

Le protoxyde d'azote

Pourquoi peut-on s'en passer ?

Stéphane FOULONNEAU

Bertrand DEBAENE

Service d'Anesthésie-Réanimation, CHU Poitiers

b.debaene@chu-poitiers.fr



N_2O synthétisé et purifié en 1772

N_2O utilisé en médecine dès 1844

→ Utilisation depuis plus de 160 ans !



Extraction dentaire
du Docteur Wells (1844)

Rappel : protoxyde d'azote

- Peu ou pas métabolisé
- Coef partage sang/gaz : 0,47
 - cinétique ultra rapide
- Coef partage huile/gaz : 1,4
 - CAM = 104 %
- 30 fois plus soluble dans le sang que l'azote
 - diffusion cavités creuses
 - CI : chirurgie oreille moyenne, neurochirurgie intracrânienne, pneumothorax, emphysème, embolie gazeuse
 - ↗ pression ballonnet sonde intubation
- Hypoxie diffusion (fin d'administration)
 - ↗ FiO_2

Pour justifier l'abandon du N₂O

Eventuels bénéfices/inconvénients réels

Eventuels bénéfiques du N₂O

1. Analgésie et antihyperalgésie
2. Réduction besoins en hypnotiques

Analgésie et antihyperalgésie

- Action récepteurs opioïdes
- Libération d'opioïdes endogènes
- Antagoniste récepteurs NMDA (kétamine)
 - ↘ phénomènes hyperalgésie postop
 - ↘ douleur postop
 - ↘ doses de morphinique postop

Protoxyde d'azote et analgésie

	O ₂ 80 % / N 20 %	N ₂ O 70 % / O ₂ 30 %
n	997	1015
Propofol (µg/ml ; AIVOC)	3,27 ± 0,84	3,09 ± 0,79
Fet halogéné (CAM)	0,87 (0,61 – 1,06)	0,67 (0,52 – 0,83)*
Fentanyl (µg)	100 (100-150)	100 (100-150)
Morphine (mg)	10,9 ± 6,0	10,8 ± 5,4

Propofol : M ± SD

Halogéné : médiane (interquartile 25-75 %)

Fentanyl : médiane (interquartile 25-75 %)

Morphine : M ± SD

* p < 0,001

Protoxyde d'azote et analgésie

	Rémi 0,085 µg/kg/min	N ₂ O 66 %
n	34	35
Desflurane (%)	2,8 ± 0,6	2,6 ± 0,5
Fentanyl (µg)	315 ± 143	306 ± 107

Conclusion :

Effet analgésique du N₂O 66 % est équivalent à 0,085 µg/kg/min de rémifentanil soit moins de 2 ng/ml

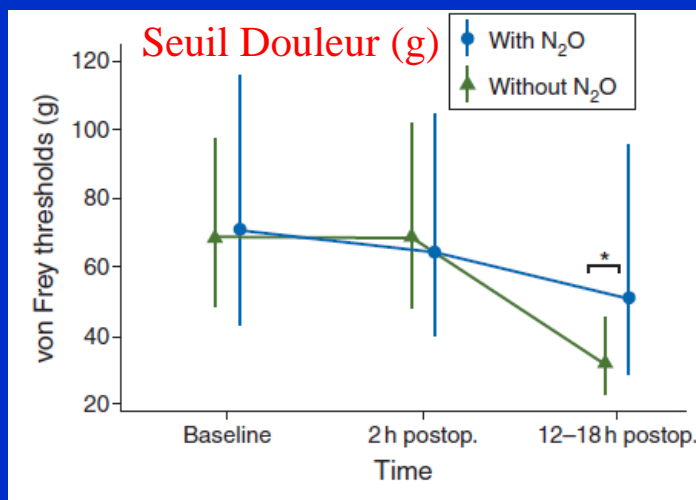
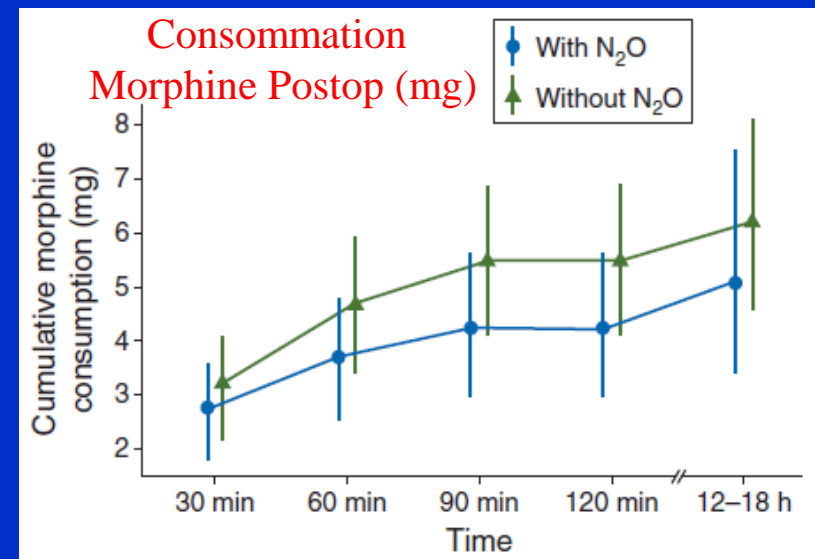
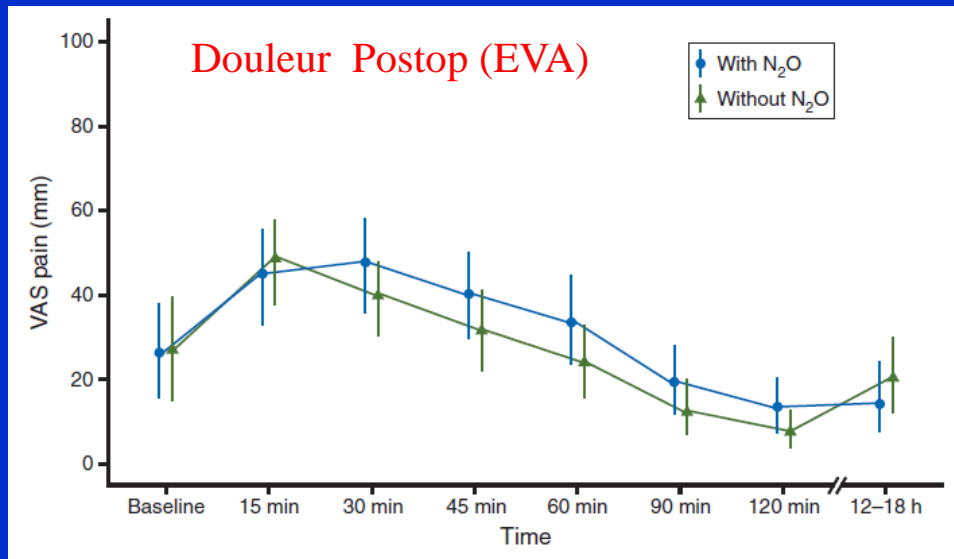
Protoxyde d'azote et antihyperalgésie

➤ Effet démontré chez le rat

Richebe P. Anesthesiology 2005 ; 103 : 845-54

➤ Chez l'homme ?

Protoxyde d'azote et antihyperalgésie



n = 25 patients/groupe
N₂O : 70 %
Propofol/Rémifentanil

Protoxyde d'azote et hypnotique

Propofol

$\mu\text{g/ml}$	Propofol/O ₂	Propofol/N ₂ O 67 %
EC prédite	6,0	4,5
EC mesurée	8,1	5,4

→ Réduction de 25 %

Davidson JAH. Acta Anaesthesiol Scand 1993 ; 37 : 458-64

Protoxyde d'azote et hypnotique

Halogéné

	2006	2010
n patients	6 495	7 665
N ₂ O/patient (l)	75,1	22,7
Sévo/patient (ml)	16,5	20,6
Desf/patient (ml)	46,1	63,1

→ N₂O - 70 %

→ Sévo + 25 %

→ Desf + 37 %

Inconvénients réels du protoxyde d'azote

- NVPO
- Infections site opératoire
- Effets métaboliques
- Pollution atmosphérique

Prise en charge des nausées et vomissements postopératoires (CE 2007)

Mis en ligne le 29 Août 2008 et modifié le 11 Avril 2013

2.1.1.2. Liés à l'anesthésie

En comparaison à une anesthésie intraveineuse totale au propofol, l'anesthésie par inhalation de gaz halogéné est associée à un doublement du risque de NVPO précoces, sans qu'il n'y ait de spécificité notable liée à tel ou tel agent halogéné. Ce risque est majoré par la durée d'exposition, c'est-à-dire par la durée de l'anesthésie et de la chirurgie. L'inhalation de protoxyde d'azote représente également un facteur de risque indépendant de NVPO, mais son influence est moindre que celle des halogénés. L'administration de morphiniques dans la période postopératoire double le risque de NVPO. Les données sur les morphiniques peropératoires sont moins claires.

Protoxyde d'azote et NVPO

	NVPO + N ₂ O	NVPO + O ₂ -air	Réduction (%)	NNT
Chirurgie à risque faible				
Vomissement précoce	7 %	5 %	27 %	57
Vomissement tardif	20 %	18 %	12 %	44
Chirurgie à risque élevé				
Vomissement précoce	35 %	14%	60%	5
Vomissement tardif	51 %	33 %	35 %	5,6

Précoce : < 4h post op

Tardif : < 48h post op

Tramer M. BJA 1996 ; 76 : 186-93

Protoxyde d'azote et infections site opératoire

	Pas de N ₂ O	N ₂ O : 70 %
n	997	1 015
Infections paroi (%)	7,7	10*
Fièvre postop (%)	28	34*
Pneumopathie (%)	1,5	3,0*
Atélectasie (%)	7,5	13*

* ≠ pas de N₂O

Myles PS. Anesthesiology 2007 ; 107 : 221-31

Protoxyde d'azote et infections site opératoire

	O ₂ : 30 %	O ₂ : 80 %	N ₂ O : 70 %
n	30	30	31
Infections paroi (%)			
Critères ASPESIS	10	10	32*
Critères CDC	6,7	6,7	19,4*

* ≠ O₂ 30% et O₂ 80%

Chen Y. Anesthesiology 2013 ; 118 : 1258-60

Protoxyde d'azote et infections site opératoire

	Pas N ₂ O	N ₂ O : 70 %
n	3 509	3 483
Infection (%)	9	9
Fièvre > 38°C (%)	15	16

Chirurgie non cardiaque ; FiO₂ = 30 %

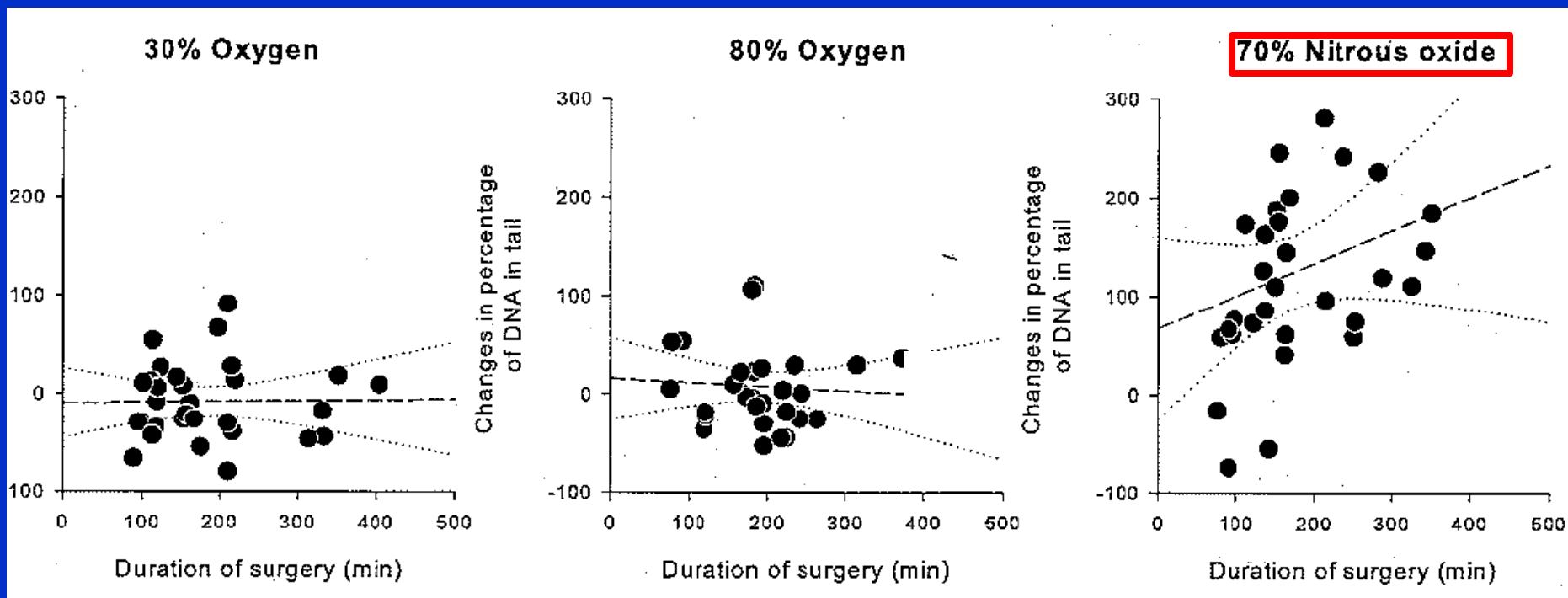
Myles PS. Lancet 2014 ; 384 : 1446-54

Protoxyde d'azote et effets métaboliques

- Altération ADN leucocytaire
- Inactivation vitamine B12
- Inhibition méthionine synthétase
- Augmentation concentration homocysteine
 - ⇒ Anémie mégaloblastique
 - Leucopénie
 - Thrombocytopénie
 - ⇒ Atteinte neurologique

EXPOSITION
CHRONIQUE
TOXICOMANIE

Modification de l'ADN leucocytaires (%)



Protoxyde d'azote et homocysteine

ENIGMA STUDY : Facteurs de risques IDM postop

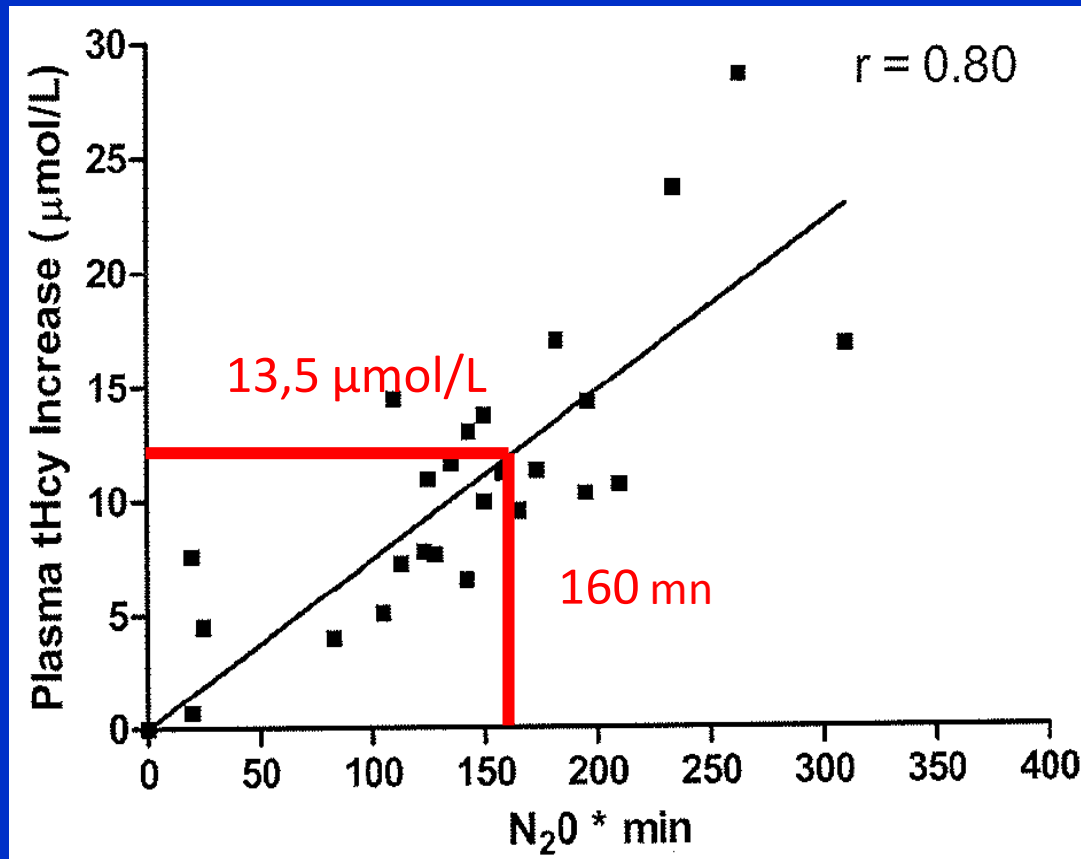
Facteurs de risques	OR
Age \geq 65 ans	4,47
ASA > 3	3,5
Insuffisance coronaire	1,75
Durée anesthésie > 4h	1,93
N₂O perop	1,59

	IDM -	IDM +
Homocysteine postop ($\mu\text{mol/l}$)	9,7 \pm 5,8	13,9 \pm 5,1*
Homocysteine \geq 13,5	11 %	46 %*

* \neq IDM -

Leslie K. Anesth Analg 2011 ; 112 : 387-93

Corrélation entre l'augmentation plasmatique de l'homocystéine et la durée d'exposition au N₂O



Protoxyde d'azote et fertilité

Sujet controversé

↘ fertilité assistantes dentaires exposées à de fortes concentrations

Rowland AS. NEJM 1992 ; 327 : 993-7

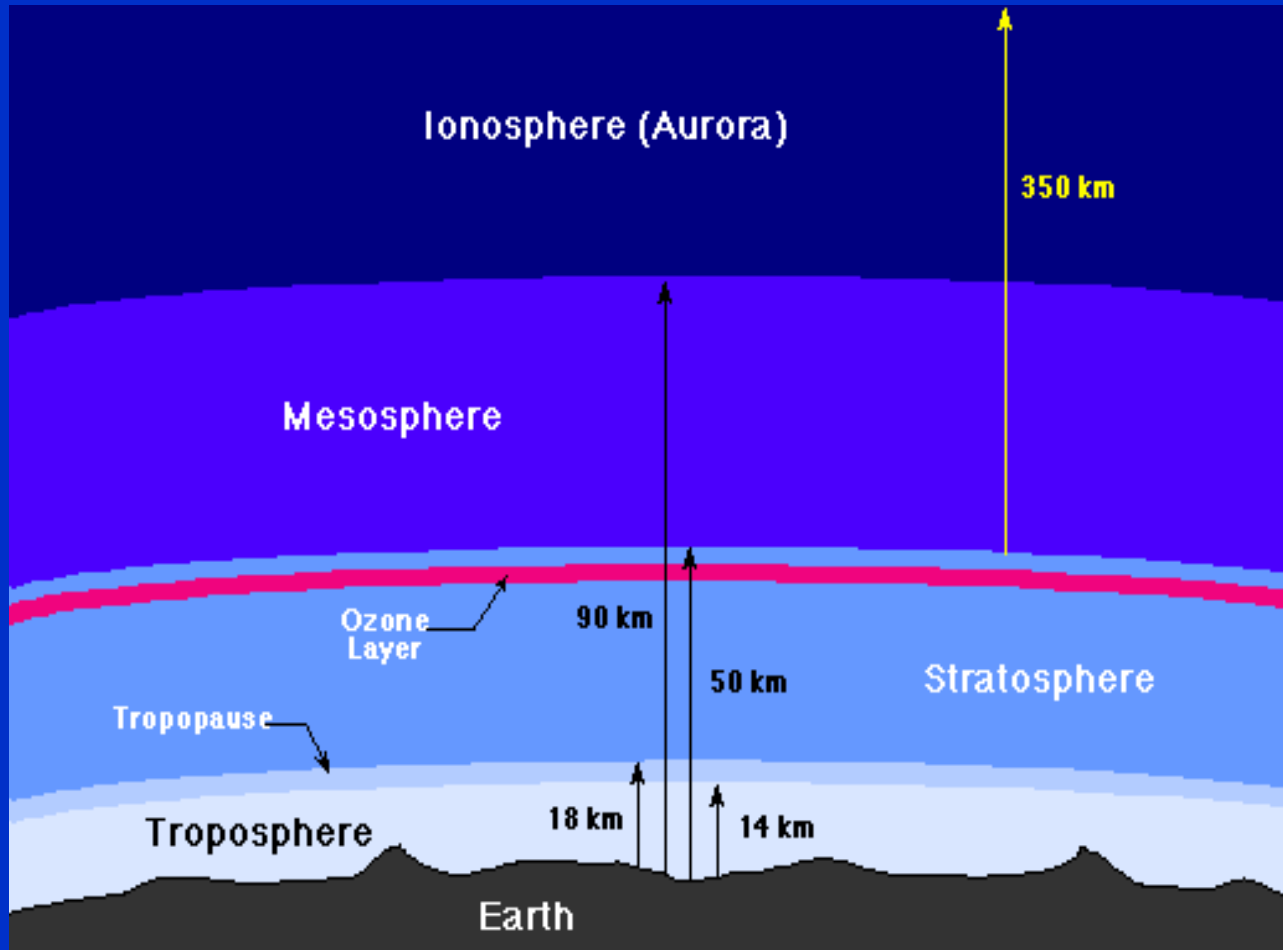


concentration N₂O en salle d'op et en SSPI !

≤ 25 PPM

Circulaire DGS/3A/667 bis du 10 octobre 1985

Protoxyde d'azote et Pollution Atmosphérique



←
←
*Halogénés
Protoxyde
Xénon*

Protoxyde d'azote et Pollution Atmosphérique

Deux effets principaux :

- 1) Effet de serre en bloquant les radiations thermiques
- 2) Destruction de la couche d'ozone laissant passer les UV

Sources de production du protoxyde d'azote :

- ✓ Dénitrogénéation des fertilisants agricoles
- ✓ Combustion des énergies fossiles

Production annuelle : 10×10^{10} molécules/an

Utilisation médicale : $0,5 - 1,0 \times 10^9$ molécules/an

Utilisation médicale ≈ 1 % production totale annuelle

Protoxyde d'azote et Pollution Atmosphérique

Mais

Durée de vie du protoxyde d'azote dans l'atmosphère
> 1 siècle

Donc

Toute augmentation même faible de la quantité de protoxyde d'azote libérée peut avoir des effets délétères pour l'environnement

Accords de Kyoto (1997) propose de réduire l'utilisation du protoxyde d'azote

Protoxyde d'azote et finance

Si arrêt du N₂O

↗ dépenses médicamenteuses
propofol (?)

halogénés

Mythe ou réalité ?

Protoxyde d'azote et finance

<i>K€</i>	2007	2008	2009	2010
Desflurane	23,1	31,7	26	35,7
Sévoflurane	34,9	28,6	40,0	43,8
N ₂ O	24,0	21,0	18,7	12,7
Total	84,2	87,0	98,2	88,8

Protoxyde d'azote et finance

\$	Pas de N ₂ O	N ₂ O
n	997	1 015
Agent anesthésie	27 ± 22	26 ± 22
Hospitalisations	12 793 ± 11 547	14 685 ± 18 718*
Complications	1 017 ± 3 496	1 500 ± 4 210*
Total	13 837 ± 13 256	16 203 ± 20 842*

Coût en dollar US

Coût moyen (± SD) / patient

* ≠ pas de N₂O

Economie par patient : 2 366 (841-3 891) \$

Graham AM. Anesthesiology 2011 ; 115 : 265-72

Conclusion (1)

Après plus d'un siècle,
il est grand temps de dire
« Bye Bye proto » !!



Conclusion (2)

« Bye Bye proto » car

1. Peu de bénéfice

Antihyperalgésie 'pas vraiment'

Pas d'augmentation des coûts si abandon

2. Effets indésirables connus

NVPO

Infections site opératoire

3. Effets secondaires pas encore appréhendés

Homocysteine

Fertilité

4. Réchauffement climatique prouvé !