

Le protoxyde d'azote a-t-il encore une place en Anesthésie ? OUI !

J. Morel, F. Massacrier, S. Molliex

Département d'Anesthésie-Réanimation, CHU Hôpital Nord, 42055 Saint-Etienne cedex 2

Correspondance : Serge Molliex

Tel : 04 77 12 03 88, Fax : 04 77 12 04 85, serge.molliex@chu-st-etienne.fr

Points essentiels

- Les coefficients de partage sang/gaz et sang/tissus du protoxyde d'Azote (N₂O) lui confèrent une cinétique d'apparition et de disparition des effets très rapide.
- Le N₂O présente des effets analgésiques à partir d'une concentration de 10% et hypnotique à partir de 40% mais sa faible puissance ne lui permet pas d'être utilisé seul pour la chirurgie.
- Le N₂O prévient le développement de l'hypersensibilité à la douleur chirurgicale et peut réduire l'occurrence de douleurs postopératoires chroniques.
- L'effet d'épargne hypnotique du N₂O est important permettant une réduction de la CAM ou de la CE₅₀ des agents anesthésique de 30 à 60%. Le bénéfice sur la stabilité hémodynamique et les délais de réveil n'est pas clairement établi.
- L'effet second gaz accélère l'induction et le réveil d'une anesthésie réalisée avec des agents halogénés.
- La diminution par le N₂O du risque de mémorisation peropératoire est controversée.
- La morbidité et la mortalité postopératoire ne sont pas augmentées par l'utilisation de N₂O
- Le rapport bénéfices /risques du N₂O plaide pour une utilisation raisonnée plus que pour un abandon définitif de son utilisation.

Le protoxyde d'Azote (N_2O) est le plus ancien agent anesthésique à notre disposition. Synthétisé au XVIII^e siècle, sa première utilisation recensée date de 1799 où Davy, un pharmacien, décrit ses effets analgésiques et dysphoriques avant qu'Horace Wells, un dentiste qui l'expérimenta sur lui-même en 1844, en assure le début de l'histoire clinique par une utilisation régulière dans sa pratique professionnelle. Son originalité réside dans l'association de propriétés anti NMDA et antihyperalgésiques, d'une action euphorisante (« gaz hilarant »), anxiolytique, et d'un effet anesthésique modéré l'ayant positionné comme agent anesthésique adjuvant. Comme beaucoup de produits anciens, sa mise sur le marché s'est faite sans véritable analyse de ses effets indésirables. Ceux ont été progressivement recensés, ce qui aboutit aujourd'hui à la remise en cause de l'utilisation de cet agent en raison d'une balance bénéfices-risques supposée défavorable et, dans le contexte de réchauffement climatique actuel, de son implication dans l'effet de serre. Dans certains pays, le choix a été fait de faire disparaître le N_2O de la pharmacopée anesthésique, et des hôpitaux ont été construits sans circuit de distribution de cet agent. Les effets indésirables priment-ils sur les avantages liés à l'utilisation de cet agent ? Les questions soulevées par son utilisation sont-elles toutes résolues ? Le débat est-il définitivement tranché ? L'objet de cette mise au point, après un rappel de sa pharmacologie, est de définir les avantages du N_2O et d'en préciser les indications.

Pharmacologie

Propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques

Le N_2O est un gaz inodore et incolore, 1,5 fois plus dense que l'air, non inflammable, mais pouvant servir de comburant en présence d'un carburant à une température dépassant 450°. Ceci impose des précautions lors de l'utilisation d'un laser ou d'un bistouri électrique dans des cavités aériques où il diffuse. C'est le quatrième plus important gaz à effet de serre contribuant au réchauffement de la planète, mais seuls 10% de cette pollution sont représentés par le N_2O médical qui contribue *in fine*, avec l'ensemble des agents halogénés, à moins de 0,05% des émissions de gaz à effet de serre.

Le coefficient de partage sang/gaz du N_2O est de 0,47 contre 0,68 et 0,42 pour le sévoflurane et le desflurane respectivement. Les autres coefficients de partage sang/tissus sont tous plus faibles que ceux de ces deux agents halogénés, ce qui fait du N_2O un gaz peu soluble dans les tissus. Ceci explique la cinétique très rapide d'apparition et disparition de ses effets. Les variations de débit cardiaque et de ventilation ont peu d'action sur la concentration alvéolaire.

Son absorption à partir du gaz alvéolaire y concentre les autres agents inhalés, c'est « l'effet second gaz » qui accélère l'induction de l'anesthésie. Lors de l'arrêt de l'administration, la diffusion du N₂O dans les alvéoles peut provoquer une hypoxie de diffusion en y diluant l'oxygène présent, ce qui impose de ventiler le patient avec de hautes fractions d'oxygène à l'arrêt du N₂O. Il se collecte dans les cavités aériques plus vite que l'azote n'en sort et en augmente ainsi la pression ou le volume.

Propriétés pharmacodynamiques

Son coefficient de partage sang/huile de 1,4 (sévoflurane =19 et desflurane = 53) lui confère une faible puissance anesthésique (CAM = 104%) ne lui permettant pas d'offrir, utilisé seul, une profondeur d'anesthésie suffisante pour la réalisation d'un acte chirurgical, mais autorise son utilisation comme adjuvant. L'action hypnotique du N₂O prédomine au-delà de 40% alors que pour des concentrations inférieures (à partir de 10%), il présente essentiellement des effets analgésiques. Ceux-ci sont liés à une libération d'opioïdes endogènes dans la substance grise péri-aqueducule au niveau supra spinal, et une modulation négative du message nociceptif au niveau spinal consécutive à cette libération. Le N₂O a des propriétés antihyperalgésiques en agissant, comme la kétamine, comme antagoniste des récepteurs NMDA.

Il présente sur le plan cardiovasculaire un effet sympathomimétique qui s'oppose à un effet inotrope négatif dont la résultante n'a pas de traduction clinique chez le sujet sain. L'activation du système nerveux autonome peut sensibiliser le myocarde aux effets arythmogènes de l'adrénaline. L'effet inotrope peut se démasquer en cas d'altération de la fonction ventriculaire gauche ou d'un blocage adrénergique obtenu par exemple avec l'utilisation de fortes doses d'opiacés. Le N₂O peut augmenter la pression dans l'artère pulmonaire et présente une contre-indication relative en cas d'hypertension artérielle pulmonaire. Il augmente le débit sanguin cérébral et la pression intracrânienne de façon modérée et dépendante de l'anesthésique associé et de sa concentration. Les effets sur l'autorégulation du débit sanguin cérébral sont contradictoires dans la littérature. Le N₂O reste contre-indiqué en cas d'hypertension intracrânienne. Ses effets ventilatoires sont modestes. Il n'a pas enfin d'impact sur le foie ou le rein.

Avantage et indications

Épargne hypnotique

La réduction de la CAM des halogénés par le N₂O est connue depuis longtemps et la plupart des respirateurs modernes d'anesthésie communiquent une valeur calculée de la concentration expirée des halogénés en multiple de la CAM tenant compte de l'effet additif de la CAM du N₂O. Cette réduction a été récemment mesurée à 30% pour la fraction expirée de sévoflurane lors d'une anesthésie dont la profondeur était ajustée par l'index bispectral (1). Des valeurs plus importantes ont été rapportées dans la littérature (60%) (2, 3) en l'absence de monitoring neurophysiologique de la profondeur de l'anesthésie. L'index bispectral ne prenant pas en compte le N₂O peut augmenter l'utilisation des agents halogénés. Avec le propofol, les CE₅₀ de perte de connaissance et de réaction à l'incision sont aussi réduites avec le N₂O (4) suggérant dans certains travaux une économie potentielle de 20% du coût pharmacologique de l'anesthésie (2). La CE₅₀ à l'incision cutanée est réduite de 6µg/ml en absence de N₂O à 4,5 µg/ml en présence de 70% N₂O (4). Une analyse rétrospective réalisée en Australie chez 2050 patients a mesuré les coûts globaux de l'anesthésie (intégrant notamment la gestion des complications) a cependant mis en évidence un surcoût lié à l'utilisation du N₂O (5). Compte tenu de la faible solubilité du N₂O dans le sang et les tissus, il est intéressant sur le plan théorique de réduire la concentration des hypnotiques halogénés ou du propofol par un agent qui présente la CAM de réveil la plus élevée (0,6 MAC vs 0,3-0,4 MAC pour les halogénés et 0,2 CE₅₀ incision pour le propofol), et dont les concentrations cérébrales diminuent le plus rapidement à l'arrêt de l'administration. Le bénéfice en termes de délai de réveil de l'épargne hypnotique liée au N₂O n'est pas clairement défini, car il se confond avec l'effet second gaz qui influence aussi les délais de réveil (1).

Effet second gaz et son importance en pratique clinique

Il est établi depuis des décennies que la captation rapide de fortes concentrations de N₂O à l'induction d'une anesthésie inhalée produit une augmentation des concentrations alvéolaires du gaz halogéné associé et de l'oxygène. Cet effet est connu sous le terme d'effet second gaz. Il est causé par l'effet concentrateur de la captation du N₂O sur les pressions partielles des autres gaz présents dans l'alvéole. Un effet 2 à 3 fois plus important a aussi été mesuré sur les pressions partielles artérielles des agents halogénés, expliquant l'accélération mesurée de l'induction de l'anesthésie (6). Au réveil de l'anesthésie, l'élimination rapide du N₂O à partir des poumons dilue les autres gaz alvéolaires produisant une hypoxémie alvéolaire de diffusion par le même mécanisme fonctionnant en sens inverse. Cette hypoxémie de diffusion décrite par Fink est facilement corrigée par un apport d'oxygène. Une diminution plus rapide des concentrations téléexpiratoires en agents halogénés a aussi été observée à l'arrêt brutal du

N₂O en fin d'anesthésie. Au niveau artériel, 5 min après arrêt de l'halogéné et ventilation en oxygène pur, les pressions partielles en sévoflurane sont, par exemple, près de 40% plus basses chez les patients ventilés au préalable avec du N₂O (66%) par rapport aux patients ventilés avec un mélange air-oxygène. L'élimination du N₂O et l'accélération de celle de l'agent halogéné produisent alors un raccourcissement des délais d'ouverture des yeux et d'extubation en moyenne de 1,4 et 2,2 min (1). En pratique, l'effet second gaz a plus d'impact clinique lors du réveil que de l'induction anesthésique, car s'il est possible d'accélérer l'induction de l'anesthésie en absence de N₂O en jouant sur l'effet concentration par augmentation la fraction inspirée de l'halogéné, il est impossible de délivrer en fin d'anesthésie une fraction inspirée de l'halogéné inférieure à zéro pour accélérer le réveil.

Diminution du risque de mémorisation

En l'absence de monitoring de la profondeur de l'anesthésie, l'usage du N₂O réduisait dans une méta-analyse ancienne le risque de mémorisation peropératoire (7). Un audit récent réalisé au Royaume-Uni sur un an et ayant inclus 2 800 000 patients ne retrouve pas l'omission du N₂O comme facteur de risque de mémorisation (8). Il est important de rappeler qu'à niveau d'hypnose équivalent, le BIS est plus élevé en présence de N₂O, ou que pour la même valeur de BIS, l'anesthésie sera plus profonde en présence de N₂O car le BIS ne prend pas en compte cet agent.

Effet analgésique et antihyperalgésique

Les propriétés analgésiques du N₂O sont à l'origine de son utilisation au 18^e siècle pour réaliser des actes chirurgicaux. Elles apparaissent au-delà d'une concentration de 10% et expliquent aujourd'hui un large recours au N₂O sous forme de mélange équimolaire N₂O /oxygène (MEOPA : Entonox®, Kalinox®, Antasol®, Oxynox®) dans les indications suivantes : analgésie des actes douloureux de courte durée chez l'adulte et l'enfant, ou lors de l'aide médicale d'urgence ; soins dentaires chez les enfants, les patients anxieux ou handicapés ; analgésie dans l'attente d'une analgésie péridurale ou en cas de refus ou d'impossibilité de la réaliser. Une tolérance rapide aux effets analgésiques a cependant été décrite : après un effet maximal obtenu en 20-30 min, ceux-ci disparaîtraient au-delà de 150 min d'exposition (9).

L'intérêt du N₂O réside aussi dans sa capacité à prévenir la mise en jeu de processus NMDA-dépendants de sensibilisation à la douleur. Le N₂O est un bon agent préventif du

développement de l'hypersensibilité à la douleur induit par un acte douloureux chirurgical et peut réduire l'occurrence de douleurs postopératoires chroniques (10). Des travaux ont aussi récemment montré un effet analgésique préventif de cet agent (11). De nombreux travaux expérimentaux chez l'animal montrent que l'inhalation de protoxyde d'azote en peropératoire s'oppose à l'hyperalgésie de longue durée induite par une lésion chirurgicale et les opioïdes (12), prévient aussi la tolérance aiguë postopératoire à la morphine et le développement d'une vulnérabilité à long terme à la douleur (12).

Le N₂O conserve-t-il des indications ?

Pharmacocinétique, effets analgésiques et d'épargne hypnotique, effets hémodynamiques modérés, effet protecteur vis-à-vis du développement d'allodynies et d'hyperalgésies postopératoires, faible coût, utilisation de plus en plus fréquente de circuits d'élimination des gaz, respect des rares contre-indications absolues ou relatives (développées par ailleurs dans ce document) confèrent au N₂O un rapport coût/bénéfices/risques favorable et justifient son utilisation comme adjuvant de l'anesthésie en dehors de quelques situations cliniques particulières. Ces situations rassemblent la prise en charge de patients: à risque élevé de nausées et vomissements postopératoires ; où l'inactivation de la vitamine B12 peut être délétère (anémie de Biermer, anémie falciforme, déficit en folate ...) ; présentant un trouble de la compliance cérébrale (hypertension intracrânienne); opérés d'un décollement de rétine avec utilisation de gaz...

Prenant en compte l'ensemble des effets secondaires du N₂O, une étude récemment publiée avait pour objectif d'évaluer la mortalité et les principales causes de morbidité postopératoires à J30 chez les patients exposés au N₂O (13). Dix mille sept cent cinquante-cinq patients ayant reçu du N₂O entre 2005 et 2009 pour une chirurgie non cardiaque dans un établissement nord-américain ont été appariés à l'aide d'un score de propensité (technique permettant de répartir ou ajuster de façon homogène les autres facteurs de risques dans les 2 groupes de patients) à 10755 patients n'en n'ayant pas reçu. L'ajustement a été notamment réalisé sur le sexe, l'âge, le BMI, le score ASA, le score de comorbidité de Charlson, les principales comorbidités préexistantes, l'année de chirurgie et le médecin anesthésiste ayant réalisé l'acte. L'utilisation de N₂O peropératoire de protoxyde d'azote était associée à 30 j à une diminution de la mortalité (OR = 0,67, IC97, 5% = 0,46-0,97) et à une diminution du risque global de morbi-mortalité de 17% (OR = 0,83, IC 97,5% = 0,74-0,92). Concernant les morbidités spécifiques, seule la morbidité pulmonaire et respiratoire était significativement réduite dans le groupe de

patient ayant reçu du N₂O (OR = 0,59, IC 95% = 0,44-0,78) (13). Les résultats de cette étude doivent cependant être interprétés en tenant compte du caractère rétrospectif de l'analyse. Ils s'opposent aux résultats de l'étude prospective ENIGMA qui montrait une augmentation de la fréquence des infarctus du myocarde à long terme chez les patients recevant du N₂O (14). Toutefois une nouvelle étude randomisée ayant inclus plus de 10 000 patients ne retrouve pas d'effet bénéfique du N₂O, mais ne montre aucune différence concernant le risque de décès, de complications cardio-vasculaire ou d'infection du site opératoire entre les patients ayant reçu ou non du N₂O (15). Cette dernière étude est confortée par une méta-analyse récemment publiée qui ne permet pas de retenir d'effet délétère du N₂O (16).

Conclusion

Si des données récentes de la littérature permettent de s'interroger sur les risques inhérents à l'utilisation du protoxyde d'azote chez certains patients, d'autres soulignent de nouveaux bénéfices plus ubiquitaires. Ces différents éléments, encore controversés et/ou contradictoires pour certains, imposent probablement une administration raisonnée tenant compte de chaque patient, optimisée pour en réduire l'impact environnemental, plus que l'abandon définitif et brutal de cet agent.

Références

1. Peyton PJ, Chao I, Weinberg L, Robinson GJ, Thompson BR. Nitrous oxide diffusion and the second gas effect on emergence from anesthesia. *Anesthesiology*. 2011;114:596-602.
2. Jakobsson I, Heidvall M, Davidson S. The sevoflurane-sparing effect of nitrous oxide: a clinical study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1999;43:411-4.
3. Katoh T, Ikeda K. The minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in humans. *Anesthesiology*. 1987;66:301-3.
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. Graham AM, Myles PS, Leslie K, Chan MT, Paech MJ, Peyton P, et al. A cost-benefit analysis of the ENIGMA trial. *Anesthesiology*. 2011;115:265-72.

6. Peyton PJ, Horriat M, Robinson GJ, Pierce R, Thompson BR. Magnitude of the second gas effect on arterial sevoflurane partial pressure. *Anesthesiology*. 2008;108:381-7.
7. 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.
8. Pandit JJ, Andrade J, Bogod DG, Hitchman JM, Jonker WR, Lucas N, et al. 5th National Audit Project (NAP5) on accidental awareness during general anaesthesia: summary of main findings and risk factors. *Br J Anaesth*. 2014;113:549-59.
9. Ramsay DS, Leroux BG, Rothen M, Prall CW, Fiset LO, Woods SC. Nitrous oxide analgesia in humans: acute and chronic tolerance. *Pain*. 2005;114:19-28.
10. Chan MT, Wan AC, Gin T, Leslie K, Myles PS. Chronic postsurgical pain after nitrous oxide anesthesia. *Pain*. 2011;152:2514-20.
11. Stiglitz DK, Amaratunge LN, Konstantatos AH, Lindholm DE. Intraoperative nitrous oxide as a preventive analgesic. *Anaesth Intensive Care*. 2010;38:890-3.
12. Richebe P, Rivat C, Creton C, Laulin JP, Maurette P, Lemaire M, et al. Nitrous oxide revisited: evidence for potent antihyperalgesic properties. *Anesthesiology*. 2005;103:845-54.
13. Turan A, Mascha EJ, You J, Kurz A, Shiba A, Saager L, et al. The Association Between Nitrous Oxide and Postoperative Mortality and Morbidity After Noncardiac Surgery. *Anesth Analg*. 2013; 116:1026-33.
14. Leslie K, Myles PS, Chan MT, Forbes A, Paech MJ, Peyton P, et al. Nitrous oxide and long-term morbidity and mortality in the ENIGMA trial. *Anesth Analg*. 2011;112:387-93.
15. Myles PS, Leslie K, Chan MT, Forbes A, Peyton PJ, Paech MJ, et al. The safety of addition of nitrous oxide to general anaesthesia in at-risk patients having major non-cardiac surgery (ENIGMA-II): a randomised, single-blind trial. *Lancet*. 2014;384:1446-54.
16. Imberger G, Orr A, Thorlund K, Wetterslev J, Myles P, Moller AM. Does anaesthesia with nitrous oxide affect mortality or cardiovascular morbidity? A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Br J Anaesth*. 2014;112:410-26.

Déclaration d'intérêts: Aucun conflit d'intérêt

