

Protoxyde d'azote ?

Conférences d'actualisation de la SFAR 1997
JC Otteni, F Collin, S Fournier

Service d'anesthésie et de réanimation chirurgicale, hôpitaux universitaires de
Strasbourg,
hôpital de Hautepierre, avenue Molière, 67098 Strasbourg cedex

POINTS ESSENTIELS

- Le N₂O est employé pour l'analgésie et l'anesthésie depuis plus de 150 ans ; il est administré dans près de 90 % des anesthésies générales.
- Le N₂O est utilisé pour l'induction au masque et l'entretien de l'anesthésie, associé soit à un anesthésique halogéné pour en diminuer la consommation, soit à un anesthésique IV pour réduire le risque de mémorisation peranesthésique.
- Le N₂O est administré pour l'analgésie en médecine préhospitalière et hospitalière, le plus souvent sous forme d'un mélange équimoléculaire préformé de N₂O et d'O₂ (Entonox[®]).
- Le N₂O donne lieu à un endormissement et un réveil rapides, n'est pas irritant, est analgésique, ne subit pas de biotransformation, ne déprime pas notablement la circulation et la respiration, a un coût faible par rapport aux autres anesthésiques, dont il potentialise les effets.
- Le N₂O facilite la combustion, expose au risque d'administration d'un mélange hypoxique, distend les cavités compliantes, augmente la pression dans celles qui ne le sont pas, donne lieu à une hypoxie par diffusion. Il augmente la pression intracrânienne et favorise les nausées et les vomissements postopératoires.
- Le N₂O inactive la vitamine B12 et perturbe le métabolisme des folates. Son inhalation chronique augmente le taux d'avortements spontanés. Il contribue à la destruction de la couche d'ozone et à l'effet de serre. Il est coûteux dans la mesure où il fait partie de la plupart des anesthésies générales.
- L'abandon du N₂O nécessite le recours à l'Air médical ou à l'air ambiant prélevé par le ventilateur.
- L'abandon du N₂O impose son remplacement par un anesthésique halogéné à concentration suffisante pour contrôler le risque de mémorisation peranesthésique que comporte l'anesthésie IV, ou une augmentation de posologie des agents IV.
- L'abandon du N₂O augmente le coût de l'anesthésie.
- En attendant des solutions alternatives plus avantageuses que le N₂O, la poursuite de son utilisation est justifiée, mais sous couvert d'une meilleure prise en compte de ses contre-indications et en veillant à la ventilation correcte du local où il est administré.

Le N₂O est l'anesthésique général le plus ancien et le plus administré depuis plus de 150 ans [1] [2] [3]. Pendant longtemps, il a été considéré comme étant un agent d'appoint parfaitement anodin. Depuis une vingtaine d'années il est de plus en plus contesté. Il est vrai qu'il ne satisfait que peu aux critères de l'anesthésique par inhalation idéal. On dit que s'il était découvert actuellement, il n'obtiendrait pas l'autorisation de mise sur le marché. Ce travail a pour objectif de considérer les points forts et faibles du N₂O et de conclure sur la justification de son maintien ou de son abandon.

CINÉTIQUE ET BIOTRANSFORMATION

La cinétique du N₂O détermine trois de ses caractéristiques majeures : a) la vitesse d'induction, c'est-à-dire la possibilité d'induire l'anesthésie au masque ; b) sa diffusion dans les cavités closes ; c) la vitesse du réveil, c'est-à-dire la possibilité de l'utiliser chez le patient ambulatoire [4] [5].

Captation

Le N₂O étant faiblement soluble dans le sang et les tissus, son absorption et l'élévation de sa concentration alvéolaire sont très rapides. Le passage alvéoles-sang du N₂O se fait plus vite que pour l'O₂ et les vapeurs anesthésiques. Cette captation plus rapide détermine une élévation relative de la concentration alvéolaire de l'O₂ et de la vapeur anesthésique (effet du 2^e gaz). Le N₂O provoque une perte de connaissance en l'espace de deux minutes environ, d'où son utilisation pour l'induction d'une anesthésie par inhalation.

Diffusion dans les cavités closes

Étant environ 30 fois plus diffusible que l'azote, le N₂O pénètre beaucoup plus rapidement dans les cavités aériennes closes que l'azote n'en sort. De ce fait il en augmente le volume quand leurs parois sont distensibles, ou la pression intracavitaire quand celles-ci sont rigides.

Les cavités à parois distensibles sont l'estomac et l'intestin (distendus), le pneumothorax (non drainé) ou la bulle d'emphysème, l'emphysème sous-cutané, l'embolie gazeux, le pneumopéritoine pathologique ou celui créé avec le CO₂ pour la coeliochirurgie (le N₂O ralentit la résorption du CO₂), les ballonnets (tube endotrachéal, en particulier).

Les cavités à parois rigides sont la boîte crânienne (pneumo-encéphale, pneumo-encéphalographie), les sinus ne communiquant pas avec les voies aériennes pour des raisons pathologiques, l'oreille moyenne en l'absence de déglutition ou si la trompe d'Eustache n'est pas perméable et le globe oculaire (détachement de rétine traité par injection d'air ou de SF₆).

Élimination

En fin d'administration, l'élimination du N₂O se fait rapidement et ses effets disparaissent en l'espace de deux minutes environ, même après une administration prolongée. Le passage sang-alvéoles est suffisamment rapide pour que le N₂O diminue la concentration des autres gaz présents dans l'alvéole (effet du 2^e gaz inverse). En cas de ventilation spontanée à l'air ambiant, à plus forte raison en cas d'hypoventilation, cette pénétration alvéolaire du N₂O peut être à l'origine d'une hypoxie de diffusion ou effet Fink.

Biotransformation et dégradation

Le N₂O ne subit qu'une biotransformation minimale par des bactéries intestinales anaérobies (à raison de 0,0004 %) [6].

Combustion

Le N₂O est ininflammable mais est un comburant. Quand il est soumis à une chaleur suffisante, il est dégradé en N₂ et O₂ qui favorise la combustion. C'est le cas au cours de la chirurgie au laser ou au bistouri électrique dans les voies aériennes [7]. En cas de chirurgie laparoscopique compliquée d'une perforation intestinale accidentelle avec libération de méthane, la présence de N₂O qui a diffusé dans la cavité péritonéale comporte aussi un risque de combustion [8].

Effets analgésique et anesthésique

Le N₂O est un analgésique majeur et un anesthésique général faible. Il a un effet analgésique notable, comparé aux autres anesthésiques par inhalation. À la concentration de 25 vol % dans l'O₂, insuffisante pour provoquer une perte de connaissance, il établit une analgésie équivalente à celle produite par 15 mg de morphine IM [9]. C'est pourquoi il est utilisé comme analgésique par inhalation dans les états douloureux.

Le N₂O est le moins puissant des anesthésiques par inhalation, étant le moins liposoluble d'entre eux. Sa MAC est égale à 104 vol % à une atmosphère chez les sujets de 30-60 ans [10]. Cette valeur correspond à une pression d'environ 780 mmHg. Une véritable anesthésie au N₂O administré seul ne peut donc se faire que dans une chambre hyperbare, ce que réalisa Paul Bert en 1878 [11] [12]. Cette technique ne s'est pas développée du fait de sa complexité relative et des effets sympatho-adrénergiques et musculaires du N₂O observés à cette concentration [13].

Le N₂O est administré à la concentration de 70 vol % dans le cadre d'une anesthésie combinée avec un agent IV, soit seul, soit associé à un agent halogéné. Le N₂O diminue en effet la dose d'anesthésique IV requise pour prévenir une réponse à un stimulus chirurgical [14], ainsi que la MAC des autres anesthésiques par inhalation de façon dose-dépendante [15]. Cette réduction est surtout significative chez l'adulte et le vieillard, où elle est d'environ 60 à 70 %.

Quand, après une induction IV, l'anesthésie est entretenue par le seul N₂O à une concentration inférieure à 70 vol %, il existe un risque de réveil ou du moins celui de la perception et de la mémorisation des mots prononcés en cours d'intervention. La MAC *awake* est en effet comprise entre 50 et 70 vol %.

Effets cardiovasculaires et respiratoires

Le N₂O est un dépresseur myocardique direct, compensé par son effet stimulateur sympatho-adrénergique [16]. De ce fait la dépression cardiovasculaire est relativement faible. Celle-ci peut devenir importante en cas d'association à un morphinique à dose suffisante pour supprimer les effets sympatho-adrénergiques du N₂O.

Le N₂O élève modérément les résistances vasculaires pulmonaires. Quand celles-ci sont déjà hautes, en particulier chez les très jeunes enfants, leur augmentation supplémentaire par le N₂O peut amplifier le shunt et perturber l'oxygénation. Le N₂O a des effets respiratoires mineurs [17].

Effets sur la circulation cérébrale et la pression intracrânienne

Le N₂O amplifie peu le métabolisme cérébral, dilate les vaisseaux cérébraux et augmente la PIC [18]. Ces effets sur les vaisseaux et la PIC sont accentués par l'adjonction d'un anesthésique halogéné et atténués ou prévenus par l'hyperventilation et l'administration d'une benzodiazépine ou de thiopental.

Accidents hypoxiques

En anesthésie, le N₂O est donné à des concentrations telles que la fourniture d'O₂ est limitée. De ce fait, l'administration d'un mélange hypoxique est un des risques majeurs avec cet agent. Ce risque est la justification principale de l'analyseur d'O₂. Une hypoxie liée au N₂O peut se rencontrer dans plusieurs situations.

Administration d'un mélange hypoxique par suite d'une erreur de connexion dans le circuit de distribution des gaz médicaux

L'interconnexion accidentelle de deux réseaux de gaz contigus ou des erreurs de montage des prises rapides en sortie de réseau sont des causes d'accidents bien connus [19].

Administration du mélange N₂O/Air au lieu du mélange N₂O/O₂ par rétro-pollution accidentelle

La rétopollution du circuit de distribution d'O₂ par de l'Air médical à partir d'un mélangeur de gaz défectueux donne lieu à l'administration d'un mélange gazeux à FIO₂ < 0,21 [20].

Administration du mélange N₂O/O₂ au lieu de Air/O₂ par erreur de branchement du flexible d'Air médical

Le branchement accidentel de la fiche du flexible d'Air dans la prise de N₂O, rendue possible par l'usure du système détrompeur à crans, peut donner lieu à l'administration non voulue de N₂O et la constitution d'un mélange gazeux à FIO₂ < 0,21 [21] .

Administration de N₂O au lieu de O₂ par inversion des conduites de gaz dans l'appareil d'anesthésie

De tels accidents surviennent du fait d'erreurs de maintenance [22] .

Fuite préférentielle d'O₂ au niveau de la rampe débitmétrique

La fuite préférentielle d'O₂ au niveau du débitmètre d'O₂ ou du bypass d'O₂ peut donner lieu à un mélange de gaz frais à FIO₂ < 0,21 [23] .

Erreur de maintenance de la rampe débitmétrique

Des erreurs de maintenance, en particulier le montage de pièces défectueuses, peuvent entraîner la constitution de mélanges de gaz frais à FIO₂ < 0,21 [24] .

Erreur de manipulation du débitmètre d'O₂ et/ou de N₂O

Les erreurs de manipulation des débitmètres, avec administration de N₂O à 100 vol %, ont été à l'origine de l'obligation de n'utiliser que des débitmètres mélangeurs dits de sécurité [25] [26] . Leur présence ne dispense pas de celle d'un analyseur d'O₂.

Hypoxie de diffusion

Après chaque administration de N₂O, de l'O₂ est donné jusqu'à l'élimination complète du N₂O, qui est rapide en cas de ventilation spontanée suffisante [5] [27] .

NAUSÉES ET VOMISSEMENTS POSTOPÉRATOIRES

La survenue de nausées et de vomissements dépend du patient, en particulier de l'âge et du sexe, du type d'intervention et des agents anesthésiques administrés. Parmi ces derniers certains les favorisent, alors que d'autres les diminuent [28] .

L'effet du N₂O sur les nausées et vomissements postopératoires a donné lieu à de nombreux travaux. Une majorité d'entre eux a conclu à un effet favorisant. Des méta-analyses récentes ont montré que l'omission du N₂O pendant une anesthésie générale diminuait la fréquence des nausées et vomissements postopératoires, en particulier chez les femmes [29] [30] [31] .

EFFETS SUR L'HÉMATOPOÏÈSE ET LE SYSTÈME NERVEUX

Leur constatation a marqué pour le N₂O le début de la perte de réputation d'agent dépourvu d'effets indésirables [\[32\]](#) [\[33\]](#) .

Le N₂O inactive la vitamine B12 (cobalamine) et par conséquent la méthionine-synthase dont elle est le cofacteur essentiel [\[34\]](#) [\[35\]](#) . Cette inactivation perturbe la production de méthionine et le métabolisme des folates, c'est-à-dire la synthèse d'ADN et de myéline. Elle donne naissance à un état comparable à celui observé en cas de déficit en vitamine B12 (syndrome neuro-anémique ou anémie de Biermer). Cette toxicité ne se manifeste qu'en cas d'inhalation itérative ou prolongée ou en cas de toxicomanie au N₂O. Elle n'apparaît pas dans les conditions normales d'utilisation en anesthésie [\[36\]](#) [\[37\]](#) [\[38\]](#) .

Les effets néfastes sur l'hématopoïèse ont été mis en évidence lors de l'administration prolongée de N₂O pour le contrôle de la contracture et des spasmes musculaires des tétanos graves [\[39\]](#) [\[40\]](#) . Sur les six premiers patients ainsi traités, deux décédèrent d'agranulocytose avec septicémie et syndrome hémorragique. L'enquête montra que l'administration de N₂O pendant cinq à sept jours déterminait une granulopénie et/ou une thrombocytopénie et/ou une anémie mégaloblastique.

La moelle osseuse normale contient une réserve de leucocytes matures suffisante pour plusieurs jours. Comme la synthèse de méthionine et d'ADN reprend trois à quatre jours après l'arrêt du N₂O, il n'apparaît pas de modification hématologique nette dans le sang circulant après une anesthésie avec du N₂O [\[41\]](#) . Une modification peut en revanche se développer en cas d'anesthésies itératives. Ainsi, l'inhalation d'Entonox[®] (mélange équimoléculaire de N₂O et d'O₂) pendant 15 minutes, trois fois par jour pendant quatre jours, fait apparaître une anémie mégaloblastique [\[36\]](#) . Il ne faut donc pas administrer ce mélange de façon itérative pendant plus de deux à trois jours. De même, le N₂O est contre-indiqué pour des anesthésies répétées à des intervalles ne dépassant pas une semaine.

Le N₂O inhalé au long cours touche également le système nerveux, en particulier la moelle et les nerfs périphériques et donne lieu à une polyneuropathie sensitivo-motrice avec atteinte des cordons postérieurs et latéraux de la moelle, par démyélinisation des fibres longues. Cette complication a été essentiellement constatée chez des toxicomanes au N₂O, après une inhalation intensive de plusieurs mois ou années [\[42\]](#) [\[43\]](#) . Elle pourrait néanmoins déjà s'observer après des inhalations brèves en cas de déficit en vitamine B12 [\[44\]](#) .

Compte tenu de ces effets, l'administration de N₂O dans le cadre d'une anesthésie ne doit pas dépasser 24 heures. Chez les sujets débilités ou carencés en cobalamine ou en folates, des modifications sanguines mineures peuvent déjà s'observer après une administration de deux à six heures. C'est pourquoi l'administration prophylactique de cobalamine et/ou d'acide folique semble

justifiée [45] . Une telle carence peut être décelée par une diminution des concentrations plasmatiques d'homocystéine ou d'acide méthylmalonique.

EFFETS SUR LES PERSONNES TRAVAILLANT DANS UNE ATMOSPHÈRE POLLUÉE PAR LE N₂O

Étant délivré à des concentrations élevées, le N₂O peut polluer notablement l'atmosphère du site d'utilisation en cas d'administration au masque, de renouvellement insuffisant de l'air de la salle, ou d'absence de système antipollution efficace.

Le N₂O peut avoir des effets défavorables sur les personnes qui le respirent, en inactivant la vitamine B12. Deux catégories sont particulièrement exposées à ce risque : les femmes et les chirurgiens dentistes [46] [47] [48] .

Un taux accru d'avortements spontanés et une réduction de fertilité ont été constatés chez les assistantes dentaires travaillant en cabinet privé et exposées à des concentrations élevées de N₂O du fait de la ventilation insuffisante du local [49] [50] .

Chez des chirurgiens dentistes ont été observés les troubles neurologiques cités précédemment [42] [43] , ainsi qu'une dépression de la moelle osseuse [51] . Leurs taux moyens d'exposition mesurés allaient de 159 à 4 000 ppm de N₂O.

Pour réduire la pollution, les instances gouvernementales ont fixé des seuils de pollution à ne pas dépasser. En France, le seuil de 25 ppm a été recommandé [26] . Il correspond à celui établi aux États-Unis à partir des tests de performance psychomoteurs. En fait il est irréaliste, car il a été établi entre temps que ce taux n'a pas d'effet sur l'état de santé. De plus il est impossible à respecter. La Grande-Bretagne et les pays scandinaves ont remonté ce seuil à 100-150 ppm. Même celui-ci est d'ailleurs dépassé pendant les inductions de l'anesthésie au masque chez l'enfant [52] .

La question de la pollution par le N₂O et les anesthésiques halogénés ne fait pas partie des grands débats actuels, parce qu'un effet néfaste des taux de pollution observés dans les salles, où le renouvellement de l'air se fait selon les normes, n'a pas été mis en évidence. De plus, la pollution n'est pas surveillée de façon suivie et généralisée dans les blocs opératoires.

Les systèmes antipollution doivent éliminer le N₂O et les vapeurs des anesthésiques halogénés à l'extérieur du bâtiment. Les cartouches absorbantes ne retiennent pas le N₂O. Compte tenu de la difficulté à installer des dispositifs antipollution dans les structures existantes, leur mise en place est essentiellement à envisager dans les sites futurs, à la condition que les structures actuelles bénéficient d'une ventilation conforme aux normes, c'est-à-dire un apport en air neuf d'au moins 15 volumes par heure [53] .

EFFETS SUR LE FOETUS

Compte tenu de ses effets tératogènes chez le rat, certains ont contre-indiqué par principe l'administration de N₂O à la femme enceinte pendant la période d'organogenèse, c'est-à-dire les 16 premières semaines. Ce délai a été élargi aux deux premiers trimestres [34] [46]. En fait les études ultérieures ont montré la grande improbabilité d'un effet foetal néfaste lorsque les durées d'inhalation à concentrations élevées correspondaient à celles des actes opératoires [54] [55]. De ce fait, l'administration de N₂O, à la femme enceinte, quel que soit le moment de la grossesse, est une attitude rationnelle [56].

EFFETS SUR L'ATMOSPHERE ET L'ENVIRONNEMENT

La pollution de l'atmosphère par le N₂O contribue, d'une part à la destruction de la couche d'ozone, qui protège les êtres vivants des radiations ultraviolettes et, d'autre part, est avec le CO₂ à l'origine de l'effet de serre, c'est-à-dire du réchauffement de l'atmosphère en faisant écran aux radiations thermiques terrestres [48] [57].

Le N₂O médical ne contribue qu'à raison d'environ 10 % à cette pollution. Les 90 % autres proviennent de la dégradation bactérienne des nitrates utilisés en agriculture, des processus de décomposition biologique des produits organiques dans la nature, ainsi que de l'industrie chimique produisant des fertilisants et du N₂O médical [58].

DOMAINES D'UTILISATION DU N₂O

Anesthésie générale

Dans les années 80, les anesthésies générales représentaient 93,3 % des actes pratiqués en France, et parmi celles-ci 86,4 % comportaient l'administration de N₂O, soit comme seul anesthésique par inhalation, soit en association avec un agent halogéné [59]. Même si ces proportions ne sont plus les mêmes à l'heure actuelle, il ne fait pas de doute que le N₂O reste le plus utilisé des anesthésiques par inhalation.

Analgésie

Le N₂O est employé comme analgésique par auto-inhalation pour la sédation consciente [60]. Il est administré par un masque, alimenté soit par un débit continu de mélange gazeux soit par une valve à la demande qui ne délivre le mélange gazeux que pendant l'inspiration [25]. L'alimentation en gaz se fait, soit par l'Entonox[®] (mélange équimoléculaire de N₂O 50 % et O₂ 50 %), soit par un débitmètre-mélangeur de sécurité relié à une bouteille de N₂O et une d'O₂.

Analgésie en chirurgie dentaire

L'analgésie dentaire au N₂O est largement utilisée en Grande-Bretagne et dans les pays scandinaves [61] [62]. Au Danemark, dans les années 90, environ 75 % des dentistes scolaires et 25 % des dentistes en pratique libérale administraient du N₂O au moins cinq fois par semaine [63].

Les indications sont l'anxiété et la peur des actes dentaires, les actes particulièrement douloureux, un réflexe nauséux majeur. La contre-indication est l'obstruction nasale, puisque le N₂O est administré par masque nasal.

Analgésie obstétricale

Le N₂O a été utilisé pour l'analgésie obstétricale dès 1881 [64] et l'Entonox[®] a été mis au point en 1961 pour cette indication [65]. Il diminue l'angoisse et la douleur tout en conservant la conscience et la coopération de la parturiente. Il est insuffisant dans les accouchements hyperalgiques et les manoeuvres instrumentales [66] [67] [68] [69]. L'analgésie péridurale constitue maintenant la technique de choix. Le N₂O est cependant encore utilisé dans certains services pour le contrôle des douleurs non justiciables d'une analgésie péridurale, où quand celle-ci ne peut être réalisée [70].

Analgésie postopératoire

L'Entonox[®] a été préconisé pour faciliter la kinésithérapie respiratoire postopératoire et favoriser l'expectoration et la levée des atélectasies [71] [72].

Analgésie pédiatrique

L'Entonox[®] est utilisé lors des ponctions lombaires et des prélèvements de moelle itératifs pour myélogramme en oncologie pédiatrique [73].

Analgésie après infarctus du myocarde

L'Entonox[®] a été utilisé pour soulager la douleur après infarctus du myocarde [74].

Analgésie en médecine d'urgence préhospitalière

Le N₂O est utilisé pour l'analgésie des blessés [75] [76] [77]. Il est contre-indiqué dans les situations suivantes : traumatisme crânien avec troubles de la conscience, traumatisme maxillofacial empêchant l'application correcte d'un masque, présence de « cavités » closes dans l'organisme (emboles gazeux, pneumothorax, distension gastrique ou intestinale), manque de coopération, température ambiante inférieure à - 5 °C. En effet, en dessous de ce seuil le N₂O de l'Entonox[®] se liquéfie. L'O₂ est alors libéré d'abord et ensuite le N₂O, mais avec une proportion d'O₂ insuffisante.

CONTRE-INDICATIONS

Le N₂O est contre-indiqué ou n'est pas recommandé pour les interventions suivantes : a) chirurgie des voies aériennes au laser ou au bistouri électrique (le N₂O est un comburant) [78] ; b) neurochirurgie en position assise (embolies gazeux) ; c) chirurgie de l'oreille moyenne [79] ; d) transplantation hépatique et chirurgie cardiaque avec CEC du fait des embolies gazeux [80] ; e) interventions avec administration de nitroprussiate de soude (la cobalamine inactive l'ion cyanure) ; f) interventions dépassant 24 heures [81] ; g) interventions itératives, répétées à des intervalles inférieurs à une semaine [36]

L'usage du N₂O est contre-indiqué ou n'est pas recommandé chez les patients suivants :

- a) patients avec compliance intracrânienne diminuée [18] ;
- b) patients admis pour traumatisme du thorax et à risque de pneumothorax ;
- c) patients avec une insuffisance ventriculaire gauche [80] , par contre, une insuffisance coronarienne n'est pas une contre-indication [82] ;
- d) patients avec des antécédents de maladie de l'oreille moyenne (perforation du tympan) [79] , ou dont un sinus ne communique plus avec les voies aériennes ;
- e) patients avec des antécédents de nausées et vomissements postopératoires sévères [83] ;
- f) patients âgés, avec un abdomen distendu et une occlusion devant subir une intervention prolongée [83] ;
- g) patients déficitaires en vitamine B12 ou avec un syndrome neuro-anémique lié à ce déficit [35] [84] ;
- h) patients en état de défaillance multiviscérale, avec une infection sévère, devant subir une reprise chirurgicale pour déhiscence de suture [34] .

COÛT DU N₂O ET DE L'ÉQUIPEMENT ASSOCIÉ

Au coût du gaz proprement dit, il convient d'ajouter celui de son système d'alimentation et de distribution, celui des débitmètres-mélangeurs de sécurité et des dispositifs de coupure automatique du N₂O réglementairement imposés du fait de la présence de ce gaz, celui de l'analyseur d'O₂, dont la présence s'impose surtout du fait du N₂O, celui du système antipollution, ainsi que le coût de l'entretien de l'ensemble.

Par rapport à celui des autres agents anesthésiques par inhalation le coût du N₂O est très faible. Mais, compte tenu de son utilisation plus large pour la plupart des anesthésies générales, les dépenses dues au N₂O sont en définitive importantes, souvent supérieures à celles des agents halogénés [1] .

SOLUTIONS ALTERNATIVES EN CAS D'ABANDON DU N₂O

Ventilation peranesthésique avec le mélange Air/O₂ au lieu de mélange N₂O/O₂

L'omission du N₂O suppose son remplacement par l'Air médical, dans la mesure où l'on ne souhaite pas administrer pendant une durée prolongée de l'O₂ à une concentration proche de 100 vol %. En l'absence de circuit d'alimentation en Air médical certains ventilateurs d'anesthésie sont en mesure de prélever l'air ambiant [85].

La ventilation des poumons avec le mélange Air/O₂ est moins coûteuse [86] et diminue l'incidence de l'hypoxémie postopératoire après chirurgie laparoscopique [87]. Elle introduit un risque de réveil ou de mémorisation peranesthésique, qui peut être prévenu par le remplacement du N₂O par un anesthésique halogéné et le renforcement des posologies des agents IV [31] [88]. Cette supplémentation augmente le risque de retard de réveil, ainsi que le coût de l'anesthésie [89].

La présence sur l'appareil d'anesthésie d'un débitmètre d'Air en association avec ceux d'O₂ et de N₂O requiert la présence d'un dispositif de sécurité empêchant l'administration simultanée de N₂O et d'Air, sans une concentration d'O₂ suffisante.

Remplacement par un anesthésique halogéné

Le desflurane et le sévoflurane, dont les coefficients de solubilité sang/gaz sont faibles, comparables à celui du N₂O, pourraient être une alternative intéressante pour l'induction de l'anesthésie au masque, d'autant plus qu'ils sont plus puissants et ne font pas courir de risque d'hypoxie. Contrairement au desflurane, la bonne tolérance respiratoire du sévoflurane permet d'induire rapidement une anesthésie avec cet agent [90]. En fait, pour des raisons d'économie, cette induction se fait généralement en l'associant à 66 vol % de N₂O.

Anesthésie intraveineuse totale

L'anesthésie intraveineuse totale (TIVA), d'introduction récente, est encore en voie de développement et d'évaluation. Elle comporte un risque de mémorisation peranesthésique, dont l'incidence reste à préciser une fois la technique utilisée sur une grande échelle.

Certains protocoles d'anesthésie intraveineuse à objectif de concentration (AIVOC) comportent l'administration de N₂O à raison de 66 vol % dans l'O₂ [91] [92]. Le N₂O ne modifie pas la pharmacocinétique du propofol, c'est-à-dire la concentration plasmatique atteinte avec une posologie donnée. Par contre il potentialise l'effet anesthésique du propofol et l'effet analgésique des morphiniques. En d'autres termes, les concentrations cibles de l'anesthésique et de l'analgésique sont abaissées par le N₂O.

CONCLUSION : POUR OU CONTRE LE MAINTIEN DU N₂O ?

Le N₂O est un agent d'appoint qui reste utile et qui diminue le coût des autres agents. Presque tous ses inconvénients peuvent être minimisés voire supprimés par un certain nombre de précautions et le respect de ses contre-indications.

Après que la question de son abandon a été posée en 1985 [93], toutes les évaluations ont conclu en faveur de son maintien [3] [8] [94] [95] [96] [97] [98] [99].

Si pour l'heure il n'existe pas d'arguments suffisants pour son abandon, on dispose par contre de données significatives allant à l'encontre de son administration routinière. Comme dans le cas des autres agents, l'emploi du N₂O doit être motivé.

Son abandon nécessiterait le recours à des solutions alternatives qui posent aussi des problèmes sur le plan de leurs limites, leurs effets indésirables, leur coût et leur manque de recul pour les plus récentes d'entre elles. C'est pourquoi le maintien du N₂O semble justifié, au moins dans le futur immédiat.

RÉFÉRENCES

- 1 Lassner J. Le protoxyde d'azote. Questions techniques et économiques. *Cah Anesthésiol* 1984;32:261-4
- 2 Frost AEM. A history of nitrous oxide. In: Eger EI II, ed. *Nitrous oxide/N₂O*. London: Arnold, 1985:1-22
- 3 Dale O, Husum B. Nitrous oxide: from frolics to a global concern in 150 years. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994;38:749-50
- 4 Eger EI II. Pharmacokinetics. In: Eger EI II, ed. *Nitrous oxide/N₂O*. London: Arnold, 1985:81-107
- 5 Stenqvist O. Nitrous oxide kinetics. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994;38:757-60
- 6 Trudell JR. Metabolism of nitrous oxide. In: Eger EI II, ed. *Nitrous oxide/N₂O*. London: Arnold, 1985:203-10
- 7 Simpson JI, Wolf GL. Flammability of esophageal stethoscopes, nasogastric tubes, feeding tubes, and nasopharyngeal airways in oxygen- and nitrous oxide-enriched atmospheres. *Anesth Analg* 1988;67:1093-5
- 8 Brownlie GS, Walters FJM. Should we still be using nitrous oxide? *Curr Anaesth Crit Care* 1994;5:109-14

- 9 Parbrook GD, Rees GAD, Robertson GS. Relief of post-operative pain - comparison of 25 % nitrous oxide and oxygen mixture with morphine. *Br Med J* 1964;2:480-2
- 10 Eger EI II. MAC. In: Eger EI II, ed. *Nitrous oxide/N₂O* . London: Arnold, 1985:57-67
- 11 Bert P. Sur la possibilité d'obtenir, à l'aide du protoxyde d'azote, une insensibilité de longue durée, et sur l'innocuité de cet anesthésique. *Compte Rendu Acad Sci* 1878;87:728-30
- 12 Bert P. Anesthésie par le protoxyde d'azote mélangé d'oxygène et employé sous pression. *Compte Rendu Acad Sci* 1879;89:132-35
- 13 Russell GB, Snider MT, Richard RB, Loomis JL. Hyperbaric nitrous oxide as a sole anesthetic agent in humans. *Anesth Analg* 1990;70:289-95
- 14 Davidson JAH, Macleod AD, Howie JC, White M, Kenny GNC. Effective concentration 50 for propofol with and without 67 % nitrous oxide. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993;37:458-64
- 15 Saidman LJ, Eger EI. Effect of nitrous oxide and of narcotic premedication on the alveolar concentration of halothane required for anesthesia. *Anesthesiology* 1964;52:302-6
- 16 Eisele JH jr. Cardiovascular effects of nitrous oxide. In: Eger EI II, ed *Nitrous oxide/N₂O* . London: Arnold, 1985, 125-56
- 17 Eger EI II. Respiratory effects of nitrous oxide. In: Eger EI II, ed. *Nitrous oxide/N₂O* . London: Arnold, 1985:109-23
- 18 Reinstrup P, Messeter K. Cerebrovascular response to nitrous oxide. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994;38:761-2
- 19 Otteni JC, Ancellin J, Cazalaà JB, Clergue F. Pollution et rétopollution du réseau de distribution d'un gaz médical. *Ann Fr Anesth Réanim* 1994;13:713-25
- 20 Otteni JC, Ancellin J, Cazalaà JB. Mélanges de gaz défectueux, cause de rétopollution du circuit de distribution des gaz médicaux. *Ann Fr Anesth Réanim* 1997;16:68-72
- 21 Nicaise C, Robert C, Ancellin J, Cazalaà JB. Erreur de branchement d'un flexible d'air médical sur une prise de protoxyde d'azote par défaillance du système détrompeur. *Ann Fr Anesth Réanim* 1996;15:683-5
- 22 Bonsu AK, Stead AL. Accidental cross-connexion of oxygen and nitrous oxide in an anaesthetic machine. *Anaesthesia* 1983;767-9

- 23 Michon-Boyer-Chammard F, Fischler M, Douau PY, Vourc'h G. Hypoxie secondaire à la défaillance d'un mélangeur oxygène/air/protoxyde d'azote. *Ann Fr Anesth Réanim* 1988;7:165-7
- 24 Bourgain JL, Baguenard P, Puizillout JM, Damia E, Billard V. Contrôle-qualité des appareils d'anesthésie après opération de maintenance. *Ann Fr Anesth Réanim* 1997;16:19-24
- 25 Epstein RA. Nitrous oxide delivery systems. In: Eger EI II, ed. *Nitrous oxide/N₂O*. London: Arnold, 1985:69-79
- 26 Ministère des Affaires Sociales et de la Solidarité Nationale. Circulaire DGS/3A/667bis du 10 octobre 1985 relative à la distribution des gaz à usage médical et à la création d'une commission locale de surveillance de cette distribution (non parue au JO)
- 27 Lampe GH, Wauk LZ, Whitendale P, Way WL, Kozmary SV, Donegan JH et al. Postoperative hypoxemia after nonabdominal surgery: a frequent event not caused by nitrous oxide. *Anesth Analg* 1990;71:597-601
- 28 Fisher DM. Does nitrous oxide cause vomiting? *Anesth Analg* 1996;83:4-5
- 29 Divatia JV, Vaidya JS, Badwe RA, Hawaldar RW. Omission of nitrous oxide during anesthesia reduces the incidence of postoperative nausea and vomiting. A meta-analysis. *Anesthesiology* 1996;85:1055-62
- 30 Hartung J. Twenty-four of twenty-seven studies show a greater incidence of emesis associated with nitrous oxide than with alternative anesthetics. *Anesth Analg* 1996;83:114-6
- 31 Tramèr 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
- 32 Brodsky JB. Toxicity of nitrous oxide. In: Eger EI II, ed. *Nitrous oxide/N₂O*. London: Arnold, 1985:259-79
- 33 Sund Kristensen H, Berthelsen PG. Risus sardonicus and laughing gas - when nitrous oxide lost its innocence. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994;38:751-2
- 34 Nunn JF, Chanarin I. Nitrous oxide inactivates methionine synthetase. In: Eger EI II, ed. *Nitrous oxide/N₂O*. London: Arnold, 1985:211-33
- 35 Guttormsen AB, Refsum H, Ueland PM. The interaction between nitrous oxide and cobalamin. Biochemical effects and clinical consequences. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994;38:753-6
- 36 Nunn JF, Sharer NM, Gorchein A, Jones JA, Wichramasinge SN. Megaloblastic haemopoiesis after multiple short term exposure to nitrous oxide. *Lancet* 1982;i:1379-81

- 37 Gillman MA. Haematological changes caused by nitrous oxide. Cause for concern? [editorial]. *Br J Anaesth* 1987;59:143-6
- 38 Koblin DD, Tomerson BW, Waldman FM, Lampe GH, Wauk LZ, Eger EI II. Effect of nitrous oxide on folate and vitamin B₁₂ metabolism in patients. *Anesth Analg* 1990;71:610-7
- 39 Lassen HCA, Bjørneboe M, Ibsen B, Neukirch F. Treatment of tetanus with curarisation, general anaesthesia, and intratracheal positive-pressure ventilation. *Lancet* 1954;2:1040-4
- 40 Lassen HCA, Henriksen E, Neukirch F, Sund Kristensen H. Treatment of tetanus. Severe bone-marrow depression after prolonged nitrous-oxide anaesthesia. *Lancet* 1956;1:527-30
- 41 Waldman FM, Koblin DD, Lampe GH, Wauk LZ, Eger EI II. Hematologic effects of nitrous oxide in surgical patients. *Anesth Analg* 1990;71:618-24
- 42 Layzer RB. Myeloneuropathy after prolonged exposure to nitrous oxide. *Lancet* 1978;2:1227-30
- 43 Layzer RB. Nitrous oxide abuse. In: Eger EI II, ed. *Nitrous oxide/N₂O*. London: Arnold, 1985:249-57
- 44 Flippo TS, Holder WD. Neurologic degeneration associated with nitrous oxide anesthesia in patients with vitamin B₁₂ deficiency. *Arch Surg* 1993;128:1391-5
- 45 Christensen B, Guttormsen AB, Schneede J, Riedel B, Refsum H, Svardal A et al. Preoperative methionine loading enhances restoration of the cobalamin-dependent enzyme methionine synthetase after nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1994;80:1046-56
- 46 Baden JM. Mutagenicity, carcinogenicity, and teratogenicity of nitrous oxide. In: Eger EI II, ed. *Nitrous oxide/N₂O*. London: Arnold, 1985:235-47
- 47 Whitcher C. Controlling occupational exposure to nitrous oxide. In: Eger EI II, ed. *Nitrous oxide/N₂O*. London: Arnold, 1985:313-37
- 48 Dale O, Husum B. Nitrous oxide: at threat to personnel and global environment? *Acta Anaesthesiol Scand* 1994;38:777-9
- 49 Cohen EN, Brown BW, Wu ML, Whitcher CE, Brodsky JB, Gift HC et al. Occupational disease in dentistry and chronic exposure to trace anesthetic gases. *JADA* 1980;101:21-31
- 50 Rowland AS, Baird DD, Weinberg CR, Shore DL, Shy CM, Wilcox AJ. Reduced fertility among women employed as dental assistants exposed to high levels of nitrous oxide. *N Engl J Med* 1992;327:993-7

- 51 Sweeney B, Bingham RM, Amos RJ, Petty AC, Cole PV. Toxicity of bone marrow in dentists exposed to nitrous oxide. *Br Med J* 1985;291:567-9
- 52 Hoerauf K, Funk W, Harth M, Hobbhahn J. Occupational exposure to sevoflurane, halothane and nitrous oxide during paediatric anaesthesia. Waste gas exposure during paediatric anaesthesia. *Anaesthesia* 1997;52:215-9
- 53 Société française d'anesthésie et de réanimation. Recommandations concernant l'équipement d'un site ou d'un ensemble de sites d'anesthésie. Paris: SFAR, 1995
- 54 Aldridge LM, Tunstall ME. Nitrous oxide and the fetus. A review and the results of a retrospective study of 175 cases of anaesthesia for insertion of Shirodkar suture. *Br J Anaesth* 1986;58:1348-56
- 55 Nunn JF. Nitrous oxide and pregnancy [letter]. *Anaesthesia* 1987;42:427-8
- 56 Mazze RI. Nitrous oxide during pregnancy [editorial]. *Anaesthesia* 1986;41:897-9
- 57 Sherman SJ, Cullen BF. Nitrous oxide and the greenhouse effect [letter]. *Anesthesiology* 1988;68:816-7
- 58 Logan M, Farmer JG. Anaesthesia and the ozone layer. *Br J Anaesth* 1989;63:645-7
- 59 Hatton F, Tiret L, Maujol L, N'Doye P, Vourc'h G, Desmonts JM et al. Enquête épidémiologique sur les anesthésies. *Ann Fr Anesth Réanim* 1983;2:332-85
- 60 Finck AD. Nitrous oxide analgesia. In: Eger EI II, ed. *Nitrous oxide/N₂O*. London: Arnold, 1985:41-55
- 61 Smith RA, Beirne OR. The use of nitrous oxide by dentists. In: Eger EI II, ed *Nitrous oxide/N₂O*. London: Arnold, 1985:281-304
- 62 Reilly CS. Anaesthesia in the dental chair. *Curr Anaesth Crit Care* 1992;3:6-10
- 63 Petersen JK. Nitrous oxide analgesia in dental practice. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994;38:773-4
- 64 Klikowitsch S. Über das Stickstoffoxydul als Anaesthetikum bei Geburten. *Arch Gynaekol* 1881;18:81-108
- 65 Tunstall ME. Obstetric analgesia. The use of a fixed nitrous oxide and oxygen mixture from one cylinder. Preliminary communication. *Lancet* 1961;2:964

- 66 Caillère JC, Maurin JP. L'analgésie obstétricale par le mélange équimoléculaire de protoxyde d'azote et d'oxygène. A propos de 50 accouchements. *Anesth Analg Réanim* 1977;34:1039-46
- 67 Des Mesnards V, Tannières ML. Analgésie par inhalation de mélange équimoléculaire de protoxyde d'azote-oxygène (Eutonal®) en obstétrique, chirurgie et réanimation. *Rev Prat* 1979;29:3623-32
- 68 Marx GF, Bassel GM. Nitrous oxide in obstetrics. In: Eger EI II, ed *Nitrous oxide/N₂O*. London: Arnold, 1985:185-201
- 69 Arfeen Z, Armstrong PJ, Whitfield A. The effects of entonox and epidural analgesia on arterial oxygen saturation of women in labour. *Anaesthesia* 1994;49:32-4
- 70 Irestedt L. Current status of nitrous oxide for obstetric pain relief. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994;38:771-2
- 71 Parbrook GD, Kennedy BR. Values of pre-mixed nitrous oxide and oxygen mixtures in relief of post-operative pain. *Br Med J* 1964;2:1303-5
- 72 Alexander JI, Spence AA. Apparent improvement in postoperative lung volumes by using the entonox apparatus. A preliminary report. *Br J Anaesth* 1973;45:90-2
- 73 Bouffet E, Douard MC, Annequin D, Castaing MC, Pichard-Léandri E, au nom du groupe « Douleur » de la Société française d'oncologie pédiatrique (SFOP). La douleur de la ponction lombaire. Résultats de 2 années de réflexion au sein de la Société française d'oncologie pédiatrique. *Arch Pédiatr* 1996;3:22-7
- 74 Daoud A, Degeorges M, Lassner J, Sol Ch. L'analgésie par le protoxyde d'azote au cours de l'infarctus du myocarde. *Presse Med* 1977;6:3639-40
- 75 Larcan A, Laprevote-Heully MC, Voltz C. Analgésie obtenue lors du transport des blessés et malades à l'aide d'un mélange équimoléculaire protoxyde d'azote-oxygène [lettre]. *Presse Med* 1978;7:1855
- 76 Baskett PJF. Nitrous oxide in pre-hospital care. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994;38:775-6
- 77 Menthonnex E, Koch FX, Loizzo F, Torres JH, Hartemann JM, Godart J, Menthonnex P. La douleur post-traumatique de l'enfant. Prise en charge à la phase préhospitalière. *Rev SAMU* 1997;1:25-30
- 78 Shapiro JD, El-Baz NM. N₂O has no place during oropharyngeal and laryngotracheal procedures [letter]. *Anesthesiology* 1987;66:447-8
- 79 Munson ES. Complications of nitrous oxide anesthesia for ear surgery. *Anesthesiol Clin North Amer* 1993;11:559-72

- 80 Hohner P, Reiz S. Nitrous oxide and the cardiovascular system. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994;38:763-6
- 81 Lampe GH, Wauk LZ, Donegan JH, Pitts LH, Jackler RK, Litt LL et al. Effect on outcome of prolonged exposure of patients to nitrous oxide. *Anesth Analg* 1990;71:586-90
- 82 Kozmary SV, Lampe GH, Benefiel D, Cahalan MK, Wauk LZ, Whitendale P et al. No finding of increased myocardial ischemia during or after carotid endarterectomy under anesthesia with nitrous oxide. *Anesth Analg* 1990;71:591-6
- 83 Erkola O. Nitrous oxide: laparoscopic surgery, bowel function, and PONV. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994;38:767-8
- 84 Schilling RF. Is nitrous oxide a dangerous anesthetic for vitamin B12-deficient subjects? *JAMA* 1986;255:1605-6
- 85 Davey AJ, Riley B. Mechanical ventilation with air-oxygen mixtures during total intravenous anaesthesia. An evaluation of the Penlon Nuffield Series 400 ventilator. *Anaesthesia* 1983;38:355-60
- 86 Moseley H, Kumar AY, Bhavani Shankar K, Rao PS, Homi J. Should air-oxygen replace nitrous oxide-oxygen in general anaesthesia? *Anaesthesia* 1987;42:609-12
- 87 Fujii Y, Tanaka H, Toyooka H. Intraoperative ventilation with air and oxygen during laparoscopic cholecystectomy decreases the degree of postoperative hypoxaemia. *Anaesth Intensive Care* 1996;24:42-4
- 88 Sandin R, Nordström O. Awareness during total i.v. anaesthesia. *Br J Anaesth* 1993;71:782-7
- 89 Heath KJ, Sadler P, Winn JH, McFadzean WA. Nitrous oxide reduces the cost of intravenous anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 1996;13:369-72
- 90 Smith I, Ding Y, White P. Comparison of induction, maintenance, and recovery characteristics of sevoflurane-N₂O and propofol-sevoflurane-N₂O with propofol-isoflurane-N₂O anesthesia. *Anesth Analg* 1992;74:253-9
- 91 Doyle E, McFadzean W, Morton NS. IV anaesthesia with propofol using a target-controlled infusion system: comparison with inhalation anaesthesia for general surgical procedures in children. *Br J Anaesth* 1993;70:542-5
- 92 Russell D, Wilkes MP, Hunter SC, Glen JB, Hutton P, Kenny GNC. Manual compared with target-controlled infusion of propofol. *Br J Anaesth* 1995;75:562-6
- 93 Eger EI II. Should we not use nitrous oxide? In: Eger EI II, ed. *Nitrous oxide/N₂O*. London: Arnold, 1985:339-43

- 94 Hornbein TF. Epilogue. In: Eger EI II, ed. *Nitrous oxide/N₂O*. London: Arnold, 1985:355-7
- 95 Saidman LJ, Hamilton WK. We should continue to use nitrous oxide. In: Eger EI II, ed. *Nitrous oxide/N₂O*. London: Arnold, 1985:345-53
- 96 Eger EI II, Lampe GH, Wauk LZ, Whitendale P, Cahalan MK, Donegan JH. Clinical pharmacology of nitrous oxide: an argument for its continued use. *Anesth Analg* 1990;71:575-85
- 97 Armstrong PJ, Spence AA. Do we need nitrous oxide? *Baillière's Clin Anaesthesiol* 1991;5:453-74
- 98 Ræder JC. Total intravenous anaesthesia - free from nitrous oxide, free from problems? *Acta Anaesthesiol Scand* 1994;38:769-70
- 99 Ræder JC. Nitrous oxide: still a role in anaesthesia? *Curr Op Anaesthesiol* 1996;9:279-84