



LE PROTOXYDE D'AZOTE : PRÉSENT, FUTUR

Morgan Le Guen

Service d'Anesthésie, Hôpital Foch, 40 rue Worth, 92150 Suresnes, Université Versailles-Saint Quentin. E-mail : m.leguen@hopital-foch.org

POINTS IMPORTANTS

- Le protoxyde d'azote est le plus ancien agent volatile encore utilisé dans le domaine médical (150 ans).
- Ses propriétés pharmacologiques incluent des propriétés analgésiques, de type non morphinique passant par une action supra-spinale (anti-NMDA), des propriétés euphorisantes lui valant la dénomination de « gaz hilarant » et des propriétés anxiolytiques voire anesthésiques faibles.
- Les effets indésirables du protoxyde d'azote sont en particulier les nausées-vomissements postopératoires en regard d'un effet analgésique faible qui le font disparaître du bloc opératoire.
- En dehors de l'anesthésie, quelques indications (dentiste, accouchement) peuvent persister à condition de sécuriser son administration et de limiter des usages répétés.

Mots-clés : agent volatil anesthésique, protoxyde d'azote, analgésique non morphinique, gaz anesthésique.

INTRODUCTION

Le protoxyde d'azote (N_2O) a été initialement synthétisé au XVII^e siècle puis purifié en 1772 par Priestley (Leeds 1733-1804). Humphrey Davy, jeune pharmacien, se l'administre en 1799 au cours d'une rage dentaire accompagnée de migraine et décrit à cette occasion les effets analgésiques complémentaires des effets dysphoriques déjà connus et en 1844 c'est Horace Wells, dentiste, qui remplace cet agent dans la pharmacopée [1].

Le protoxyde d'azote arrive en France en 1867 et encore aujourd'hui, il s'agit d'un gaz largement employé à l'hôpital mais aussi en dehors (pré-hospitalier ou en médecine de catastrophe) et le protoxyde d'azote a été élu « Molécule de l'année » en 1992 par le journal Sciences [2]. Pourtant, la controverse sur ses caractères de sécurité d'emploi est toujours ouverte au vu de données cliniques et expérimentales récentes. Quel futur peut-on envisager pour cet agent ?

1. PRÉSENT

1.1. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Le protoxyde d'azote (formé de deux atomes d'azote et d'un atome d'oxygène) est un gaz incolore, inodore, comportant une discrète saveur sucrée. Son pouvoir anesthésique établi par la Concentration Alvéolaire Minimale (CAM), est plutôt faible et est estimé à 104 % [3]. De ce fait, il ne peut être utilisé pour une anesthésie générale en conditions normobares. Par ailleurs, son faible coefficient de solubilité dans l'eau ou l'huile explique un début d'action et une élimination rapides à l'arrêt de toute administration. Le protoxyde d'azote est un gaz dont l'absorption se fait très rapidement par voie pulmonaire et compte tenu de sa grande diffusibilité et de sa faible solubilité, la concentration alvéolaire du protoxyde d'azote approche la concentration inhalée en quelques minutes. Il ne subit aucun métabolisme et est éliminé par voie pulmonaire [4].

Une des caractéristiques de ce gaz en association avec d'autres agents volatils (halogénés notamment) tient au phénomène d'effet deuxième gaz. Ainsi, le protoxyde d'azote diffuse plus vite de l'alvéole au compartiment sanguin lorsqu'il est ajouté secondairement à un mélange de gaz contenant un agent halogéné [5]. La concentration de cet halogéné est alors augmentée ce qui permet d'accélérer la vitesse d'induction. Ceci est vrai même à bas débit de gaz frais [6]. A l'inverse, à l'arrêt de l'administration de protoxyde d'azote, les concentrations alvéolaires s'élèvent rapidement par une diffusion rapide du sang vers l'alvéole et peuvent conduire à une hypoxémie en cas d'hypoventilation alvéolaire et/ou en l'absence d'adjonction d'oxygène au mélange de gaz inspiré [7]. Ce phénomène d'hypoxémie de diffusion a été à l'origine d'une morbidité anesthésique non négligeable puis de recommandations associant l'administration d'oxygène [8].

1.2. PROPRIÉTÉS ANESTHÉSQUES ET ANALGÉSQUES

Compte tenu de son faible pouvoir anesthésique, le protoxyde d'azote est simplement un adjuvant des anesthésiques notamment volatils dont il réduit significativement la consommation pour obtenir un effet équivalent [9]. Cette épargne est d'environ 30 % pour les halogénés et de la même façon, il est observé une réduction de 25 % de la consommation de propofol [10]. Cette réduction de consommation d'agents anesthésiques pourrait entraîner une économie de 20 % du coût pharmacologique de l'anesthésie.

La principale cible du protoxyde d'azote est la facilitation de la neurotransmission GABAergique inhibitrice par son action directe sur la sous-unité alpha des récepteurs aux benzodiazépines [11]. Une autre cible supposée est le récepteur glutamate de type NMDA (N-méthyl-D-aspartate), lequel est inhibé en présence de protoxyde d'azote, induisant de fait une inhibition des courants transmembranaires et un effet proche de celui de la kétamine [12].

L'effet analgésique du protoxyde d'azote est dose-dépendant et apparaît à partir d'une concentration inspirée de 10 %. Au-delà de 30 %, l'action hypnotique du gaz prédomine et il est alors difficile d'évaluer ses effets analgésiques propres. L'équivalence analgésique du protoxyde d'azote inhalé à une concentration de 20 % a ainsi été estimée comme équivalente à 15 mg de morphine en administration sous-cutanée [13]. Mais il semble exister une tolérance rapide aux effets analgésiques : effet maximal obtenu après 20-30 min d'exposition avec disparition au-delà de 150 min d'exposition [14]. Une large étude prospective randomisée a

mesuré les effets du N₂O sur la morbidité postopératoire (ENIGMA Trial) auprès de 2 050 patients pris en charge pour une chirurgie non cardiaque de plus de 2 heures [15]. Les patients étaient randomisés en 2 bras : 70 % N₂O/30 % O₂ ou 80 % O₂/20 % N₂. L'incidence des décès (9/2) et des infarctus postopératoires (13/7) était plus élevée dans le groupe ayant reçu du N₂O sans différence statistique [15]. Une étude ancillaire réalisée à long terme sur les mêmes patients (suivi moyen de 3,5 ans) a rapporté que l'utilisation de N₂O était associée à une augmentation du risque d'infarctus à long terme (37/641, 5,8 % vs 54/649, 8,3 %, OR = 1,59 IC95 % : 1,01-2,51, p < 0,04) mais pas celui de décès ni d'AVC [16].

1.4. PRINCIPAUX EFFETS SECONDAIRES INDÉSIRABLES

Le principal inconvénient du protoxyde d'azote est son cortège d'effets indésirables notamment dans le cadre d'une utilisation au bloc opératoire et dans une recherche d'une réduction de la durée de séjour postopératoire (chirurgie ambulatoire...).

14.1. NAUSÉES - VOMISSEMENTS POSTOPÉRATOIRES

C'est l'effet indésirable péri-opératoire principal du protoxyde d'azote notamment pour certaines chirurgies telles que la chirurgie gynécologique [17]. L'étude randomisée ENIGMA II, visant à comparer anesthésie avec et sans protoxyde a montré une augmentation significative du taux de nausées-vomissements avec un Odds Ratio à 0,40 pour le régime sans protoxyde d'azote (p = 0,0001 et IC95 % [0,31-0,51]) [18]. Et une méta-analyse récente sur le sujet des NVPO montre que le protoxyde d'azote favorise l'apparition de NVPO [19].

1.4.2. DIFFUSION AU SEIN DES CAVITÉS CLOSES

Le protoxyde d'azote est un gaz hautement diffusible (30 fois plus que l'azote) et de ce fait augmente le volume de cavités expansibles (tube digestif...) dès 30 minutes. [20] Ceci fait poser certaines précautions d'emploi à l'utilisation peropératoire du protoxyde d'azote.

1.4.3. TOXICITÉ NEUROLOGIQUE

Le protoxyde d'azote oxyde de façon irréversible l'atome de cobalt présent au sein de la vitamine B12 et inactive partiellement la méthionine-synthétase [21]. Ceci aboutit cliniquement à un syndrome identique à un déficit en vitamine B12 (syndrome neuro-anémique ou anémie de Biermer). En cas d'exposition répétée et chronique, il peut être associé à une polyneuropathie sensitivo-motrice par démyélinisation des fibres longues avec atteinte des cordons postérieur et latéral de la moelle [22]. En prévention, il convient d'éviter l'exposition longue au protoxyde d'azote (> 6 h) chez les sujets à risque (dénutrition, néoplasie, intoxication alcoolique chronique, carence en folates ou en vitamine B12...).

1.4.5. TOXICITÉ HÉMATOLOGIQUE

Il a été rapporté un effet délétère sur l'hématopoïèse à type de granulopénie, de thrombocytopenie, et/ou d'anémie mégalo-blastique lors d'administrations prolongées et continues chez des patients souffrant de tétanos [23]. En pratique clinique, l'existence de cette inactivation doit faire éviter l'administration itérative de protoxyde d'azote à intervalles rapprochés (intervalle inférieur à une semaine) qui ne permettraient pas à la moelle de se régénérer.

1.4.6. INFERTILITÉ ET TÉRATOGENÈSE

Cet effet a été décrit chez des personnels exposés, notamment assistantes dentaires, dentistes et sages-femmes [24]. Une étude récente a rapporté que le protoxyde d'azote diminuait l'action des neurones à GnRH (Gonadotropin-Releasing Hormone) impliqués dans la fonction gonadique pituitaire [25]. Les seuls effets décrits dans une étude analysant des grossesses depuis leur deuxième trimestre sont une association significative de l'usage du protoxyde d'azote à des naissances plus précoces (OR = 3,0 IC95 % [1,2-7,2]) et une tendance à de plus petits poids de naissance (OR = 3,4 IC95 % [0,9-3,4]) [25].

1.4.7. POLLUTION AU BLOC OPÉRATOIRE ET EN SALLES DE SOINS

Des concentrations élevées de protoxyde d'azote et par conséquent la pollution induite au bloc opératoire sont observées en cas d'administration au masque facial, de renouvellement d'air insuffisant, d'absence de système antipollution efficace. Elle peut alors entraîner un risque pour le personnel utilisateur [26]. En France, la législation impose un seuil maximal d'exposition à 25 ppm. 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 [27]. 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.

1.4.8. POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE

La particularité internationale du protoxyde d'azote est que ce gaz est considéré comme un polluant d'après les accords de Kyoto. En effet, sa biotransformation et sa biodégradation sont très lentes avec une demi-vie évaluée entre 100 et 150 ans. Par ailleurs, le protoxyde d'azote détruit la couche d'ozone (transformation par les ultraviolets en NO (oxyde nitreux) et N₂O (oxyde nitrique) et favorise l'effet de serre en association avec le CO₂ [28].

L'ensemble des effets décrits et largement repris dans la littérature conduit à des débats sur l'intérêt du recours au protoxyde d'azote lors des anesthésies générales. Le gain économique se révèle aujourd'hui très faible en pratique par l'utilisation généralisée de bas débit de gaz frais avec les agents halogénés et de nombreuses équipes proposent aujourd'hui de se passer de cet agent volatil, notamment en pédiatrie. De plus, un certain nombre de blocs opératoires nouvelle génération ont abandonné le protoxyde d'azote dans les infrastructures ce qui limite les coûts d'entretien de circuits d'administration et d'élimination.

2. FUTUR

2.1. DOULEUR CHRONIQUE

Il a été cité que le protoxyde d'azote avait une action sur les récepteurs anti-NMDA et, tout comme la kétamine, il pourrait participer à la réduction des phénomènes de sensibilisation centrale en périodes per et postopératoires [29]. Une action préventive sur le développement des hyperalgésies et allodynies lors de la co-administration d'opioïdes et de protoxyde d'azote dépendante de la concentration inhalée du protoxyde d'azote a été montrée et se révèle maximale pour une fraction inspirée à 50 % [30]. Par ailleurs, chez un modèle animal, son administration concomitante à de fortes doses d'opioïdes limitait les phénomènes d'hyperalgésie et d'allodynie consécutives aux opioïdes notamment en cas d'acte

chirurgical. La tolérance aiguë à la morphine en période postopératoire était aussi limitée par l'utilisation peropératoire du protoxyde d'azote [13.] Ainsi, l'intérêt du N₂O réside dans sa capacité à prévenir la mise en jeu de processus NMDA dépendants de sensibilisation à la douleur et dans la réduction possible de survenue de douleurs postopératoires chroniques [10]. Des travaux ont aussi récemment montré un effet analgésique préventif de cet agent. 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'hypersensibilité à la douleur lors d'événements douloureux itératifs.

Si cette action anti-hyperalgésique constitue aujourd'hui un argument intéressant dans l'utilisation du protoxyde d'azote, l'évolution des pratiques anesthésiques concourt plutôt à son abandon porté notamment par sa faible efficacité adjuvante et son profil d'effets indésirables. Ainsi, peu d'études se sont intéressées à l'administration de N₂O avec le rémifentanil. L'équipe de Fischler montre en anesthésie intraveineuse guidée par le BIS l'absence d'effet du N₂O avec le rémifentanil sur un collectif de 601 anesthésies générales [31]. De la même façon, le développement de procédures interventionnelles sous sédation profite à l'émergence du rémifentanil seul et/ou de la dexmedetomidine par ses intérêts multiples [32].

2.2. HORS BLOC

Un certain nombre de précautions d'emploi doivent être connues et respectées par le praticien, en particulier son utilisation dans des zones correctement équipées et ventilées. Toutefois, cet agent reste utilisé assez largement dans les services d'urgences (intra ou extra-hospitalières) dans le cadre de la traumatologie adulte ou enfant ainsi que dans les cabinets dentaires qui constituent la part la plus importante de la littérature actuelle. Une formation et des dispositifs d'administration sûrs (valve unidirectionnelle à déclenchement inspiratoire, contrôle de la fraction inspirée de N₂O) sont impératifs ainsi que le contrôle de mesure dans l'air atmosphérique pour répondre aux réglementations en vigueur par rapport aux professions exposées régulièrement. Enfin, il reste la place du N₂O en obstétrique en alternative à l'analgésie péridurale en cours d'accouchement. En effet, si l'efficacité analgésique est objectivement moindre, la satisfaction des femmes reste importante comme démontrée récemment dans une étude [33].

2.3. INDICATION PARTICULIÈRE

Enfin un futur possible de ce gaz pourrait être représenté par la coelioscopie, certaines équipes l'utilisant comme gaz d'insufflation. En effet, une étude récente propose cet agent dans le cadre de la coelioscopie gynécologique ; l'avantage étant le « recyclage » de l'infrastructure de protoxyde d'azote.

3. PRÉCAUTIONS ET RECOMMANDATIONS D'EMPLOI

Le protoxyde d'azote est un gaz faiblement odorant, incolore, 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 l'éviter en cas de chirurgie au laser ou utilisation de bistouri électrique à proximité des voies aériennes ou de cavités dans lesquelles le protoxyde d'azote aurait diffusé.

L'utilisation du protoxyde d'azote dans sa formulation spécifique de délivrance d'un mélange équimolaire (50 % protoxyde d'azote et 50 % oxygène) requiert une formation particulière et des procédures importantes. Ainsi, il convient de respecter

les contre-indications d'administration du protoxyde d'azote, de suivre les recommandations d'administration émises par l'industrie (recherche de fuites, locaux aérés équipés d'une source d'oxygène de suppléance et d'un chariot d'urgence à proximité, vérification préalable de la pression du manodétendeur supérieure à 50 bars), de respecter un délai d'au moins trois minutes avant de réaliser l'acte potentiellement douloureux et de choisir une interface adaptée à la morphologie du visage du patient pour limiter les fuites. A la fin de l'acte, le retrait du masque suffit au retour à un état de vigilance normal en moins de 5 minutes mais l'administration d'oxygène en fin de procédure est conseillée. L'utilisation du kit doit être notifiée dans le dossier médical du patient.

CONCLUSION

Au vu de la littérature actuelle et du nombre de publications, il semble que le protoxyde d'azote disparaîtra prochainement de l'enceinte du bloc opératoire. Il demeure quelques indications particulières en traumatologie ou en dentisterie par sa facilité d'utilisation. Toutefois, le risque inhérent à un usage répété verra peut-être l'émergence d'alternatives telles que la dexmedetomidine ou le rémifentanil sous couvert d'autorisation de mise sur le marché et d'extension d'utilisateurs formés. Le gaz le plus ancien de la pharmacopée anesthésique risque de bientôt être rangé dans les musées d'histoire.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Dale O, Husum B. Nitrous oxide: from frolics to a global concern in 150 years. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994;38:749-50.
- [2] Culotta E, Koshland DE Jr. NO news is good news. *Science*. 1992;258:1862.
- [3] Dwyer R, Bennett HL, Eger EI, 2nd, Heilbron D. Effects of isoflurane and nitrous oxide in subanesthetic concentrations on memory and responsiveness in volunteers. *Anesthesiology* 1992;77:888-98.
- [4] Stenqvist O. Nitrous oxide kinetics. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994;38:757-60 .
- [5] Taheri S, Eger EI. A demonstration of the concentration and second gas effects in humans anesthetized with nitrous oxide and desflurane. *Anesth Analg*. 1999;89(3):774-80
- [6] Hendrickx J, Coddens J, Callebaut F, Artico H, Deloof T, Demeyer I, De Wolf A. Effect of N2O on Sevoflurane Vaporizer Settings during Minimal- and Low-flow Anesthesia. *Anesthesiology* 2002;97:400-4.
- [7] Einarsson S, Stenqvist O, Bengtsson A. Nitrous oxide elimination and diffusion hypoxia during normo- and hypoventilation. *Br J Anaesth* 1993;71:189-193.
- [8] Herff H, Paal P, von Goedecke A., Lindner KH, Keller C, Wenzel V. Fatal errors in nitrous oxide delivery. *Anaesthesia* 2007;62:1202-6.
- [9] Russell GB, Snider MT, Richard RB, Loomis JL. Hyperbaric nitrous oxide as a sole anesthetic agent in humans. *Anesth Analg* 1990;70:289-95.
- [10] Sanders RD, Weimann J, Maze M. Biologic Effects of Nitrous Oxide. *Anesthesiology* 2008;109:707-22.
- [11] Dzoljic M, Erdmann W, Dzoljic MR. Visual evoked potentials and nitrous oxide-induced neuronal depression : role for benzodiazepine receptors. *Br J Anaesth*. 1996;77:522-525.
- [12] Jevtovic-Todorovic V, Wozniak DF, Benshoff N, Olney JW. A comparative evaluation of the neurotoxic properties of ketamine and nitrous oxide. *Brain Res* 2001;895:264-267.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Ohashi Y, Guo T, Orii R, Maze M, Fujinaga M. Brain stem opioidergic and GABAergic neurons mediate the antinociceptive effect of nitrous oxide in Fischer rats. *Anesthesiology* 2003;99:947-54.

- [16] Fujinaga M, Maze M . Neurobiology of nitrous oxide-induced antinociceptive effects. *Mol Neurobiol.* 2002;25:167-89.
- [17] Carlisle JB, Stevenson CA. Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD004125.
- [18] Lee EJ. Use of nitrous oxide causing severe visual loss 37 days after retinal surgery. *Br J Anaesth* 2004;93:464-6.
- [19] Hounsome J, Nicholson A, Greenhalgh J, Cook TM, Smith AF, Lewis SR. Nitrous oxide-based versus nitrous-oxide free general anesthesia and accidental awareness during general anaesthesia in surgical patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;8:CD011052.
- [20] Orhan-Sungur M, Apfel C, Akca O. Effects of nitrous oxide on intraoperative bowel distension. *Curr Opin Anaesthesiol* 2005;18:620-4.
- [21] Deacon R, Lumb M, Perry J, Chanarin I, Minty B, Halsey M, Nunn J. Inactivation of methionine synthase by nitrous oxide. *Eur J Biochem* 1980;104:419-23.
- [22] Waclawik AJ, Luzzio CC, Juhasz-Pocsine K, Hamilton V. Myeloneuropathy from nitrous oxide abuse: unusually high methylmalonic acid and homocysteine levels. *WMJ* 2003;102:43-5.
- [23] Doran M, Rassam SS, Jones LM, Underhill S. Toxicity after intermittent inhalation of nitrous oxide for analgesia. *BMJ* 2004;328:1364-5.
- [24] Boivin JF. Risk of spontaneous abortion in women occupationally exposed to anaesthetic gases : A meta-analysis. *Occup Environ Med* 1997;54:541-8.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] Société française d'anesthésie et réanimation. Recommandations concernant l'équipement d'un site ou d'un ensemble de sites d'anesthésie. Paris : Sfar, 1995 <http://www.sfar.org/recomequipement.html>
- [28] Sherman SJ, Cullen BF. Nitrous oxide and the greenhouse effect. *Anesthesiology* 1988;68:816-7.
- [29] Stubhaug A. A new method to evaluate central sensitization to pain following surgery. Effect of ketamine. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1997;110:154-5.
- [30] 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.
- [31] Liu N, Le Guen M, Boichut N, Genty A, Heraïl T, Schmartz D et al. Nitrous oxide does not produce a clinically important sparing effect during closed-loop delivered propofol-remifentanyl anaesthesia guided by the bispectral index: a randomized multicentre study. *Br J Anaesth.* 2014;112:842-51.
- [32] Myles PS, Leslie K, Chan MT, Forbes A, Paech MJ, Peyton P, Silbert BS et al. ENIGMA Trial Group: Avoidance of nitrous oxide for patients undergoing major surgery: A randomized controlled trial. *Anesthesiology.* 2007;107:221-31.
- [33] Richardson MG, Lopez BM, Baysinger CL, Shotwell MS, Chestnut DH. Nitrous oxide during labor: maternal satisfaction does not depend exclusively on analgesic effectiveness. *Anesth Analg* 2017;124:548-553.