LE PROTOXYDE D'AZOTE DOIT-IL DISPARAÎTRE ?

Pierre Diemunsch (1), Paul Myles (2), Patrick Tauzin-Fin (3)
(1) SAR, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. Hôpital de Hautepierre, avenue Molière, 67000 Strasbourg.
(2) Department of Anaesthesia and Pain Management, Alfred Hospital, Melbourne, Victoria.
(3) DAR, CHU Pellegrin, Bordeaux.

INTRODUCTION

L'utilisation du N_2O est régulièrement remise en question. Des arguments épidémiologiques indirects, écologiques, toxicologiques, économiques, pharmacologiques, contradictoires sont proposés sans qu'une réponse claire soit unanimement acceptée. Les principaux arguments contre le N_2O sont sa tendance à promouvoir les nausées et vomissements postopératoires et son effet inhibiteur sur la méthionine synthétase qui représente surtout un risque lors des expositions chroniques, alors que son rôle sur l'effet de serre semble moins directement concerner les anesthésistes [1].

1. LE N_2O A ÉTÉ REJETÉ PAR LA COMMUNAUTÉ SCIENTIFIQUE DEPUIS SA DÉCOUVERTE, MAIS RESTE TOUJOURS UTILISÉ EN MÉDECINE

On attribue au révérend Joseph Priestley (Leeds 1733-1804) la découverte du N_2O mais du fait de son soutien à la révolution Française, cet anglais génial est exilé aux USA. A la fin du XVIIIème siècle, il existait de nombreux « instituts pneumatiques » dont celui de Clifton où un apprenti pharmacien, Humphrey Davy, propose des inhalations sociales de N_2O contenu dans des sacs de soie. En 1799 il emploie ce gaz comme analgésique lors d'une rage de dents accompagnée de migraines. Il s'agit peut-être de l'événement fondateur de l'anesthésie et Davy suggère que le N_2O pourrait être utilisé en chirurgie mais il se heurte à une dénégation générale. Pourtant en 1820 il sera nommé président de l'Académie Royale des Sciences. Son domestique et préparateur n'est autre que Faraday qui relève la similitude d'effets entre l'éther et le N_2O mais se brouille avec Davy et devient célèbre en électricité. A la même époque un médecin, Henry Hickman étudie les effets du N_2O et du CO_2 chez l'animal et décrit l'état « d'animation suspendue ». Il est rejeté en Angleterre lorsqu'il souhaite passer à l'homme et

fait appel à Charles X en 1828. L'Académie le repousse également sauf Larrey. En 1844 dans la ville de Hartford (Connecticut), lors d'une démonstration foraine de l'effet euphorisant du N_2O proposée par Gardner Quincy Colton, chimiste ambulant, ancien étudiant en médecine et directeur du cirque du Gaz Hilarant, le dentiste Horace Wells observe qu'un de ses amis – Cooley - qui s'était écorché la cheville contre un banc, ne semblait souffrir en rien tant qu'il était sous l'effet du N_2O. Wells fait venir Colton le lendemain et se fait extraire une molaire sous N_2O, sans douleur. Il étend ce succès à sa clientèle locale, mais échoue lors de sa tentative de démonstration au Massachussets General Hospital de Boston en 1845. Humilié il se suicidera en 1848 alors que son élève Morton triomphait avec l'éther, après sa démonstration du 16 octobre 1846 qui avait permis au chirurgien Warren de réaliser plusieurs interventions dans le célèbre Ether Dome du Massachussets General Hospital. Aujourd'hui il faut bien reconnaître que l'éther n'a pas eu la longévité du N_2O qui reste l'agent anesthésique le plus universellement utilisé.

2. ÉLÉMENTS DE PHYSICOCHIMIE ET DE PHARMACOLOGIE

Le N_2O est un gaz bon marché, incolore et inodore, non inflammable et non explosif mais pouvant être comburant en présence d'un carburant. Il participe à l'effet de serre en détruisant la couche d'ozone, mais les émissions de N_2O provenant de l'anesthésie représentent moins de 1 % de la production totale de ce gaz.

Sa relativement faible solubilité explique sa cinétique d'action et son absorption rapide à partir du gaz alvéolaire, ce qui y concentre les autres agents inhalatoires (effet second gaz) et accélère l'induction de l'anesthésie. Lors de l'arrêt de l'administration, la diffusion du N_2O dans les alvéoles y dilue l'oxygène et peut provoquer une hypoxémie de diffusion. Ceci impose la ventilation en O_2 pur plutôt qu'à l'air lors de l'arrêt du N_2O.

Le N_2O est un anesthésique faible (CAM = 104 %) mais est analgésique dès 20 % et sédatif entre 30 et 80 %. Il ne prévient pas la mémorisation à coup sur, surtout pas s'il est employé seul. On l'utilise généralement à des concentrations de 50 % à 70 % dans de l'O_2, en tant qu'agent potentialisateur de l'anesthésie ou pour l'analgésie préhospitalière.

Il se collecte dans les cavités aériques et y pénètre plus vite que l'azote n'en sort, provoquant une augmentation de volume et/ou de pression.

Sur le plan cardiocirculatoire, l'effet inotrope négatif du N_2O est souvent masqué par ses propriétés sympathomimétiques qui augmentent les résistances systémiques et pulmonaires et sensibilisent le myocarde aux catécholamines. L'HTA pulmonaire est une contre-indication au N_2O.

Les effets ventilatoires sont modestes, mais le N_2O abaisse la réponse ventilatoire à l'hypoxie. Il est possible que le N_2O expose à des atélectasies de résorption au niveau d'alvéoles mal ventilées. L'importance clinique de ce phénomène reste à établir.

Le N_2O peut augmenter le débit sanguin cérébral et la PIC. Cet effet semble aboli par la co-administration d'agents intraveineux et l'association N_2O et halogénés diminue la vasodilatation cérébrale. Le N_2O ne potentialise pas les myorelaxants et n'expose pas à l'hyperthermie maligne. Il n'a pas d'impact

notable sur le foie ni sur le rein et est globalement considéré comme un agent possédant une bonne sécurité d'emploi.

Cependant il a été suggéré que ce gaz devait être abandonné en raison de la disponibilité d'autres agents anesthésiques plus performants et moins porteurs de risques toxiques, sans qu'aucune étude contrôlée ne justifie clairement cette proposition.

3. ÉLÉMENTS PLAIDANT EN FAVEUR DU N_2O

Depuis 1844 le faible nombre de complications décrites au regard du nombre d'administrations représente un argument épidémiologique fort pour de nombreux praticiens et le N_2O reste une composante cardinale de l'anesthésie. Il représente un agent potentialisateur permettant d'importantes réductions de dose des autres anesthésiques. En particulier, les concentrations des autres agents inhalatoires peuvent être réduites selon le principe de l'addition des CAM.

Le N_2O potentialise également les analgésiques et peut être utilisé par exemple sous forme d'Entonox* tant en analgésie obstétricale qu'en art dentaire ou en traumatologie. Ses propriétés analgésiques seraient, au moins partiellement, en rapport avec l'activation de contrôles inhibiteurs descendants noradrénergiques, par inhibition d'interneurones GABAergiques centraux, consécutive à la libération d'endomorphines dans la région péri-acqueducale.

Il est peu dépresseur cardiaque et respiratoire et n'a pas la toxicité des autres agents inhalatoires.

Sa faible solubilité permet des inductions et des réveils rapides sans accumulation dans les graisses.

Un avantage généralement cité est la prévention de la mémorisation. Elle ne peut être réalisée par le N_2O isolément et notamment pas au cours des césariennes mais a été établie dans une méta analyse, pour les associations anesthésiques comprenant du N_2O. La diffusion du monitorage de la profondeur de l'anesthésie est une autre voie de progrès dans cette direction.

On a récemment mis en évidence l'action antihyperalgésique du N_2O [2]. Il pourrait s'opposer à l'hypersensibilisation à la douleur, induite par les influx nociceptifs en agissant en tant qu'antagoniste sur le récepteur NMDA, à l'instar de ce qui est connu pour la kétamine.

Cette propriété est particulièrement intéressante en anesthésie puisque les opioïdes administrés durant la chirurgie sont susceptibles de favoriser la sensibilisation à la douleur en rapport avec l'activation des récepteurs NMDA.

Il a été montré chez le rat que le N_2O réduit l'hyperalgésie retardée induite par l'inflammation, ainsi que l'hyperalgésie induite par l'administration de morphine en l'absence de douleur. Il s'oppose également à l'hyperalgésie induite par le fentanyl administré concomitamment à une douleur inflammatoire ou chirurgicale. Enfin le N_2O prévient la tolérance aiguë à la morphine. Ces effets sont dose-(ou concentration) dépendants.

En clinique, une tolérance aiguë a été montrée après administration de fentanyl et de rémifentanil, nécessitant des doses de morphine plus importantes durant la période postopératoire. Le rôle antagoniste sur le récepteur NMDA

du N_2O pourrait faciliter la réhabilitation postopératoire voire limiter le risque de chronicisation de douleurs postopératoires.

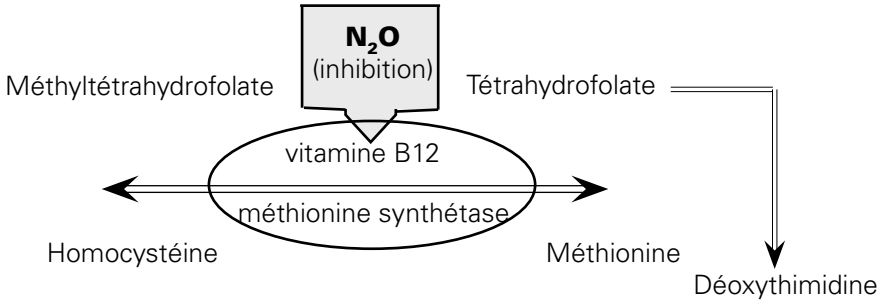
4. EFFETS INDÉSIRABLES DU N_2O

Les dispositifs d'anesthésie modernes, les rotamètres asservis, la présence d'analyseurs de gaz munis d'alarmes et la normalisation des systèmes détrompeurs rendent peu plausible le risque d'administration exclusive de N_2O ou d'un mélange hypoxique de N_2O et d'O_2.

4.1. ANÉMIE MÉGALOBLASTIQUE ET IMMUNOSUPPRESSION

Le N_2O est éliminé quasiment totalement sous forme inchangée par le poumon. Cependant il peut réagir avec la vitamine B12 des bactéries de la flore intestinale (en oxydant l'atome de cobalt) ce qui peut obérer la synthèse de méthionine par inhibition de la méthionine synthétase, entraîner une hyperhomocystéinémie, une anémie mégaloblastique et des neuropathies médullaires après exposition prolongée ou chez le sujet âgé. Une exposition de 2 heures provoque une réduction de 50 % de l'activité de la méthionine synthétase, réduction susceptible d'inhiber l'immunité et de compromettre la cicatrisation. Ces effets peuvent être atténués par des doses fortes de vitamine B12.

Le N_2O exerce un effet immunosuppresseur et inhibe plus puissamment que les autres agents anesthésiques, le chemotactisme des monocytes et des polynucléaires neutrophiles. Les taux cellulaires d'ATP sont abaissés après 6 heures d'exposition au N_2O, provoquant en particulier une réduction de la viabilité et de la fonctionnalité des macrophages. Le risque infectieux serait également augmenté du fait que l'administration de hautes concentrations de N_2O empêche de l'administration de fortes concentrations d'O_2 qui jouent un rôle bénéfique dans la prévention du sepsis postopératoire.



Hyperhomocystéinémie
démence ? dysfonction cognitive ?
dysfonction endothéliale
ischémie myocardique
athérosclérose
thrombose veineuse

Réduction de la synthèse d'ADN
anémie mégaloblastique
neurotoxicité
tératogénicité
immunosuppression
retard de cicatrisation

Figure 1 : *l'effet du N_2O sur la vitamine B12, coenzyme de la méthionine synthétase, entraîne une baisse de production de déoxythymidine et une hyperhomocystéinémie.*

4.2. ISCHÉMIE MYOCARDIQUE

L'hyperhomocystéinémie chronique est un facteur indépendant de risque coronarien et cérébrovasculaire et l'hyperhomocystéinémie aiguë provoque une dysfonction endothéliale et une hypercoagulabilité. Au décours des anesthésies comprenant du N_2O, les taux d'homocystéine restent au-dessus de la normale durant une semaine au moins. Les événements ischémiques sont plus fréquents et pourraient prédisposer à la survenue d'infarctus postopératoires.

4.3. NAUSÉES ET VOMISSEMENTS POSTOPÉRATOIRES

L'étude Impact a montré que l'éviction du N_2O de l'anesthésie permet une réduction de 12 % de l'incidence des NVPO. Cette mesure est indépendante et ses effets sont additifs par rapport aux cinq autres interventions médicamenteuses ou non explorées dans l'étude (réduction de 26 % pour ondansétron, dropéridol, dexaméthasone, et de 16 % pour anesthésie entretenue au propofol plutôt qu'avec un agent inhalatoire) [3]. Par ailleurs, l'administration de N_2O empêche le recours à de fortes concentrations d'oxygène dont l'effet antiémétique est établi.

4.4. NEUROTOXICITÉ, CARCINOGÉNICITÉ ET TÉRATOGÉNICITÉ

Des atteintes dégénératives médullaires et des déficits périphériques ont été rapportés au décours de sédations prolongées au N_2O en réanimation, mais également après des anesthésies itératives comprenant du N_2O. Ces troubles pourraient être favorisés par une carence sous jacente en folate et en vitamine B12, commune chez le sujet âgé. Le déficit de synthèse d'ADN pourrait rendre compte de pathologies de l'organogénèse. Le N_2O est le seul agent inhalatoire expérimentalement tératogène. Chez les professionnels exposés, il semble diminuer la fertilité, pourrait être associé à des incidences plus élevées de fausses couches spontanées et à davantage d'hypotrophies fœtales et néonatales. Or l'exposition professionnelle au N_2O est significative, notamment au cours des anesthésies au masque. En cas d'anesthésie, le N_2O peut obérer le débit placentaire du fait de ses propriétés vasoconstrictrices mais cet effet est aboli en cas d'association d'un halogéné.

4.5. ACCUMULATION DU N_2O DANS LES ESPACES GAZEUX

La solubilité du N_2O dans le sang (0,46) est similaire de celle du CO_2 et 34 fois supérieure à celle du N_2 (0,015). Le N_2O a tendance à s'accumuler dans les espaces gazeux qu'il dilate ou dans lesquels il augmente la pression. Les conséquences de cette expansion sont variables selon l'espace considéré, mais peuvent être graves notamment en cas d'embolie gazeuse, de pneumothorax, de chirurgie ophtalmologique. Dans le cas particulier du pneumopéritoine, des taux importants de N_2O peuvent se retrouver mélangés au CO_2, exposant à la fois au risque d'explosion et à l'aggravation d'une éventuelle embolie gazeuse de ce mélange [4]. Pour éviter ces risques, il est proposé de maintenir un renouvellement constant du pneumopéritoine part du CO_2 frais [5].

CONCLUSION

Le N_2O reste universellement utilisé et son éviction imposerait de profondes adaptations de la part des anesthésistes habitués à son emploi. A contrario, de nombreux praticiens exercent sans N_2O et cette pratique ne semble pas avoir

induit de complications propres. Le risque de mémorisation peut actuellement être approché par un meilleur monitorage de la profondeur de l'anesthésie. Finalement l'étude australienne Enigma est certainement à l'heure actuelle la référence la mieux documentée en la matière [6]. Les résultats disponibles ce jour sont encore partiels, mais semblent particulièrement intéressants. Il s'agit d'une étude multicentrique, prospective randomisée en double-aveugle, et en groupes parallèles comparant des anesthésies sans N_2O à des anesthésies comprenant 70 % de N_2O. Sur les 2 050 patients recrutés, des différences significatives sont observées dans le sens d'une augmentation des infections postopératoires, des NVPO et de leur sévérité, de l'incidence des pneumothorax, des atélectasies et des bronchopneumopathies postopératoires, dans le groupe recevant du N_2O. Dans ce groupe, les scores de réveil sont également moins bons et pour les patients de réanimation on retrouve une augmentation de la durée de séjour. En revanche on relève une réduction, mais non significative, de la mortalité, de l'infarctus du myocarde et de la mémorisation chez les patients ayant reçu du N_2O.

Il semble bien que l'emploi systématique du N_2O doive être remis en question sans qu'il ne soit actuellement évident de rejeter globalement cet agent.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] Myles PS, Leslie K, Silbert B et al. A review of the risks and benefits of nitrous oxide in current anaesthetic practice. Anaesth Intensive Carre 2004;32:165-72

[2] Richebe P, Rivat C, Creton C, Laulin JP. et al. Nitrous oxide revisited: evidence for potent antihyperalgesic properties. Anesthésiology 2005;103:845-54

[3] Apfel CC, Korttila K, Abdalla M et al. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. ? N Engl J Med 2004;350:2441-51

[4] Diemunsch PA, Torp KD, Van Dorsselaer T et al. Nitrous oxide fraction in the carbon dioxide pneumoperitoneum during laparoscopy under general inhaled anesthesia in pigs. Anesth Analg. 2000;90:951-3

[5] Diemunsch PA, Van Dorsselaer T, Torp KD et al. Calibrated pneumoperitoneal venting to prevent N2O accumulation in the CO2 pneumoperitoneum during laparoscopy with inhaled anesthesia: an experimental study in pigs. Anesth Analg. 2002;94:1014-8

[6] Myles PS, Leslie K, Silbert B et al. Evaluation of Nitrous Oxide in the Gas Mixture for Anesthesia: A Randomized Controlled Trial (the ENIGMA Trial). Anesthesiology 2005; 103: A681