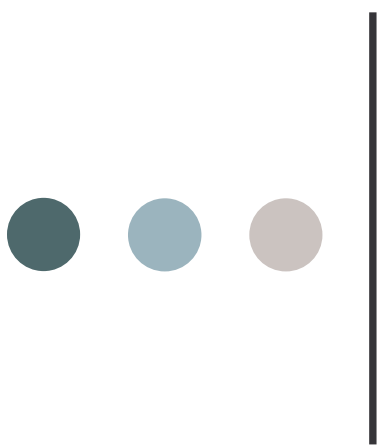


lundi 23 janvier 2006





# Pharmacologie du protoxyde d'azote

**Dr Pierre Biehler**

Praticien Hospitalier Anesthésie Réanimation

SAMU 67

Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

## Un peu d'histoire ...

- Joseph Priestley : 1774
    - découverte du protoxyde d'azote
  - Allen et Davy : 1800
    - propriétés analgésiques
  - Colton et Wells : 1844
    - première utilisation en dentisterie
  - Evans : 1869
    - introduction du produit auprès des dentiste
  - Paul Bert : 1879
    - intervention chirurgicale possible en hyperbarie
      - 85% de N<sub>2</sub>O dans O<sub>2</sub>, à 920 mmHg, soit 104% de 1 atm.
- BERT P. Anesthésie par le protoxyde d'azote mélangé d'oxygène et employé sous pression. CR Acad. Sci. (Paris) 89 : 1879 ; 132-135





## Propriétés physicochimiques (N<sub>2</sub>O)

- Le protoxyde d'azote est un gaz
  - inorganique
  - incolore
  - à odeur douceâtre
  - non irritant pour les voies aériennes
  - plus lourd que l'air (poids spécifique 1,5)
  - ininflammable, mais entretenant la combustion (comburant)



## Propriétés physicochimiques (N<sub>2</sub>O)

- Le protoxyde d'azote
  - poids moléculaire : 44
  - point d'ébullition : -88,5 °C
  - température critique : 36,5 °C
  
  - coefficient de partage
    - huile/gaz : 1,4
    - sang/gaz : 0,47
    - sang/cerveau : 1,1
    - sang/muscle : 1,2
    - sang/graisse : 2,3



## Conditionnement ( $N_2O$ )

- A température ambiante (20 °C),
  - $N_2O$  liquide, surmonté de  $N_2O$  gazeux
  - vapeur surmontant le liquide à une pression de 52 bar (la pression de vapeur saturante à cette température)
    - cette pression reste constante tant qu'il reste du  $N_2O$  liquide dans la bouteille
    - le contenu ne peut être déterminé qu'en pesant la bouteille



## Conditionnement ( $\text{N}_2\text{O} + \text{O}_2$ )

- Mélange équimoléculaire de protoxyde d'azote et d'oxygène
  - totalement sous forme gazeuse à température ambiante
  - pression à 137 bars (bouteille pleine)



## Conditionnement ( $N_2O + O_2$ )

- Précaution d'emploi du conditionnement
  - en dessous de  $-7\text{ °C}$ , le protoxyde d'azote commence à se liquéfier
    - mélange gazeux initialement plus riche en oxygène qu'en protoxyde d'azote
    - cylindre pourvu d'un tube allant jusqu'à 10cm du fond
    - $O_2$  ne peut sortir qu'en se chargeant de  $N_2O$
    - concentration en  $O_2$  au moins de 20%
  - utilisation en position verticale entre  $10\text{ °C}$  et  $38\text{ °C}$
  - stockage en position horizontale





# Pharmacocinétique

- Passage de l'agent anesthésique de l'alvéole vers le compartiment sanguin proportionnel à
  - la différence de pression partielle de part et d'autre de la membrane alvéolo-capillaire
  - la liposolubilité de l'agent (capacité à passer les barrières cellulaires)
  - la ventilation alvéolaire



# Pharmacocinétique

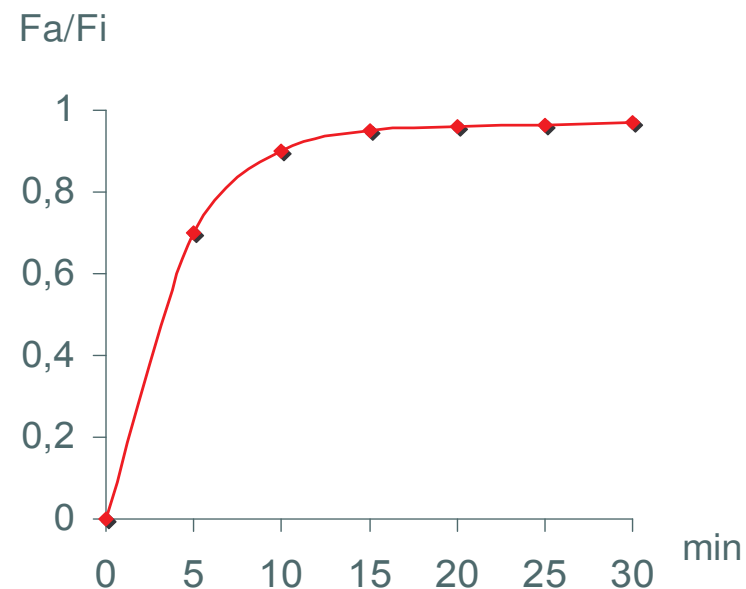
- Passage du compartiment sanguin vers les compartiments tissulaires variable selon
  - le débit cardiaque
  - la perfusion tissulaire
    - organes richement vascularisés : cerveau
    - organes moins vascularisés : peau, muscles
    - organes faiblement vascularisés : graisses
  - la différence de pression partielle sang/organe
  - la solubilité de l'agent dans les différents organes



# Cinétique pulmonaire en circuit ouvert

Évolution de la concentration alvéolaire ( $F_a$ ) par rapport à la concentration inspirée ( $F_i$ ) en fonction du temps pour du protoxyde d'azote administré à la concentration de 50%

En cas d'inhalation d'un mélange à 70% ( $P_{N_2O} = 532 \text{ mmHg}$ ), un adulte de 70 kg aura absorbé environ 20 litres de protoxyde d'azote à l'état d'équilibre.



NATHAN N. Agents anesthésiques par inhalation et systèmes de délivrance *In* : SAMII K. Anesthésie et réanimation chirurgicale, Paris, Flammarion Médecine - Science, 2003 : 95-113



# Protoxyde d'azote et cavités closes

- Forte diffusibilité du protoxyde d'azote par rapport à celle de l'air (30 fois plus diffusible que l'azote ):
  - élévation de pression dans les cavités aériennes closes
    - pneumothorax, bulles d'emphysème
    - oreille moyenne en cas de non perméabilité de la trompe d'Eustache
  - sinus aériens de la face en cas de non perméabilité de leur ostium
  - collections gazeuses du tube digestif

CHINN K, BROWN OE, MANNING SC, CRANDELL CC. Middle ear pressure variation : effet of nitrous oxyde. *Laryngoscope*, 1997, *107* : 357-363



# Protoxyde d'azote et cavités closes

- Forte diffusibilité du protoxyde d'azote par rapport à celle de l'air (30 fois plus diffusible que l'azote ):
  - élévation de pression dans les cavités aériennes closes
    - bulles en cas d'embolie gazeuse

NYARWAY JB, PIERRE S, MAZOIT JX et al. Effets of carbon dioxide embolism with nitrous oxide in the inspired gas in piglets. Br J Anaesth, 1996, 76 : 428-434

- ballonnets des sondes d'intubation et des masques laryngés

TU HN, SAIDI N, LEITAUD T et al. Nitrous oxide increases endotracheal cuff pressure and the incidence of tracheal lesions in anesthetized patients. Anesth Analg, 1999, 89 : 187-190



## Élimination : effet Finck

- Hypoxémie de rediffusion lors de l'arrêt de l'administration
  - peu soluble >> forte diffusion du sang vers l'alvéole
  - élévation de la concentration de protoxyde d'azote dans l'alvéole
  - diminution de la fraction d'oxygène dans l'alvéole
  - risque d'hypoxémie en cas
    - d'hypoventilation
    - d'absence d'adjonction d'oxygène au mélange de gaz inspirés par le patient

EINARSSON S, STENQVIST O, BENGTSSON A et al. Nitrous oxide elimination and diffusion hypoxia during normo- and hypoventilation. Br J Anesth, 1993, 71 : 189-193



## Mécanismes d'action

- Au niveau spinal, le N2O
  - diminue les réflexes
  - ne semble pas exercer d'effet analgésique
- Au niveau cérébral
  - action non spécifique sur les membranes lipidiques
  - action sur les synapses cholinergiques
  - action sur les récepteurs NMDA
    - propriétés antihyperalgésiques ( $\equiv$  kétamine)
  - action sur les récepteurs aux opiacés (discuté)



# Pharmacodynamie





## Effet analgésique et anesthésique

- effet analgésique notable
  - à la concentration de 25% dans l'oxygène, équianalgésique avec 15 mg de morphine par voie IM
- le moins puissant des agents anesthésiques par inhalation
  - MAC = 104%
- administré à une concentration inférieure à 70% après une induction IV, insuffisant pour empêcher un réveil ou du moins la perception et la mémorisation (MAC "awake" > 50%)



## Effets cardiovasculaires et respiratoires

- dépression myocardique directe
- effet sympathomimétique
  - dépression cardiovasculaire modérée en général
  - plus importante en cas d'utilisation concomitante de morphinomimétiques
- élévation modérée des résistances vasculaires pulmonaires
  - si déjà élevées (en particulier chez le jeune enfant), hypoxie par effet shunt
- effets respiratoires mineurs
  - effets "volume" (effet second gaz)



# Accidents hypoxiques

- Accidents par administration de mélanges hypoxiques
- Hypoxie de diffusion
  - à l'arrêt de l'administration de  $N_2O$



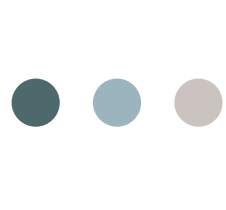
# Nausées et vomissements post-op

- Nombreux travaux avec résultats discordants
- Méta-analyses
  - non utilisation de N<sub>2</sub>O pendant une anesthésie diminue la fréquence des nausées et vomissements postopératoires, en particulier chez la femme



# Effets sur l'hématopoïèse et le tissu nerveux

- le N<sub>2</sub>O inactive la vitamine B12 (cobalamine), en oxydant son ion cobalt
- inactivation de la méthionine synthétase, dont elle est le cofacteur essentiel
- perturbation de la production de méthionine et du métabolisme des folates, c'est-à-dire de la synthèse de l'ADN et de la myéline
  - ≡ anémie de Biermer
  - uniquement en cas d'utilisation répétée et prolongée, ou de toxicomanie.
  - agranulocytose et syndrome hémorragique chez deux patients ayant reçu du N<sub>2</sub>O pendant 5 à 7 jours
  - mélange équimoléculaire de N<sub>2</sub>O et d'O<sub>2</sub> pendant 15 minutes, 3 fois par jour, pendant 4 jours
    - possibilité d'apparition d'une anémie mégaloblastique



# Effets sur l'hématopoïèse et le tissu nerveux

- polyneuropathie sensitivomotrice, par démyélinisation des fibres longues
  - chez le toxicomane, après inhalation intensive pendant des mois et des années
  - après inhalation brève en cas de déficit majeur en vitamine B12



## Effets sur le personnel travaillant dans une atmosphère polluée par le N<sub>2</sub>O

- inactivation de la vitamine B12
  - avortements spontanés et réduction de la fertilité chez des assistantes dentaires travaillant dans des cabinets mal ventilés
  - neuropathies chez des dentistes dans des conditions identiques
  - concentrations pouvant aller jusqu'à 4000 ppm
- seuil autorisé en France de 25 ppm
  - très largement dépassé lors d'une induction au masque
  - >> utilisation dans un volume bien ventilé



## Effet sur l'environnement

- destruction de la couche d'ozone
- gaz à effet de serre
- effet négligeable de l'utilisation à titre médical
- surtout
  - dégradation bactérienne des nitrates utilisés en agriculture
  - décomposition biologique des produits organiques
  - industrie chimique





## Contre-indications

- patient présentant des espaces aériens clos non drainés
  - pneumothorax
  - pathologies ORL (trompe d'Eustache non perméable, sinus exclus)
  - occlusion avec distension gazeuse abdominale
  - embolies gazeuses
- patients présentant un risque toxique
  - intoxication au cyanure (la cobalamine inactive l'ion cyanure)
  - patients présentant un déficit en vitamine B12



## Contre-indications

- en pratique préhospitalière
  - traumatisme crânien avec troubles de la conscience,
  - traumatisme maxillo-facial 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 conclusion ....

- agent d'appoint utile
- inconvénients pouvant être minimisés, voire supprimés
  - en prenant certaines précaution
  - en respectant les contre-indications