

## **Le protoxyde d'azote : pourquoi peut-on s'en passer !**

Pr Bertrand Debaene, Monsieur Stéphane Foulonneau

*Service d'anesthésie-réanimation, CHU de Poitiers, 2 rue de la Milétrie, BP 577, 86021 Poitiers Cedex*

Correspondant : Pr Bertrand Debaene

E mail : [b.debaene@chu-poitiers.fr](mailto:b.debaene@chu-poitiers.fr)

### **Points essentiels**

- La solubilité dans le sang du protoxyde d'azote est très faible expliquant sa cinétique rapide.
- Les propriétés antihyperalgésiques du protoxyde d'azote sont trop faibles pendant la période postopératoire immédiate pour en faire un argument favorable à son maintien.
- Le protoxyde d'azote induit une réduction des besoins en agents hypnotiques de l'ordre de 25 %.
- Le protoxyde d'azote provoque des nausées et vomissements postopératoires surtout chez les patients à risque élevé (classe Apfel  $\geq 3$ ).
- Le protoxyde d'azote pourrait favoriser la survenue des infections du site opératoire.
- Le protoxyde d'azote inhibe la méthionine synthétase, inactive la vitamine B12 et augmente la concentration plasmatique de l'homocystéine.
- Le protoxyde d'azote participe de manière significative au réchauffement climatique.
- L'abandon du protoxyde d'azote n'est pas synonyme d'augmentation de la dépense médicamenteuse.
- Les éventuels bénéfices du protoxyde d'azote sont moins importants que ses inconvénients réels.
- Il n'est donc pas illogique de plaider pour l'abandon du protoxyde d'azote.

### **Introduction**

« C'est dans les vieux pots qu'on fait les meilleures soupes ». Si cet adage est vérifiable en ce qui concerne l'art culinaire, il n'est sans aucun doute plus d'actualité en ce qui concerne l'utilisation du protoxyde d'azote et l'anesthésie. Synthétisé et purifié en 1772 par Pringle, il

est utilisé en médecine dès 1844 par Wells, chirurgien dentiste, pour faciliter l'extraction de dents. Ainsi cela fait plus de 160 ans que ce produit est couramment utilisé. Dans le domaine de la médecine, seule l'aspirine synthétisée en 1887 par le laboratoire Bayer a connu une si longue histoire. Mais la longévité d'un médicament n'est pas forcément synonyme d'innocuité et il est donc légitime de s'interroger sur la nécessité de maintenir ce bon vieux protoxyde d'azote dans notre pratique aux vues des données scientifiques les plus récentes.

Pour rappel, le protoxyde d'azote est un gaz peu ou pas métabolisé dont le coefficient de solubilité dans le sang est de 0,47 lui conférant la cinétique la plus rapide de tous les agents inhalatoires (vitesse d'installation de l'effet et vitesse d'élimination) à l'exception du Xénon . Son coefficient de solubilité dans l'huile est de 1,4 expliquant sa très faible puissance puisque sa concentration alvéolaire minimale est de 104 %. C'est la raison pour laquelle, en situation normale, ce produit est considéré comme un adjuvant de l'anesthésie générale et ne peut en aucun cas procurer à lui seul une profondeur d'anesthésie suffisante pour la réalisation d'un acte chirurgical. Comme le protoxyde d'azote est 30 fois plus soluble dans le sang que l'azote, il pénètre 30 fois plus vite dans des cavités creuses que l'azote ne peut en sortir. Ce phénomène explique que le volume et la pression dans ces cavités augmentent. Ces augmentations sont d'autant plus marquées que ces cavités ont une faible compliance. C'est la raison pour laquelle le protoxyde d'azote est strictement contre indiqué dans le cadre de la chirurgie de l'oreille moyenne, de la neurochirurgie intracrânienne, en cas de pneumothorax, d'emphysème et d'embolie gazeuse. Enfin l'augmentation de la pression dans le ballonnet des sondes d'intubation et des dispositifs supraglottiques observée au cours de l'anesthésie générale utilisant du protoxyde d'azote s'explique de la même façon. Au niveau alvéolaire, lorsque l'administration du protoxyde d'azote est suspendue, il existe une hypoxie de dilution (le protoxyde d'azote est rapidement transféré du sang vers l'alvéole pulmonaire diminuant ainsi la concentration alvéolaire en oxygène). Il est donc nécessaire d'augmenter la concentration inspirée de l'oxygène pendant quelques minutes après l'arrêt du protoxyde d'azote.

Une fois ces quelques notions essentielles connues, sur quels arguments peut-on s'appuyer pour justifier l'abandon définitif de ce vieux produit ?

D'un point de vue pragmatique, il suffit de peser les éventuels bénéfices par rapport aux inconvénients réels du protoxyde d'azote.

### **Les éventuels bénéfices de l'utilisation du protoxyde d'azote**

Schématiquement, les éventuels avantages se limitent d'une part à la prévention de l'hyperalgésie et d'autre part à la diminution des besoins en agents hypnotiques.

Analgésie et antihyperalgésie

Les effets antalgiques de protoxyde d'azote sont connus de longue date. Le protoxyde d'azote exerce son action antalgique en agissant sur les récepteurs opioïdes et provoque la libération d'opioïdes endogènes. Plus récemment il a été montré que le protoxyde d'azote est un antagoniste des récepteurs NMDA (comme la kétamine) [1] permettant de réduire les phénomènes d'hyperalgésie observés en postopératoire après l'utilisation peropératoire de fortes doses d'agents morphinomimétiques. Ainsi l'administration du protoxyde d'azote serait à même, d'une part de réduire la douleur postopératoire et d'autre part de réduire également la quantité de morphinique nécessaire à la prise en charge de cette douleur postopératoire. Ces propriétés ont été bien établies chez le rat [2]. Par contre, chez l'homme, ces résultats n'ont été qu'en partie confirmés [3]. Dans cette étude, 50 patients adultes ASA I-II bénéficiant d'une rhinoplastie sous anesthésie générale ont été répartis en deux groupes ; l'un recevant du protoxyde d'azote (70 %) et l'autre pas. Les deux groupes étaient comparables en ce qui concernait la dose totale de rémifentanyl. Au cours des 18 premières heures postopératoires, les scores de douleur (EVA) et la consommation cumulée de morphine (mg) n'étaient pas significativement différents entre ces deux groupes. Par contre à la 18<sup>ème</sup> heure postopératoire, seul le seuil douloureux (exprimé en gramme) était significativement plus faible chez les patients ayant reçu du protoxyde d'azote par rapport à l'autre groupe. Ces résultats suggèrent que les éventuelles propriétés antihyperalgésiques du protoxyde d'azote, à la concentration de 70 %, sont faibles au cours de la période postopératoire immédiate.

#### La réduction des besoins en hypnotiques

Utilisé comme adjuvant de l'anesthésie générale, le protoxyde d'azote réduit d'environ 30 % la concentration alvéolaire minimale des agents halogénés. Cette réduction est d'autant plus marquée que la concentration de protoxyde d'azote est élevée. De même, il permet de réduire la consommation de propofol utilisé comme agent d'entretien d'environ 25 % : la concentration au site d'action du propofol diminue de 6 à 4,5 µg/ml en présence de 70 % de protoxyde d'azote [4]. Ces données ont été confirmées dans une étude française qui a montré que la réduction de l'utilisation du protoxyde d'azote s'accompagnait d'une augmentation de 25 % et 37 % de la consommation de sévoflurane et du desflurane respectivement [5]. On pourrait donc croire que l'abandon du protoxyde d'azote générerait un surcoût des budgets d'anesthésie. Cela serait si on oublie que le protoxyde d'azote a un coût. Nous reviendrons plus tard sur cette notion qui n'est pas vérifiée en tenant compte d'une part du coût du produit et d'autre part du coût des complications qu'il occasionne.

#### Les inconvénients réels du protoxyde d'azote

À côté du faible nombre d'éventuels bénéfices, le protoxyde d'azote présente de nombreux effets secondaires intéressant directement le patient, mais également la collectivité.

#### Nausées et vomissements postopératoires

Il n'est plus nécessaire de discuter du rôle éventuel du protoxyde d'azote dans la genèse des nausées et vomissements postopératoires puisque cela a été bien démontré dès 1996 dans une méta-analyse non remise en cause [6]. En regroupant 24 études ayant inclus 2478 patients, l'incidence précoce et tardive des vomissements était de 17 et 30 % respectivement chez les

patients ayant reçu du protoxyde d'azote. Le nombre nécessaire de patients ne recevant pas de protoxyde d'azote est de 13 pour prévenir les vomissements. Ce chiffre passe à 5 lorsque les patients ont un risque élevé de vomissements postopératoires (classification Apfel  $\geq 3$ ). Il est ainsi recommandé de ne plus utiliser le protoxyde d'azote chez les patients ayant un risque élevé de nausées et vomissements postopératoires [7].

### Infections du site opératoire

Des données très récentes tendent à montrer que le protoxyde d'azote serait capable d'augmenter l'incidence des infections pariétales après chirurgie majeure [8]. Dans cette première étude connue sous l'acronyme ENIGMA 1, les auteurs ont étudié les conséquences de la suppression du protoxyde d'azote. Deux groupes de patients ont été comparés l'un recevant du protoxyde d'azote (70 %) (n = 1015) et l'autre n'en recevant pas (FiO<sub>2</sub> = 80 %) (n = 997). Le résultat nouveau de cette étude était l'augmentation de l'incidence des infections de paroi observées dans le groupe recevant du protoxyde d'azote (10 %) par rapport au groupe n'en recevant pas (7,7 %,  $p < 0,003$ ). D'autre part, l'incidence de la fièvre postopératoire, des pneumopathies, des atélectasies, était également significativement plus importante chez les patients recevant du protoxyde d'azote. Une seconde étude prospective, en aveugle, réalisée chez des patients bénéficiant d'une chirurgie colorectale a montré que l'exposition per opératoire de 70 % protoxyde d'azote augmentait significativement la présence de dommage de l'ADN leucocytaire qui n'était pas observé en l'absence de protoxyde d'azote [9]. De plus ces lésions de l'ADN étaient corrélées à une augmentation de l'incidence des infections du site opératoire. Pour être complet et bien que l'incidence des infections postopératoires ne soit pas le critère principal de jugement, une autre étude randomisée en simple aveugle a inclus plus de 7700 patients bénéficiant d'une chirurgie majeure non cardiaque [10]. Les patients étaient répartis en deux groupes : l'un recevant du protoxyde d'azote (70 % avec une FiO<sub>2</sub> 30 %) (n = 3495) et l'autre sans protoxyde d'azote mais avec la même FiO<sub>2</sub> (n = 3516). L'objectif principal était l'incidence de la mortalité à 30 jours ainsi que l'incidence des complications cardio-vasculaires (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire ou arrêt cardiaque). Aucune différence significative n'a été retrouvée entre ces deux groupes. De la même manière, l'infection du site opératoire n'était pas significativement différente : 9 % dans les deux groupes.

Ainsi, l'ensemble de ces résultats discordants laisse planer un doute sur le lien entre protoxyde d'azote et infection du site opératoire.

### Effets métaboliques du protoxyde d'azote

Les effets métaboliques du protoxyde d'azote sont nombreux. En dehors de ses capacités à endommager l'ADN leucocytaire [9], il inactive la vitamine B12, inhibe la méthionine synthétase et augmente par la même la concentration plasmatique d'homocystéine. Les conséquences de ces perturbations métaboliques sont multiples sans qu'il soit toujours possible d'en déterminer avec certitude le lien de causalité. Ces conséquences cliniques sont une anémie mégalo-blastique, une leucopénie et une thrombocytopénie. Peut s'y associer une atteinte neurologique à type de syndrome de démyélinisation. Il faut cependant insister sur le fait que ces anomalies surviennent préférentiellement en cas d'exposition chronique ou dans

le cadre d'une toxicomanie. L'augmentation de la concentration plasmatique d'homocystéine a été plus particulièrement étudiée chez l'adolescent [11]. Cette étude a montré que l'augmentation de la concentration plasmatique d'homocystéine (jusqu'à 567 %) est fortement corrélée à la durée de l'exposition à ce gaz. Si la signification clinique de cette augmentation reste pour l'heure inconnue, certaines données récentes laissent suggérer l'existence d'un lien entre cette perturbation métabolique et le développement de maladies cardio-vasculaires [12].

Enfin, même si ce sujet fait encore controverse, le protoxyde d'azote réduit de 41 % la fertilité des assistantes dentaires exposées à de fortes concentrations [13]. Ceci souligne l'importance de la prévention des risques professionnels en contrôlant régulièrement la concentration du protoxyde d'azote dans les salles d'opération et également dans la SSPI. La norme française est de moins 25 particules par million (ppm).

### La pollution atmosphérique

Le protoxyde d'azote est connu depuis de nombreuses années pour être un des principaux polluants atmosphériques [14]. Ce gaz est capable de trapper les radiations thermiques s'échappant de la surface terrestre, participant de ce fait à l'effet de serre. De plus, le protoxyde d'azote est capable de détruire la couche d'ozone laissant passer ainsi les radiations ultraviolettes. Le protoxyde d'azote est produit en majeure partie par la dénitrification des fertilisants agricoles et par la combustion des sources d'énergie fossile. Ces processus produisent approximativement  $10 \times 10^{10}$  molécules de protoxyde d'azote chaque année [14]. L'estimation de la quantité de protoxyde d'azote libérée dans l'atmosphère par la pratique médicale est moins bien connue. Si la moitié des 21 millions d'anesthésies réalisées aux USA chaque année utilise du protoxyde d'azote à un débit de 2 litres par minute pendant une durée moyenne de 2 heures, la libération dans l'atmosphère du protoxyde atteindrait  $1,3 \times 10^8$  molécules par an. En globalisant ce résultat sur la pratique mondiale de l'anesthésie inhalatoire la quantité libérée serait de l'ordre de  $0,5-1,0 \times 10^9$  molécules par an, soit moins de 1 % de la production totale annuelle [15]. Malgré cette faible proportion et comme la durée de vie du protoxyde d'azote dans l'atmosphère est supérieure à un siècle, toute augmentation même faible de la quantité de protoxyde d'azote libérée peut avoir un effet néfaste pour notre environnement. C'est dire l'importance de rappeler ici la nécessité d'utiliser des machines d'anesthésie permettant l'administration de très faible débit de gaz frais. C'est dans ce contexte que les accords de Kyoto en 1997 ont proposé de réduire son utilisation.

### Conséquences financières de l'abandon du protoxyde d'azote

Dans l'hypothèse logique, compte tenu du rapport avantages / inconvénients, où le protoxyde d'azote serait abandonné, la crainte de voir augmenter les dépenses médicamenteuses des agents hypnotiques (halogénés et propofol) peut émerger. Cette crainte est cependant injustifiée. Deux études permettent de dissiper tout doute. La première étude française a montré que l'augmentation des coûts des agents halogénés est compensée par la baisse de ceux du protoxyde d'azote [5]. La seconde étude américaine est un travail ancillaire de la grande étude ENIGMA I [16]. En tenant compte du coût des complications postopératoires plus fréquentes chez les patients recevant du protoxyde d'azote, la dépense totale dans le

groupe sans protoxyde d'azote atteignait 16 203 dollars contre 13 837 dans le groupe sans protoxyde d'azote. Cette différence était statistiquement très significative. Ainsi, bien que le protoxyde d'azote diminue la consommation des agents halogénés chers, son utilisation chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie majeure ne permet pas une diminution de la dépense du fait de l'apparition de nombreuses complications.

## **Conclusion**

Après plus d'un siècle d'utilisation, il est grand temps d'abandonner ce médicament. Il n'apporte en effet que peu de bénéfice (prévention de l'hyperalgésie pas vraiment démontrée chez l'homme, diminution de la consommation des agents hypnotiques sans vraiment induire une réduction de la dépense médicamenteuse). Par contre il induit des effets secondaires connus (nausées et vomissements postopératoires, infections du site opératoire) et d'autres pas encore totalement appréciés (inhibition de la méthionine synthétase, augmentation de la concentration de l'homocystéine, réduction de fertilité). Enfin sa participation au réchauffement climatique n'est plus à démontrer.

## **Références**

- [1] Jevtovic-Todorovic V, Todorovic SM, Mennerick S, Powell S, Dikranian K, Benshoff N, Zorumski CF, Olney JW. Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin. *Nat Med* 1998, 4 : 460-3.
- [2] Richebé P, Rivat C, Creton C, Laulin JP, Maurette P, Lemiare M, Simmonet G. Nitrous oxide revisited; Evidence for potent antihyperalgesic properties. *Anesthesiology* 2005, 103 : 845-54.
- [3] Echevarria G, Elgueta F, Fierro C, Bugeo D, Faba G, Iniguez-Cuadra R, Munoz HR, Cortinez LI. Nitrous oxide (N<sub>2</sub>O) reduces postoperative opioid-induced hyperalgesia after remifentanyl-propofol anaesthesia in humans. *Br J Anaesth* 2011; 107 : 959-65.
- [4] Davidson JA, Macleod AD, Howie JC, White M, Kenny GN. Effective concentration 50 for propofol with and without 67 % nitrous oxide. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993, 37 : 458-64.
- [5] Laverdure F, Gaudin A, Bourgain JL. Impact de la diminution d'utilisation du protoxyde d'azote sur la consommation d'agents halogénés. *Ann Fr Anesth Réanim* 2013, 32 : 766-71.
- [6] 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.
- [7] Conférence d'expert : prise en charge des nausées et vomissements postopératoires. [http://www.sfar.org/docs/articles/cexp\\_nvpo.pdf](http://www.sfar.org/docs/articles/cexp_nvpo.pdf)
- [8] Myles PS, Leslie K, Chan MTV, Forbes A, Paech MJ, Peyton P, Silbert BS, Pascoe E. Avoidance of nitrous oxide for patients undergoing major surgery. *Anesthesiology* 2007, 107 : 221-31.

- [9] Chen YC, Liu XL, Cheng CH, Gin T, Leslie K, Myles P, Chan MTV. Leukocyte DNA damage and wound infection after nitrous oxide administration. *Anesthesiology* 2013, 118 : 1322-31.
- [10] Myles PS, Chan MTV, Forbes A, Peyton PJ, Paech MJ, Beattie WS, Sessler DI, Devereaux PJ, Silbert B, Schricker T, Wallace S. The safety of addition of nitrous oxide to general anaesthesia in at-risk patients having non-cardiac surgery (ENIGMA-II) : a randomized, single blind trial. *The Lancet* 2014, 384 : 1446-54.
- [11] Nagele P, Tallchief D, Blood J, Anshuman S, Karasch ED. Nitrous oxide anesthesia and plasma homocysteine in adolescents. *Anesth Analg* 2011, 113 : 843-8;
- [12] Ganguly P, Alam SF. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutrition Journal* 2015, 14 : 1-6.
- [13] Rowland AS, Baird DD, Weinberg CR, Shore DL, Shy CM, Wilcox AJ. Reduced fertility among women employed as dental assistants exposed to high level of nitrous oxide. *N Engl J Med* 1992, 327 : 993-7.
- [14] Weiss RF. The temporal and spacial distribution of tropospheric nitrous oxide. *J Geophys Res* 1986, 86 : 7185.
- [15] Sherman SJ, Cullen BF. Nitrous oxide and the greenhouse effect. *Anesthesiology* 1988, 68 : 816-7.
- [16] Graham AM, Myles PS, Leslie K, Chan MTV, Paech MJ, Peyton P, Dawlatly AA EI. A cost-benefit analysis of the ENIGMA trial. *Anesthesiology* 2011, 115 : 265-72.