurgicale en fin d'intervention, pas de retard de reprise de transit ni de retard à la décharge de l'hôpital [62]. En conclusion, le protoxyde d'azote induit une distension des anses digestives mais qui reste la plupart du temps sans aucune conséquence clinique.

Cependant, les diverses observations cliniques sus-citées ont fait poser certaines contre-indications à l'utilisation peropératoire du protoxyde d'azote : chirurgie de l'oreille moyenne, chirurgie ophtalmologique, traumatisme thoracique avec risque de pneumothorax, sinus faciaux non communiquant avec les voies aériennes, occlusions digestives et éventrations.

Quant aux effets sur la pression régnant dans les ballonnets des dispositifs médicaux, celle-ci doit être monitorée quel que soit le dispositif [63] [64] [65] et notamment quand les ballonnets sont en matière polyuréthane très fine par rapport au PVC classique [66] [67]. Un nouveau prototype de valve devrait peut-être voir le jour pour éviter les effets de surpressions dues à la diffusion des gaz comme le protoxyde d'azote [67]. Le monitoring adapté des pressions et nouveaux dispositifs de sécurité de surpression font de la prescription peropératoire du protoxyde d'azote une pratique clinique à risque minime pour le patient.

Explosions

Le mélange méthane + hydrogène d'une perforation digestive induit un risque d'explosion [68]. Le protoxyde d'azote est un comburant : les bonnes pratiques cliniques édictées depuis longtemps soulignent l'éviction du protoxyde d'azote si l'acte chirurgical ne peut se passer d'un laser ou d'un bistouri électrique proche de zones susceptibles de contenir du protoxyde d'azote qui aurait diffusé [69].

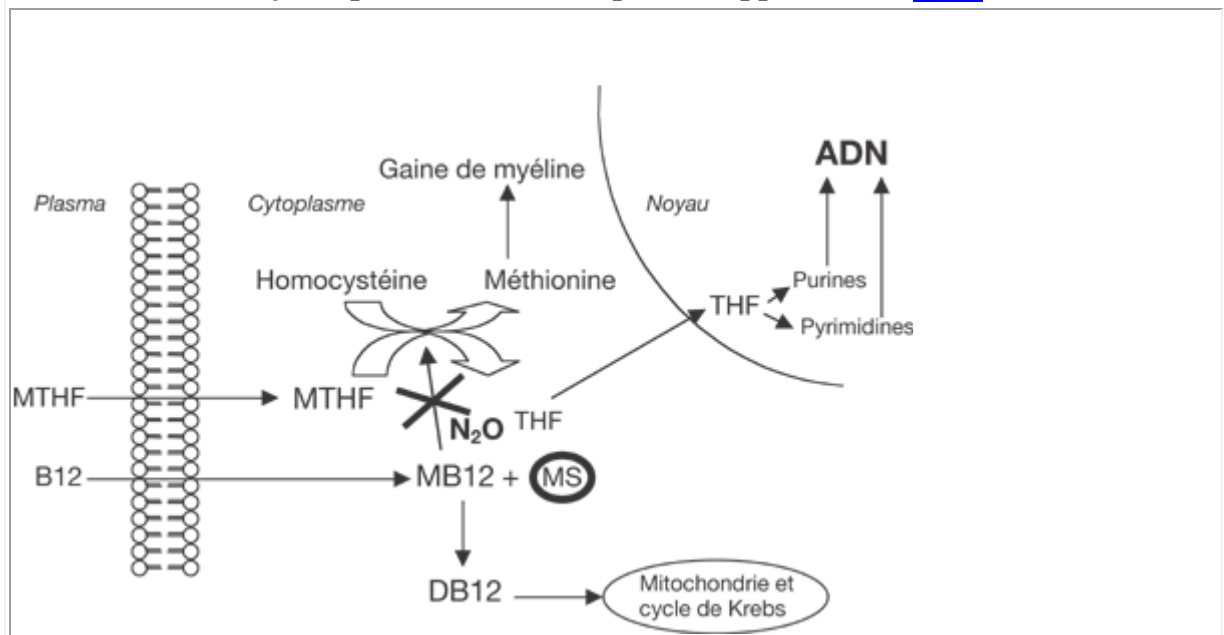
Nausées - Vomissements postopératoires

Dire que le protoxyde d'azote augmente le risque de nausées et vomissements postopératoires (NVPO) semble une vérité acquise par tous depuis de nombreuses années [70] [71]. Cette augmentation de l'incidence des NVPO est plus importante en chirurgie gynécologique [72] [73]. Une étude récente a mis en évidence la relation entre l'augmentation des pressions dans l'oreille moyenne et l'incidence des NVPO : chez 27 patients qui ont une arthroscopie du genou sous anesthésie générale avec ou sans protoxyde d'azote, l'incidence des NVPO était de 6/16 (37 %) pour le groupe protoxyde d'azote versus 2/11 (18 %) pour le groupe air, et cette incidence était corrélée à une augmentation des pressions dans l'oreille

moyenne majorée dans le groupe protoxyde d'azote [74]. Les NVPO après exposition peropératoire au protoxyde d'azote sont un argument en défaveur du protoxyde d'azote. Mais les auteurs de méta-analyses font cependant remarquer que l'éviction du protoxyde d'azote ne permet pas une réduction drastique des NVPO à elle seule. Une gestion en période peropératoire adaptée de l'anesthésie et l'adjonction d'un traitement préventif visant à limiter les NVPO pourrait très simplement éviter cet effet indésirable du protoxyde d'azote : les NVPO ne semblent alors pas être un argument majeur motivant le retrait de cet agent au bloc opératoire.

Toxicité (figure 3)

Figure 3. Mécanisme de la toxicité d'origine enzymatique : la vitamine B12 ou cobalamine est transformée en méthylcobalamine (MB12) dans le cytoplasme où elle interagit avec l'enzyme méthionine-synthétase (MS). Ce complexe MB12 et MS active la transformation de méthyltétrahydrofolate (MTHF) en tétrahydrofolate (THF) et aussi de l'homocystéine en méthionine. La méthionine participe à la synthèse des gaines de myéline, le THF à la synthèse des bases nécessaires à l'élaboration nucléaire d'ADN. D'autre part, la déoxyadénylcobalamine (DB12) est une autre coenzyme de la vitamine B12. Elle intervient dans la synthèse du succinyl coenzyme A qui joue un rôle prépondérant dans le cycle de krebs au sein des mitochondries. Le protoxyde d'azote inactive MB12 par oxydation de l'ion cobalt qu'elle contient et l'empêche de jouer son rôle de cofacteur de MS. Ceci bloque les différentes cascades de synthèse d'éléments majeurs pour la cellule (adapté de Flippo TS et al [101]).



Agent inodore, incolore, le protoxyde d'azote a été trop longtemps considéré comme dépourvu d'effets indésirables. Il faut rappeler que cet agent d'anesthésie, comme certains anciens anesthésiques, n'avaient pas fait l'objet initialement d'enquêtes expérimentales et cliniques autorisant leur mise sur le marché. Le protoxyde d'azote n'a reçu son AMM en France pour le bloc opératoire qu'en 2001 et en 2002 pour le mélange équimolaire protoxyde d'azote/oxygène (50 %/50 %) (Air Liquide, France). L'apparition dans la littérature de signes de toxicité imputables au protoxyde d'azote a obligé la communauté anesthésique à réviser et adapter ses indications en pratique clinique [75].

Une inactivation d'environ 30 à 50 % de la méthionine-synthétase est observée précocement au bout d'une heure à trois heures d'exposition aussi bien au niveau des cellules hépatiques que cérébrales, chez l'homme comme chez l'animal [76] [77]. L'inactivation de la méthionine-synthétase donne cliniquement un syndrome identique à un déficit en vitamine B12 (syndrome neuro-anémique ou anémie de Biermer). Cependant, ces conséquences cliniquement identifiables n'apparaissent qu'en cas d'exposition prolongée [78] [79] [80]. L'inhibition de cette activité enzymatique (MS) induit une augmentation des taux sériques de méthylcystéine et/ou homocystéine, une chute de ceux de L-méthionine et un défaut qualitatif et quantitatif de la synthèse d'ADN [81] [82]. Chez l'animal, il faut six heures d'exposition au protoxyde d'azote pour obtenir la disparition complète de l'activité enzymatique [83] [84] [85] [86]. En clinique, l'administration de protoxyde d'azote inférieure à 6 h à des sujets normaux ne s'accompagne pas d'anomalie morphologique des cellules hématopoïétiques [87]. Mais, après 12 heures d'anesthésie, les anomalies morphologiques sont présentes chez 5 sur 6 patients, et le test de suppression à la déoxy-uridine (dU test) est anormal [87]. Ce test témoin du blocage de l'activité enzymatique est altéré pendant une période n'excédant cependant pas 12 h [87].

Toxicité hématologique

La synthèse d'ADN est dénaturée par le protoxyde d'azote. Le retentissement le plus précoce a lieu au niveau de cellules à renouvellement rapide : les cellules hématopoïétiques sous la forme la plus fréquente (anémie mégalo-blastique identique aux déficits chroniques en vitamine B12). Aucun retentissement hématologique clinique n'est identifiable dans des conditions d'utilisation clinique normale du protoxyde d'azote. Il est en revanche rapporté un effet délétère sur l'hématopoïèse lors d'administrations prolongées et continue chez des patients souffrant de tétanos, pratique thérapeutique actuellement abandonnée. Ces patients ont développé une granulopénie et/ou une thrombocytopénie et/ou une anémie mégalo-blastique [88]. En administration discontinue mais répétée (intervalles de temps entre deux prises court), le protoxyde d'azote induit des lésions neurologiques (cf. chapitres suivants), mais peu de troubles de l'hématopoïèse. Il s'agit le plus souvent de dentistes dont la majorité des cas rapportés dans la littérature présentait une addiction au protoxyde d'azote [78] [89].

La durée d'exposition nécessaire pour induire des anomalies de l'hématopoïèse varie dans la littérature en fonction du terrain et du mode d'exposition. La moelle osseuse normale contient une réserve de leucocytes matures suffisante pour plusieurs jours. De plus, la synthèse de méthionine et ADN reprend 3 à 4 jours après l'arrêt d'exposition au protoxyde d'azote. Ceci explique que dans une pratique clinique courante en suivant les règles d'utilisation du protoxyde d'azote, il n'apparaît pas de modifications notables hématologiques après anesthésie [90]. L'accent doit pourtant être porté sur les anesthésies itératives : moduler l'utilisation du protoxyde d'azote et dépister soigneusement les anomalies biologiques en cas d'anesthésies répétées à intervalle de temps inférieur à une semaine [78].

Le protoxyde d'azote peut, par son action sur l'hématopoïèse, avoir pour conséquence une immunosuppression. Ceci a été bien démontré in vitro [91], mais reste sans conséquence clinique patente comme le démontre une récente étude multicentrique randomisée concernant 418 patients ayant bénéficié ou non du protoxyde d'azote pour chirurgie colique : le groupe protoxyde d'azote présentait moins d'infection postopératoire de paroi que le groupe contrôle sans protoxyde d'azote (15 versus 20 % respectivement) [92].

Chez les donneurs de moelle lors de prélèvement, il a été suggéré que le protoxyde d'azote soit évité. Certains avancent la présence de stigmates biologiques d'atteinte de synthèse d'ADN dans les cellules prélevées [93], mais d'autres ne rapportent aucune différence de viabilité des cellules prélevées si le patient donneur reçoit du protoxyde d'azote [94]. Le « principe de précaution » doit être appliqué chez ces patients donneurs.

Enfin, si la toxicité hématologique est peu parlante en pratique clinique quotidienne, il semble que le dépistage des sujets à risque soit recommandé par tous (sujets dénutris porteurs de néoplasie, patient présentant une intoxication alcoolique chronique, patient carencé en folate ou B12, etc.). Chez les sujets débilités ou carencés, il existe des modifications sanguines mineures après 2 à 6 heures d'exposition. Le protoxyde devrait donc être évité chez ces patients. Certains auteurs rapportent cependant tout l'intérêt d'un traitement prophylactique par acide folique ou vitamine B12 chez ces patients carencés pour éviter l'apparition de troubles hématologiques [95]. Une telle carence peut être détectée par une diminution des concentrations plasmatiques d'homocystéine ou de MTHF (*figure 3*). L'homocystéinémie augmente après protoxyde d'azote [96] [97] [98]. Cette augmentation est aussi contrée par l'utilisation d'un complexe vitaminique B oral (folates 2,5 mg ; B6 25 mg ; B12 500 µg) administré préventivement avant l'exposition au protoxyde d'azote [97] [98].

Toxicité neurologique

Administré au long court, le protoxyde d'azote induit une altération des gaines de myéline, d'où un risque d'atteinte du système nerveux central et des nerfs périphériques: polyneuropathie sensitivo-motrice avec atteinte des cordons postérieurs et latéraux de la moelle par démyélinisation des fibres longues. Ces atteintes neurologiques apparaissent principalement chez les toxicomanes au protoxyde d'azote [99] [100]. Cependant, comme pour la toxicité hématologique, il existe un risque accru d'atteinte neurologique démyélinisante après exposition unique au protoxyde d'azote chez les patients porteurs d'un déficit en vitamine B12 [101]. Quelques cas exceptionnels de déficits neurologiques sévères tardifs ont été décrits après anesthésie de routine de plus de 90 min chez des patients souffrant d'avitaminose B12 asymptomatique et donc méconnue en préopératoire [102]. Un très récent cas clinique rapportait une aggravation d'une neuropathie diabétique chez un patient carencé en vitamine B12, 8 semaines après 11 heures d'exposition au protoxyde d'azote pour une exploration vasculaire périphérique suivie d'une amputation [103]. Ce cas clinique suggère que le risque de toxicité neurologique est faible si les réserves en vitamine B12 sont normales, mais la vitamine B12 plasmatique peut parfois être normale, et il faut alors penser à doser dans le plasma l'homocystéine qui peut être un indicateur plus sensible de l'oxydation de la vitamine B12.

Le niveau d'homocystéinémie plasmatique est un bon marqueur en cas de suspicion de toxicomanie au protoxyde d'azote alors que la vitamine B12 peut être peu diminuée. Un traitement par cobalamine peut reverser les effets neurologiques chez ces patients [104].

Il est également rapporté une ataxie, des troubles proprioceptifs sévères et une lésion de la corne dorsale de la moelle à l'IRM suite à un excès (1 280 l/semaine) de protoxyde d'azote lors d'administrations répétées (soins et nursing à domicile après chirurgie digestive lourde chez un homme de 21 ans). Ce patient présentait une carence en vitamine B12 dont la malabsorption était l'étiologie retenue. Une normalisation des signes neurologiques s'est faite sous vitamine B12 en 3 mois. Mais ce cas pose là aussi la question des expositions itératives chez des patients carencés en cobalamines [105].

Un dernier cas relatait des effets indésirables neurologiques à type de myélopathie diffuse (parésies des membres supérieurs, paraplégie des extrémités basses et vessie neurologique) chez un homme de 52 ans qui avait bénéficié d'une cure de hernie discale cervicale sous protoxyde d'azote (50 %) pendant 200 minutes, puis d'une nouvelle exposition au gaz de 105 minutes lors d'une seconde intervention, à 8 semaines d'intervalle. Ces symptômes neurologiques disparurent après une cure d'acide folique et vitamine B12. Au bilan biologique : l'analyse ADN rapportait un polymorphisme dans le gène MTHFR codant pour l'isoforme 5,10-méthylentétrahydrofolate réductase (MTHFR) [106].

En conséquence, sur un plan pratique, comme pour la toxicité hématologique, il est nécessaire d'éviter l'exposition longue au protoxyde d'azote (> 6 h) chez les sujets à risque (dénutris, néoplasie, intoxication alcoolique, etc.). Toute suspicion de carence justifie un dépistage (homocystéinémie, vitamine B12 plasmatique, analyse ADN du gène codant pour MTHFR) associé à un traitement préventif préopératoire en vitamine B12 et folates devrait éviter les effets néfastes du protoxyde d'azote au niveau de la gaine de myéline.

Infertilité et tératogenèse

Le rôle du protoxyde d'azote sur la synthèse d'ADN fœtal et l'induction d'anomalies chromosomiques a fait longtemps dire que ce gaz était responsable d'une réduction de fertilité des personnels exposés, notamment assistantes dentaires et dentistes [107]. Une étude récente a rapporté que le protoxyde d'azote diminuait l'action des neurones à GnRH (*gonadotropin-releasing factor hormone*) impliqués dans la fonction gonadique pituitaire (diminution de libération de GnRH et de synthèse de l'ARNm-GnRH) et pourrait expliquer le fait que les femmes exposées au travail sans système de dépollution (chirurgie dentaire notamment) ont une fertilité réduite [108]. De plus, si les ponctions d'ovocytes pour procréation assistée sont réalisées sous anesthésie générale, et notamment avec protoxyde d'azote, versus ALR, il faut noter moins de grossesses à terme, mais pas de différence dans le nombre ou la qualité des embryons réimplantés [109]. D'où par « principe de précaution », l'éviction du protoxyde d'azote lors de procréation médicalement assistée par la majorité des auteurs. Cependant, une étude multicentrique plus récente (cohorte de 455 patientes) ne retrouve pas de risque imputable au protoxyde d'azote prescrit au cours de la procédure de procréation médicalement assistée [110]. Faut-il remettre en cause le « principe de précaution » quant au protoxyde d'azote dans ces indications ?

Une autre enquête épidémiologique suédoise remettait en question le rôle du protoxyde d'azote dans l'augmentation des fausses couches et la baisse de fertilité chez 3 985 sages-femmes : les horaires de travail variables et la charge de travail étaient responsables d'une augmentation des fausses couches, mais pas l'exposition au protoxyde d'azote [111].

Le protoxyde d'azote est tératogène à partir de 500 ppm pendant 24 h d'exposition chez le rongeur. Chez la femme, le taux d'avortements spontanés semble augmenter dans la population exposée. Mais à moins de 500 ppm, comme dans les conditions classiques de bloc opératoire, les risques tératogènes ne semblent pas différents entre populations exposées ou non. Le protoxyde d'azote avait été contre-indiqué en cas de grossesse de moins de 16 SA, puis jusqu'au deuxième trimestre de gestation. Cependant, certaines études rapportent une grande improbabilité d'un effet fœtal néfaste lorsque les durées d'inhalations sont celles d'un acte opératoire avec des systèmes de ventilation adéquats [112]. Pour certains auteurs, l'administration de protoxyde d'azote à la femme enceinte n'est plus contre-indiquée [113] [114] [115].

En fin de grossesse, le protoxyde d'azote diffuse à travers la barrière fœto-maternelle de façon temps-dépendante et plus lente que chez la mère. Le score APGAR des enfants issus de ces césariennes est moins affecté quand l'administration de protoxyde d'azote est courte (intervalle entre induction protoxyde d'azote et accouchement) [\[116\]](#).

Autres toxicités

Blocage des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) [\[22\]](#). Des études expérimentales réalisées notaient des effets excito-toxiques et une dégénérescence des cellules neuronales dépendant de l'âge de l'animal exposé à de fortes concentrations de protoxyde d'azote non atteintes en condition normobare en clinique quotidienne [\[117\]](#) [\[118\]](#) [\[119\]](#). Ces observations faisaient poser la question d'une augmentation des troubles cognitifs postopératoires du sujet âgé imputables à l'utilisation du protoxyde d'azote, mais aucune certitude clinique n'a pu être apportée à ce jour. Le fait que les effets néfastes du protoxyde d'azote soient antagonisés par la coadministration de médicaments anticholinergiques ou agonistes des récepteurs GABA (comme la majorité des agents de l'anesthésie) explique le large index thérapeutique du protoxyde d'azote chez la majorité des sujets [\[120\]](#).

Pollution au bloc opératoire et en salles de soins

La pollution du bloc opératoire due au protoxyde d'azote aboutit à des concentrations élevées du site si : administration au masque facial, renouvellement d'air insuffisant, absence de système antipollution efficace. Elle entraîne alors un risque pour le personnel utilisateur [\[121\]](#) [\[122\]](#). Les cas d'intoxication par pollution au protoxyde d'azote ont le plus souvent été rapportés en chirurgie dentaire et chez les sages-femmes [\[123\]](#) dans des prescriptions ne respectant pas les normes de sécurité en vigueur et recommandées actuellement. Mais chez les chirurgiens dentistes, la plupart des troubles neurologiques rapportés l'étaient chez des soignants aussi toxicomanes au protoxyde d'azote, avec un taux moyen d'exposition supérieur au taux minimal permis par la législation (100 ppm) : environ 200 à 4 000 ppm [\[99\]](#). En France, la législation impose toujours un seuil maximal d'exposition à 25 ppm. Ce taux est peu réaliste et a été remonté à 100 ppm au Royaume-Uni et en Scandinavie. Ce seuil maximal est cependant parfois dépassé en cas d'induction d'anesthésie au masque (surtout en pédiatrie) [\[124\]](#) [\[125\]](#) [\[126\]](#), en l'absence de connexion à un circuit d'évacuation des agents inhalés [\[127\]](#). Un monitoring adéquat a permis d'évaluer les risques encourus par le personnel soignant.

De nos jours, la pollution par le protoxyde d'azote au bloc opératoire est minime car il existe des normes d'utilisation, de ventilation et de récupération. Les cartouches absorbantes ne retiennent pas le protoxyde d'azote. Les systèmes antipollution doivent éliminer le protoxyde d'azote et les vapeurs des anesthésiques halogénés à l'extérieur du bâtiment. Des études très récentes ont fait la preuve de leur efficacité [\[128\]](#) [\[129\]](#). Des circuits particuliers comme l'utilisation de « valves à la demande » permettent de limiter la pollution environnementale autour du patient exposé au protoxyde d'azote [\[130\]](#). Les normes de ventilation actuelles permettant un renouvellement d'air (apport d'air neuf) d'au moins 15 volumes par heure dans un bloc opératoire minimisent le risque pour le personnel travaillant dans ces structures (Société française d'anesthésie et réanimation. Recommandations concernant l'équipement d'un site ou d'un ensemble de sites d'anesthésie. Paris : Sfar, 1995).

Pollution atmosphérique

Biotransformation et biodégradation du protoxyde d'azote sont très lentes, et la demi-vie du gaz dans l'atmosphère est évaluée entre 100 et 150 ans. Il détruit la couche d'ozone qui nous protège des radiations ultraviolettes du soleil et favorise l'effet de serre en association avec le CO₂. Il favorise donc le réchauffement climatique en réalisant une barrière à l'évacuation des radiations thermiques terrestres [131]. Les couches de gaz imperméables aux infrarouges émis par la terre sont constituées de CO₂ (60 %), méthane (20 %), CFC (13 %) et N₂O (6 %). Les rayons ultraviolets émis par le soleil pénètrent les trous de la couche d'ozone et dégradent le protoxyde d'azote présent en deux composés toxiques : NO (oxyde nitreux) et NO₂ (oxyde nitrique) qui, à leur tour, attaquent la couche d'ozone et la détériore. Le protoxyde d'azote d'origine médical ne représente environ que 10 % de cette pollution, principalement due aux engrais utilisés en agriculture intensive ; 90 % proviennent de la dégradation bactérienne des nitrates agricoles, des processus de décomposition biologiques des produits organiques dans la nature, ainsi que de l'industrie chimique produisant des fertilisants et du protoxyde d'azote médical [132]. De plus, les particules dites « ultrafines » (moins de 10 ^µm de diamètre ; N₂O, NO, CO) ont été rapportées comme responsables d'une augmentation des problèmes de santé (oxydation des purines) chez des sujets soumis à des expositions urbaines de pollution [133].

Nous disposons actuellement de moyens en anesthésie permettant de limiter cette pollution atmosphérique en limitant la quantité de gaz rejetée : les nouveaux matériels de ventilation avec très faible débit de gaz frais réduisent au minimum la quantité de protoxyde utilisée pour un même effet thérapeutique. Ils réduisent aussi le coût des anesthésies pratiquées sous agents inhalés. Si l'argument écologique peut dissuader certains de l'utilisation du protoxyde d'azote, cet argument devient moins prédominant si l'on considère une prescription du protoxyde d'azote selon les bonnes pratiques d'anesthésie. Le protoxyde d'azote en dehors du bloc opératoire doit aussi être strictement régi par la connaissance de cette pollution atmosphérique.

Contre-indications

L'énumération des avantages et inconvénients du protoxyde d'azote utilisé en anesthésie doivent aborder les contre-indications de ce gaz, et les adapter selon les données récentes de la littérature :

Contre-indications absolues

- chirurgies avec laser ou bistouri électrique proche d'une zone de diffusion probable du protoxyde d'azote (comburant) [134] ;
- neurochirurgie en position assise ou toute chirurgie à haut risque d'embolie gazeuse (transplantation hépatique et chirurgie cardiaque avec CEC) [49] [50] [135] ;
- chirurgie de l'oreille moyenne ou pathologie de l'oreille moyenne ou sinusale occlusive ;
- interventions avec nitroprussiate de soude ; interventions de plus de 24 h [136] ;
- interventions itératives répétées à des intervalles de moins d'une semaine [78].

Contre-indications relatives (surtout dépendantes du temps d'exposition)

- compliance intracrânienne limitée [53] [137] [138] ;

- traumatisme du thorax et suspicion de pneumothorax ;
- insuffisance ventriculaire gauche [49] mais non l'insuffisance coronarienne[139] ;
- antécédents de NVPO sévères ;
- occlusion digestive et intervention chirurgicale longue ;
- patients connus avec déficit en vit B12 ou syndrome neuro-anémique lié au déficit ;
- défaillance multiviscérale, infection sévère et devant subir une chirurgie.

CONCLUSION

Le protoxyde d'azote est un adjuvant de l'anesthésie générale qui reste utile et diminue le coût global des autres agents. Il a reçu l'autorisation de mise sur le marché en France en 2001. Le regain d'intérêt pour cet ancêtre de l'anesthésie vient non seulement des récents travaux explicitant ses caractéristiques analgésiques [9] [10], mais aussi ses propriétés anti-NMDA [22]. Ces dernières lui confèrent une capacité à réduire drastiquement les phénomènes d'allodynie et d'hyperalgésie postopératoires mais aussi la tolérance aiguë à la morphine après un geste chirurgical réalisé sous fortes doses d'opioïdes [23]. De plus, certains travaux en cours de publication ont démontré le rôle préventif du protoxyde d'azote à long terme quant au développement d'une plasticité neuronale à l'origine d'hypersensibilités à la douleur lors d'événements douloureux itératifs.

Certes, le protoxyde d'azote présente des inconvénients en termes de toxicité pour le patient comme pour le personnel exposé, de pollution de bloc opératoire et atmosphérique, et d'effets indésirables. Cependant, tous ses inconvénients peuvent être minimisés voire supprimés par un certain nombre de précautions et le respect de ses contre-indications.

Bien que la question de son abandon ait été posée [140], on ne dispose actuellement pas d'arguments suffisants pour son abandon et de nombreuses évaluations ont conclu en faveur de son maintien [121] [141] [142]. Les solutions alternatives au protoxyde d'azote ont-elles aussi leurs limites en termes de coût et d'effets indésirables, et ne sont pour la plupart qu'au stade de développement ou d'évaluation clinique. Le xénon est un gaz anesthésique prometteur mais dont le coût d'utilisation reste à évaluer ainsi que son utilisation clinique en France où il n'a pas encore reçu d'AMM.

Ainsi, pour aujourd'hui et le futur proche, le maintien du protoxyde d'azote semble justifié. Son utilisation doit suivre les recommandations de bonnes pratiques en anesthésie afin d'en limiter au maximum les effets indésirables pour le patient et l'environnement.

RÉFÉRENCES

- 1 Chapman WP, Arrowood JG, Beecher HK. The analgesic effects of low concentration of nitrous oxide compared in man to morphine. J Clin Invest 1943 ; 22 : 871-5.
- 2 Ruprecht J, Dworacek B, Bonke B, et al. Tolerance to nitrous oxide in volunteers. Acta Anaesthesiol Scand 1985 ; 29 : 635-8.

- 3 Ramsay DS, Leroux BG, Rothen M, et al. Nitrous oxide analgesia in humans: acute and chronic tolerance. *Pain* 2005 ; 114 : 19-28.
- 4 Chapman CR, Benedetti C. Nitrous oxide effects on cerebral evoked potential to pain: partial reversal with a narcotic antagonist. *Anesthesiology* 1979 ; 51 : 135-8.
- 5 Willer JC, Bergeret S, Gaudy JH, et al. Failure of naloxone to reverse the nitrous oxide-induced depression of a brain stem reflex: an electrophysiologic and double-blind study in humans. *Anesthesiology* 1985 ; 63 : 467-72.
- 6 Gillman MA, Lichtigfeld FJ. Pharmacology of psychotropic analgesic nitrous oxide as a multipotent opioid agonist. *Int J Neurosci* 1994 ; 76 : 5-12.
- 7 Quock RM, Kouchich FJ, Tseng LF. Does nitrous oxide induce release of brain opioid peptides? *Pharmacology* 1985 ; 30 : 95-9.
- 8 Maze M, Fujinaga M. Recent advances in understanding the actions and toxicity of nitrous oxide. *Anaesthesia* 2000 ; 55 : 311-4.
- 9 Ohashi Y, Guo T, Orii R, et al. Brain stem opioidergic and GABAergic neurons mediate the antinociceptive effect of nitrous oxide in Fischer rats. *Anesthesiology* 2003 ; 99 : 947-54.
- 10 Dawson C, Ma D, Chow A, et al. Dexmedetomidine enhances analgesic action of nitrous oxide: mechanisms of action. *Anesthesiology* 2004 ; 100 : 894-904.
- 11 Quock RM, Vaughn LK. Do inhalation general anesthetic drugs induce the neuronal release of endogenous opioid peptides? *Life Sci* 2005 ; 77 : 2603-10.
- 12 Brennan TJ, Vandermeulen EP, Gebhart GF. Characterization of a rat model of incisional pain. *Pain* 1996 ; 64 : 493-501.
- 13 Stubhaug A. A new method to evaluate central sensitization to pain following surgery. Effect of ketamine. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1997 ; 110 : 154-5.
- 14 Joly V, Richebé P, Guignard B, et al. Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology* 2005 ; 103 : 147-55.
- 15 De Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H. 'Balanced analgesia' in the perioperative period: is there a place for ketamine? *Pain* 2001 ; 92 : 373-80.
- 16 Macrae WA. Chronic pain after surgery. *Br J Anaesthesiol* 2001 ; 87 : 88-98.
- 17 Laulin JP, Maurette P, Corcuff JB, et al. The role of ketamine in preventing fentanyl-induced hyperalgesia and subsequent acute morphine tolerance. *Anesth Analg* 2002 ; 94 : 1263-9.
- 18 Richebe P, Rivat C, Laulin JP, et al. Ketamine improves the management of exaggerated postoperative pain observed in perioperative fentanyl-treated rats. *Anesthesiology* 2005 ; 102 : 421-8.

- 19 Angst MS, Koppert W, Pahl I, et al. Short-term infusion of the mu-opioid agonist remifentanil in humans causes hyperalgesia during withdrawal. *Pain* 2003 ; 106 : 49-57.
- 20 Koppert W, Sittl R, Scheuber K, et al. Differential modulation of remifentanil-induced analgesia and postinfusion hyperalgesia by S-ketamine and clonidine in humans. *Anesthesiology* 2003 ; 99 : 152-9.
- 21 Guignard B, Bossard AE, Coste C, et al. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanil increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology* 2000 ; 93 : 409-17.
- 22 Jevtovic-Todorovic V, Todorovic SM, Mennerick S, et al. Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin. *Nat Med* 1998 ; 4 : 460-3.
- 23 Richebe P, Rivat C, Creton C, et al. Nitrous Oxide revisited: evidence for potent ant-hyperalgesic properties. *Anesthesiology* 2005 ; 103 : 845-54.
- 24 Dwyer R, Bennett HL, Eger EI, 2nd, et al. Effects of isoflurane and nitrous oxide in subanesthetic concentrations on memory and responsiveness in volunteers. *Anesthesiology* 1992 ; 77 : 888-98.
- 25 Albertin A, Casati A, Bergonzi PC, et al. The effect of adding nitrous oxide on MAC of sevoflurane combined with two target-controlled concentrations of remifentanil in women. *Eur J Anaesthesiol.* 2005 ; 22 : 431-7.
- 26 Davidson JA, Macleod AD, Howie JC, et al. Effective concentration 50 for propofol with and without 67 % nitrous oxide. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993 ; 37 : 458-64.
- 27 Lichtor JL, Lane BS, Zimmerman MB. Residual sleepiness after N₂O sedation: a randomized control trial. *BMC Anesthesiol* 2004 ; 4 : 5.
- 28 Nakata Y, Goto T, Niimi Y, et al. Cost analysis of xenon anesthesia: a comparison with nitrous oxide-isoflurane and nitrous oxide-sevoflurane anesthesia. *J Clin Anesth* 1999 ; 11 : 477-81.
- 29 Jakobsson I, Heidvall M, Davidson S. The sevoflurane-sparing effect of nitrous oxide: a clinical study. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999 ; 43 : 411-4.
- 30 Visser K, Hassink EA, Bonsel GJ, et al. Randomized controlled trial of total intravenous anesthesia with propofol versus inhalation anesthesia with isoflurane-nitrous oxide: postoperative nausea with vomiting and economic analysis. *Anesthesiology* 2001 ; 95 : 616-26.
- 31 Tang J, Chen L, White PF, et al. Use of propofol for office-based anesthesia: effect of nitrous oxide on recovery profile. *J Clin Anesth* 1999 ; 11 : 226-30.
- 32 Heath KJ, Sadler P, Winn JH, et al. Nitrous oxide reduces the cost of intravenous anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 1996 ; 13 : 369-72.

- 33 Li S, Coloma M, White PF, et al. Comparison of the costs and recovery profiles of three anesthetic techniques for ambulatory anorectal surgery. *Anesthesiology* 2000 ; 93 : 1225-30.
- 34 Nathan N, Rezzoug A, Dolan P, et al. Propofol en perfusion ou isoflurane en circuit fermé. Étude du coût. *Ann Fr Anesth Réanim* 1993 ; 12 : 571-4.
- 35 Cotter SM, Petros AJ, Dore CJ, et al. Low-flow anaesthesia. Practice, cost implications and acceptability. *Anaesthesia* 1991 ; 46 : 1009-12.
- 36 Picard C, Gomez D, Roche A, et al. Étude comparative du coût de la ventilation en circuit ouvert ou fermé. *Cah Anesthésiol* 1992 ; 40 : 321-32.
- 37 Hans P, Bonhomme V, Benmansour H, et al. Effect of nitrous oxide on the bispectral index and the 95% spectral edge frequency of the electroencephalogram during surgery. *Anaesthesia* 2001 ; 56 : 999-1002.
- 38 Hans P, Dewandre PY, Brichant JF, et al. Effects of nitrous oxide on spectral entropy of the EEG during surgery under balanced anaesthesia with sufentanil and sevoflurane. *Acta Anaesthesiol Belg* 2005 ; 56 : 37-43.
- 39 Sleigh JW, Barnard JP. Entropy is blind to nitrous oxide. Can we see why? *Br J Anaesth* 2004 ; 92 : 159-61.
- 40 Doufas AG, Bakhshandeh M, Haugh GS, et al. Automated responsiveness test and bispectral index monitoring during propofol and propofol/N₂O sedation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003 ; 47 : 951-7.
- 41 Dimpel L. Use of nitrous oxide in anaesthesia. *Br J Anaesth* 2003 ; 91 : 605.
- 42 Enlund M, Edmark L, Revenas B. Ceasing routine use of nitrous oxide-a follow up. *Br J Anaesth* 2003 ; 90 : 686-8.
- 43 Ebert TJ. Differential effects of nitrous oxide on baroreflex control of heart rate and peripheral sympathetic nerve activity in humans. *Anesthesiology* 1990 ; 72 : 16-22.
- 44 Tanaka M, Nishikawa T. Effects of nitrous oxide on baroreflex gain and heart rate variability. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004 ; 48 : 1163-7.
- 45 Sellgren J, Ponten J, Wallin BG. Percutaneous recording of muscle nerve sympathetic activity during propofol, nitrous oxide, and isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1990 ; 73 : 20-7.
- 46 Cason BA, Demas KA, Mazer CD, et al. Effects of nitrous oxide on coronary pressure and regional contractile function in experimental myocardial ischemia. *Anesth Analg* 1991 ; 72 : 604-11.
- 47 Carton EG, Housmans PR. Role of transsarcolemmal Ca₂⁺ entry in the negative inotropic effect of nitrous oxide in isolated ferret myocardium. *Anesth Analg* 1992 ; 74 : 575-9.

- 48 Messina AG, Yao FS, Canning H, et al. The effect of nitrous oxide on left ventricular pump performance and contractility in patients with coronary artery disease: effect of preoperative ejection fraction. *Anesth Analg* 1993 ; 77 : 954-62.
- 49 Hohner P, Backman C, Diamond G, et al. Anaesthesia for abdominal aortic surgery in patients with coronary artery disease. Part II: Effects of nitrous oxide on systemic and coronary haemodynamics, regional ventricular function and incidence of myocardial ischaemia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994 ; 38 : 793-804.
- 50 Hohner P, Reiz S. Nitrous oxide and the cardiovascular system. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994 ; 38 : 763-6.
- 51 Shiga T, Wajima Z, Inoue T, et al. Nitrous oxide produces minimal hemodynamic changes in patients receiving a propofol-based anesthetic: an esophageal Doppler ultrasound study. *Can J Anaesth* 2003 ; 50 : 649-52.
- 52 Weber NC, Toma O, Awan S, et al. Effects of nitrous oxide on the rat heart in vivo: another inhalational anesthetic that preconditions the heart? *Anesthesiology* 2005 ; 103 : 1174-82.
- 53 Reinstrup P, Messeter K. Cerebrovascular response to nitrous oxide. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994 ; 38 : 761-2.
- 54 Rowney DA, Fairgrieve R, Bissonnette B. The effect of nitrous oxide on cerebral blood flow velocity in children anaesthetised with sevoflurane. *Anaesthesia* 2004 ; 59 : 10-4.
- 55 Jeske AH, Whitmire CW, Freels C, et al. Noninvasive assessment of diffusion hypoxia following administration of nitrous oxide-oxygen. *Anesth Prog* 2004 ; 51 : 10-3.
- 56 Benavides R, Maze M, Franks NP. Expansion of gas bubbles by nitrous oxide and xenon. *Anesthesiology* 2006 ; 104 : 299-302.
- 57 Grocott HP, Sato Y, Homi HM, et al. The influence of xenon, nitrous oxide and nitrogen on gas bubble expansion during cardiopulmonary bypass. *Eur J Anaesthesiol* 2005 ; 22 : 353-8.
- 58 Teixeira FM, Tomita S, Lima MA. Evaluation of tympanometric alterations in patients subject to general anesthesia with nitrous oxide. *Rev Bras Otorhinolaringol* 2005 ; 71 : 274-80.
- 59 Lee EJ. Use of nitrous oxide causing severe visual loss 37 days after retinal surgery. *Br J Anaesth* 2004 ; 93 : 464-6.
- 60 Akca O, Lenhardt R, Fleischmann E, et al. Nitrous oxide increases the incidence of bowel distension in patients undergoing elective colon resection. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004 ; 48 : 894-8.
- 61 Krogh B, Jorn Jensen P, Henneberg SW, et al. Nitrous oxide does not influence operating conditions or postoperative course in colonic surgery. *Br J Anaesth* 1994 ; 72 : 55-7.

- 62 Orhan-Sungur M, Apfel C, Akca O. Effects of nitrous oxide on intraoperative bowel distension. *Curr Opin Anaesthesiol* 2005 ; 18 : 620-4.
- 63 van Zundert AA, Fonck K, Al-Shaikh B, et al. Comparison of cuff-pressure changes in LMA-Classic and the new Soft Seal laryngeal masks during nitrous oxide anaesthesia in spontaneous breathing patients. *Eur J Anaesthesiol* 2004 ; 21 : 547-52.
- 64 Maino P, Dullenkopf A, Bernet V, et al. Nitrous oxide diffusion into the cuffs of disposable laryngeal mask airways. *Anaesthesia* 2005 ; 60 : 278-82.
- 65 Asai T, Shingu K. Time-related cuff pressures of the laryngeal tube with and without the use of nitrous oxide. *Anesth Analg* 2004 ; 98 : 1803-6.
- 66 Dullenkopf A, Gerber AC, Weiss M. Nitrous oxide diffusion into tracheal tube cuffs: comparison of five different tracheal tube cuffs. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004 ; 48 : 1180-4.
- 67 Dullenkopf A, Gerber AC, Weiss M. Nitrous oxide diffusion into tracheal tube cuffs- efficacy of a new prototype cuff pressure release valve. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005 ; 49 : 1072-6.
- 68 El-Kady AA, Abd-El-Razek M. Intraperitoneal explosion during female sterilization by laparoscopic electrocoagulation. A case report. *Int J Gynaecol Obstet* 1976 ; 14 : 487-8.
- 69 Bouhours G, Tesson B, De Bourmont S, et al. Explosion peropératoire de gaz intestinaux : à propos d'un cas. *Ann Fr Anesth Réanim* 2003 ; 22 : 366-8.
- 70 Divatia JV, Vaidya JS, Badwe RA, et al. Omission of nitrous oxide during anesthesia reduces the incidence of postoperative nausea and vomiting. A meta-analysis. *Anesthesiology* 1996 ; 85 : 1055-62.
- 71 Tramer M, Moore A, McQuay H. Omitting nitrous oxide in general anaesthesia: meta-analysis of intraoperative awareness and postoperative emesis in randomized controlled trials. *Br J Anaesth* 1996 ; 76 : 186-93.
- 72 Vanacker BF. The impact of nitrous oxide on postoperative nausea and vomiting after desflurane anesthesia for breast surgery. *Acta Anaesthesiol Belg* 1999 ; 50 : 77-81.
- 73 Apfel CC, Stoocklein K, Lipfert P. PONV: a problem of inhalational anaesthesia? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2005 ; 19 : 485-500.
- 74 Nader ND, Simpson G, Reedy RL. Middle ear pressure changes after nitrous oxide anesthesia and its effect on postoperative nausea and vomiting. *Laryngoscope* 2004 ; 114 : 883-6.
- 75 Sund Kristensen H, Berthelsen PG. Risus sardonicus and laughing gas - when nitrous oxide lost its innocence. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994 ; 38 : 751-2.
- 76 Kondo H, Osborne ML, Kolhouse JF, et al. Nitrous oxide has multiple deleterious effects on cobalamin metabolism and causes decreases in activities of both mammalian cobalamin-dependent enzymes in rats. *J Clin Invest* 1981 ; 67 : 1270-83.

- 77 Koblin DD, Waskell L, Watson JE, et al. Nitrous oxide inactivates methionine synthetase in human liver. *Anesth Analg* 1982 ; 61 : 75-8.
- 78 Nunn JF, Sharer NM, Gorchein A, et al. Megaloblastic haemopoiesis after multiple short-term exposure to nitrous oxide. *Lancet* 1982 ; 1 : 1379-81.
- 79 Gillman MA. Haematological changes caused by nitrous oxide. Cause for concern? *Br J Anaesth* 1987 ; 59 : 143-6.
- 80 Koblin DD, Tomerson BW, Waldman FM, et al. Effect of nitrous oxide on folate and vitamin B12 metabolism in patients. *Anesth Analg* 1990 ; 71 : 610-7.
- 81 Amos RJ, Amess JA, Hinds CJ, et al. Incidence and pathogenesis of acute megaloblastic bone-marrow change in patients receiving intensive care. *Lancet* 1982 ; 2 : 835-8.
- 82 Amos RJ, Amess JA, Hinds CJ, et al. Investigations into the effect of nitrous oxide anaesthesia on folate metabolism in patients receiving intensive care. *Chemioterapia* 1985 ; 4 : 393-9.
- 83 Deacon R, Lumb M, Perry J, Chanarin I, Minty B, Halsey M, et al. Inactivation of methionine synthase by nitrous oxide. *Eur J Biochem* 1980 ; 104 : 419-23.
- 84 Deacon R, Lumb M, Perry J, et al. Selective inactivation of vitamin B12 in rats by nitrous oxide. *Lancet* 1978 ; 2 : 1023-4.
- 85 Deacon R, Perry J, Lumb M, et al. The effect of nitrous oxide-induced inactivation of vitamin B12 on serine transhydroxymethylase. *Biochem Biophys Res Commun* 1980 ; 97 : 1324-8.
- 86 Perry J, Deacon R, Lumb M, et al. The effect of nitrous oxide-induced inactivation of vitamin B12 on the activity of formyl-methenyl-methylenetetrahydrofolate synthetase, methylene-tetrahydrofolate reductase and formiminotetrahydrofolate transferase. *Biochem Biophys Res Commun* 1980 ; 97 : 1329-33.
- 87 O'Sullivan H, Jennings F, Ward K, et al. Human bone marrow biochemical function and megaloblastic hematopoiesis after nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1981 ; 55 : 645-9.
- 88 Lassen HC, Henriksen E, Neukirch F, et al. Treatment of tetanus; severe bone-marrow depression after prolonged nitrous-oxide anaesthesia. *Lancet* 1956 ; 270 : 527-30.
- 89 Sahenk Z, Mendell JR, Couri D, et al. Polyneuropathy from inhalation of N₂O cartridges through a whipped-cream dispenser. *Neurology* 1978 ; 28 : 485-7.
- 90 Waldman FM, Koblin DD, Lampe GH, et al. Hematologic effects of nitrous oxide in surgical patients. *Anesth Analg* 1990 ; 71 : 618-24.
- 91 Schneemilch CE, Hachenberg T, Ansorge S, et al. Effects of different anaesthetic agents on immune cell function in vitro. *Eur J Anaesthesiol* 2005 ; 22 : 616-23.

- 92 Fleischmann E, Lenhardt R, Kurz A, et al. Nitrous oxide and risk of surgical wound infection: a randomised trial. *Lancet* 2005 ; 366 : 1101-7.
- 93 Carmel R, Rabinowitz AP, Mazumder A. Metabolic evidence of cobalamin deficiency in bone marrow cells harvested for transplantation from donors given nitrous oxide. *Eur J Haematol* 1993 ; 50 : 228-33.
- 94 Lederhaas G, Brock-Utne JG, Negrin RS, et al. Is nitrous oxide safe for bone marrow harvest? *Anesth Analg* 1995 ; 80 : 770-2.
- 95 Christensen B, Guttormsen AB, Schneede J, et al. Preoperative methionine loading enhances restoration of the cobalamin-dependent enzyme methionine synthase after nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1994 ; 80 : 1046-56.
- 96 Badner NH, Beattie WS, Freeman D, et al. Nitrous oxide-induced increased homocysteine concentrations are associated with increased postoperative myocardial ischemia in patients undergoing carotid endarterectomy. *Anesth Analg* 2000 ; 91 : 1073-9.
- 97 Badner NH, Drader K, Freeman D, et al. The use of intraoperative nitrous oxide leads to postoperative increases in plasma homocysteine. *Anesth Analg* 1998 ; 87 : 711-3.
- 98 Badner NH, Freeman D, Spence JD. Preoperative oral B vitamins prevent nitrous oxide-induced postoperative plasma homocysteine increases. *Anesth Analg* 2001 ; 93 : 1507-10.
- 99 Layzer RB. Myeloneuropathy after prolonged exposure to nitrous oxide. *Lancet* 1978 ; 2 : 1227-30.
- 100 Layzer RB, Fishman RA, Schafer JA. Neuropathy following abuse of nitrous oxide. *Neurology* 1978 ; 28 : 504-6.
- 101 Flippo TS, Holder WD, Jr. Neurologic degeneration associated with nitrous oxide anesthesia in patients with vitamin B12 deficiency. *Arch Surg* 1993 ; 128 : 1391-5.
- 102 Hadzic A, Glab K, Sanborn KV, Thys DM. Severe neurologic deficit after nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1995 ; 83 : 863-6.
- 103 Ahn SC, Brown AW. Cobalamin deficiency and sub acute combined degeneration after nitrous oxide anesthesia: a case report. *Arch Phys Med Rehabil* 2005 ; 86 : 150-3.
- 104 Waclawik AJ, Luzzio CC, Juhasz-Pocsine K, et al. Myeloneuropathy from nitrous oxide abuse: unusually high methylmalonic acid and homocysteine levels. *WMJ* 2003 ; 102 : 43-5.
- 105 Doran M, Rassam SS, Jones LM, et al. Toxicity after intermittent inhalation of nitrous oxide for analgesia. *BMJ* 2004 ; 328 : 1364-5.
- 106 Lacassie HJ, Nazar C, Yonish B, et al. Reversible nitrous oxide myelopathy and a polymorphism in the gene encoding 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase. *Br J Anaesth* 2006 ; 96 : 222-5.

- 107 Kallen B, Mazze RI. Neural tube defects and first trimester operations. *Teratology* 1990 ; 41 : 717-20.
- 108 Zhang Q, Rosenberg M, Kugel G, et al. Effect of nitrous oxide on intracellular events of GT1-7 GnRH-secreting neurons. *Anesth Prog* 2003 ; 50 : 53-61.
- 109 Gonen O, Shulman A, Ghetler Y, et al. The impact of different types of anesthesia on in vitro fertilization-embryo transfer treatment outcome. *J Assist Reprod Genet* 1995 ; 12 : 678-82.
- 110 Beilin Y, Bodian CA, Mukherjee T, et al. The use of propofol, nitrous oxide, or isoflurane does not affect the reproductive success rate following gamete intrafallopian transfer (GIFT): a multicenter pilot trial/survey. *Anesthesiology* 1999 ; 90 : 36-41.
- 111 Axelsson G, Ahlborg G, Jr., Bodin L. Shift work, nitrous oxide exposure, and spontaneous abortion among Swedish midwives. *Occup Environ Med* 1996 ; 53 : 374-8.
- 112 Nunn JF. Nitrous oxide and pregnancy. *Anaesthesia* 1987 ; 42 : 427-8.
- 113 Mazze RI. Nitrous oxide during pregnancy. *Anaesthesia* 1986 ; 41 : 897-9.
- 114 Mazze RI, Fujinaga M, Rice SA, et al. Reproductive and teratogenic effects of nitrous oxide, halothane, isoflurane, and enflurane in Sprague-Dawley rats. *Anesthesiology* 1986 ; 64 : 339-44.
- 115 Hemminki K, Kyyronen P, Lindbohm ML. Spontaneous abortions and malformations in the offspring of nurses exposed to anaesthetic gases, cytostatic drugs, and other potential hazards in hospitals, based on registered information of outcome. *J Epidemiol Community Health* 1985 ; 39 : 141-7.
- 116 Karasawa F, Takita A, Fukuda I, et al. Nitrous oxide concentrations in maternal and fetal blood during caesarean section. *Eur J Anaesthesiol* 2003 ; 20 : 555-9.
- 117 Jevtovic-Todorovic V, Beals J, Benshoff N, et al. Prolonged exposure to inhalational anesthetic nitrous oxide kills neurons in adult rat brain. *Neuroscience* 2003 ; 122 : 609-16.
- 118 Jevtovic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y, et al. Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *J Neurosci* 2003 ; 23 : 876-82.
- 119 Jevtovic-Todorovic V, Wozniak DF, Benshoff ND, et al. A comparative evaluation of the neurotoxic properties of ketamine and nitrous oxide. *Brain Res* 2001 ; 895 : 264-7.
- 120 Berkowitz BA, Finck AD, Ngai SH. Nitrous oxide analgesia: reversal by naloxone and development of tolerance. *J Pharmacol Exp Ther* 1977 ; 203 : 539-47.
- 121 Dale O, Husum B. Nitrous oxide: at threat to personnel and global environment? *Acta Anaesthesiol Scand* 1994 ; 38 : 777-9.

122 Rowland AS, Baird DD, Weinberg CR, et al. Reduced fertility among women employed as dental assistants exposed to high levels of nitrous oxide. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 993-7.

123 Henderson KA, Matthews IP, Adises A, et al. Occupational exposure of midwives to nitrous oxide on delivery suites. *Occup Environ Med* 2003 ; 60 : 958-61.

124 Hoerauf K, Funk W, Harth M, et al. Occupational exposure to sevoflurane, halothane and nitrous oxide during paediatric anaesthesia. Waste gas exposure during paediatric anaesthesia. *Anaesthesia* 1997 ; 52 : 215-9.

125 Hoerauf K, Harth M, Wild K, et al. Occupational exposure to desflurane and isoflurane during cardiopulmonary bypass: is the gas outlet of the membrane oxygenator an operating theatre pollution hazard? *Br J Anaesth* 1997 ; 78 : 378-80.

126 Hoerauf KH, Wallner T, Akca O, et al. Exposure to sevoflurane and nitrous oxide during four different methods of anesthetic induction. *Anesth Analg* 1999 ; 88 : 925-9.

127 Kanmura Y, Sakai J, Yoshinaka H, et al. Causes of nitrous oxide contamination in operating rooms. *Anesthesiology* 1999 ; 90 : 693-6.

128 Chessor E, Verhoeven M, Hon CY, et al. Evaluation of a modified scavenging system to reduce occupational exposure to nitrous oxide in labor and delivery rooms. *J Occup Environ Hyg* 2005 ; 2 : 314-22.

129 Panni MK, Corn SB. The use of a uniquely designed anesthetic scavenging hood to reduce operating room anesthetic gas contamination during general anesthesia. *Anesth Analg* 2002 ; 95 : 656-60.

130 Hennequin M, Onody P. Pollution lors de la sédation par inhalation d'un mélange équimolaire de N₂O/O₂ : comparaison de deux systèmes d'administration. *Ann Fr Anesth Réanim* 2004 ; 23 : 959-65.

131 Sherman SJ, Cullen BF. Nitrous oxide and the greenhouse effect. *Anesthesiology* 1988 ; 68 : 816-7.

132 Logan M, Farmer JG. Anaesthesia and the ozone layer. *Br J Anaesth* 1989 ; 63 : 645-7.

133 Avogbe PH, Ayi-Fanou L, Autrup H, et al. Ultrafine particulate matter and high-level benzene urban air pollution in relation to oxidative DNA damage. *Carcinogenesis* 2005 ; 26 : 613-20.

134 Shapiro JD, el-Baz NM. N₂O has no place during oropharyngeal and laryngotracheal procedures. *Anesthesiology* 1987 ; 66 : 447-8.

135 Hohner P, Nancarrow C, Backman C, et al. Anaesthesia for abdominal vascular surgery in patients with coronary artery disease (CAD). Part I: Isoflurane produces dose-dependent coronary vasodilation. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994 ; 38 : 780-92.

136 Lampe GH, Wauk LZ, Donegan JH, et al. Effect on outcome of prolonged exposure of patients to nitrous oxide. *Anesth Analg* 1990 ; 71 : 586-90.

137 Reinstrup P, Ryding E, Algotsson L, et al. Effects of nitrous oxide on human regional cerebral blood flow and isolated pial arteries. *Anesthesiology* 1994 ; 81 : 396-402.

138 Reinstrup P, Ryding E, Ohlsson T, et al. Cerebral blood volume (CBV) in humans during normo- and hypocapnia: influence of nitrous oxide. *Anesthesiology* 2001 ; 95 : 1079-82.

139 Kozmary SV, Lampe GH, Benefiel D, et al. No finding of increased myocardial ischemia during or after carotid endarterectomy under anesthesia with nitrous oxide. *Anesth Analg* 1990 ; 71 : 591-6.

140 Eger EI, 2nd, Lampe GH, Wauk LZ, et al. Clinical pharmacology of nitrous oxide: an argument for its continued use. *Anesth Analg* 1990 ; 71 : 575-85.

141 Raeder JC. Total intravenous anaesthesia-free from nitrous oxide, free from problems? *Acta Anaesthesiol Scand* 1994 ; 38 : 769-70.

142 Raeder JC. Basis of anaesthesia - what do we know after 150 years? *Acta Anaesthesiol Scand* 1996 ; 40 : 1068-72.

143 Simonnet G, Rivat C. Opioid-induced hyperalgesia: abnormal or normal pain? *Neuroreport* 2003 ; 14 : 1-7.