

Protoxyde d'azote: contre?

N Nathan
Amiens 2009

Le N₂O : un analgésique
efficace?

**NON: c'est un agent analgésique
faible**

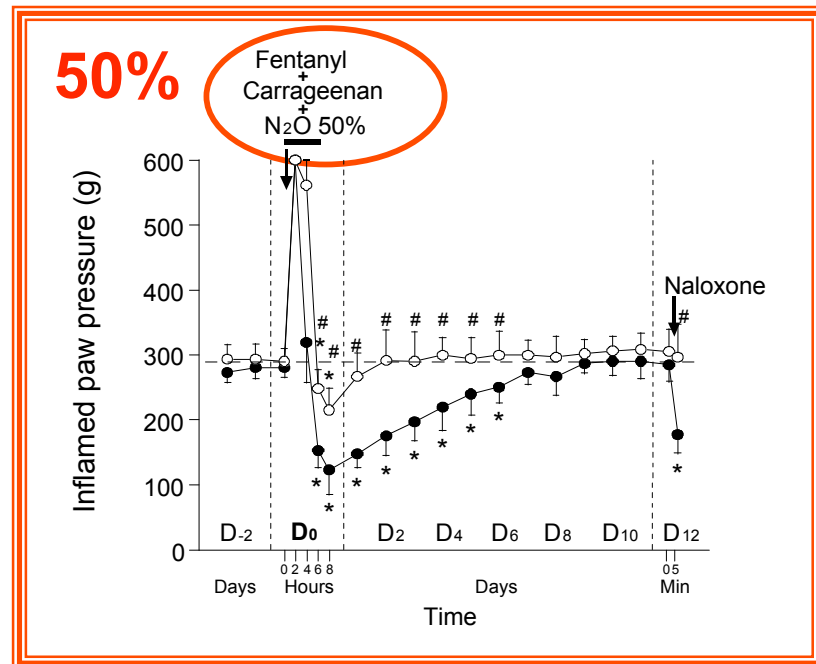
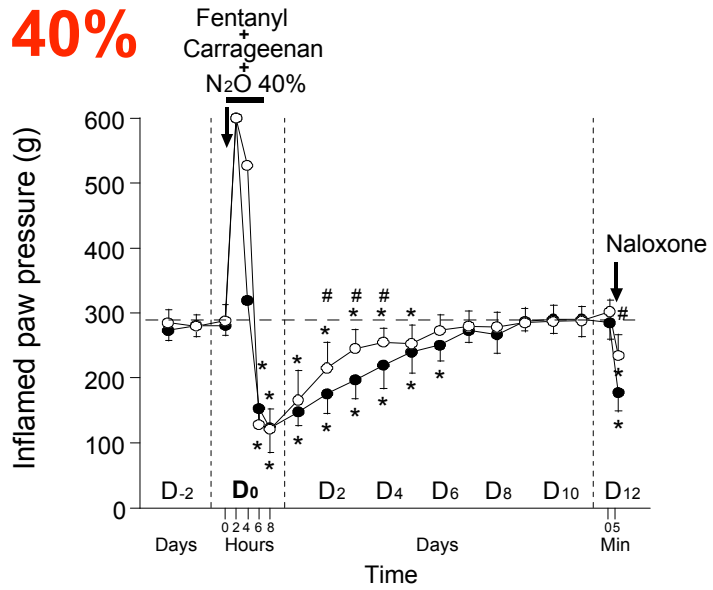
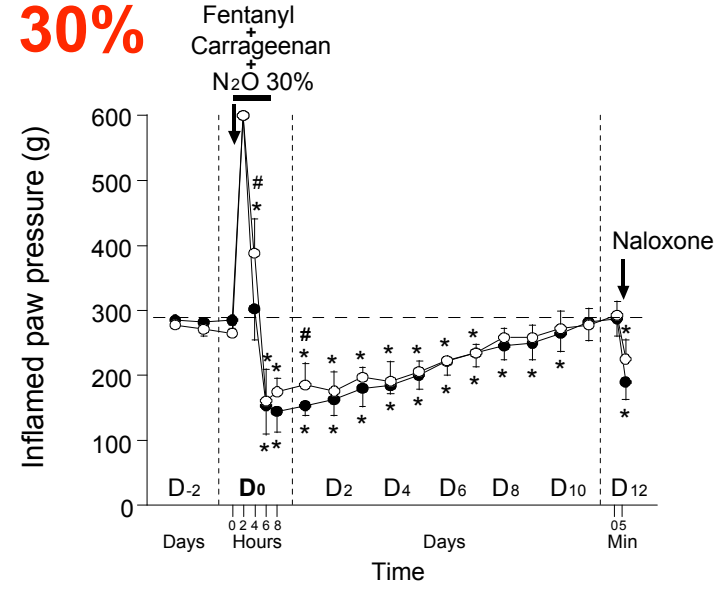
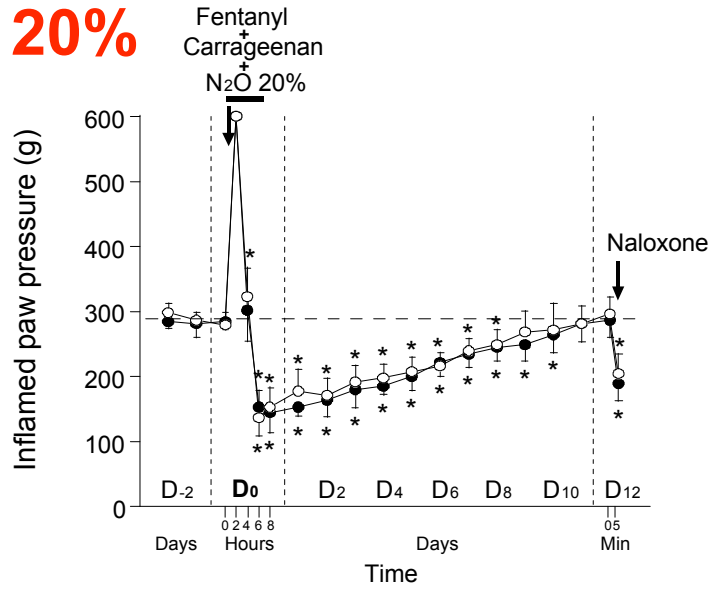
Le N₂O : un inhibiteur NMDA?

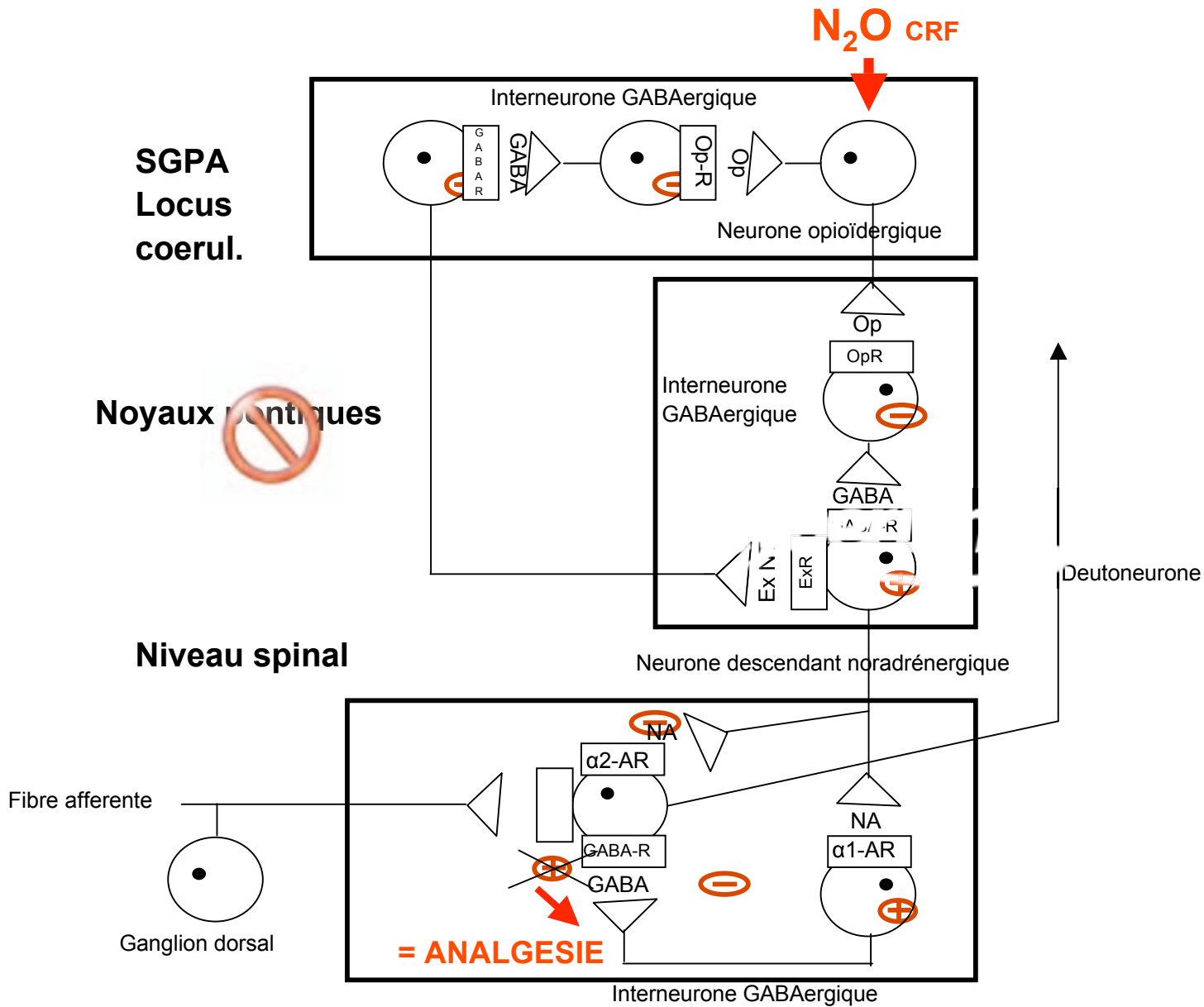
OUI mais.....

Quelle est la concentration efficace?

D'autres produits sont aussi efficaces et moins toxiques

Attention aux interactions...





SGPA : substance gris périaqueducule

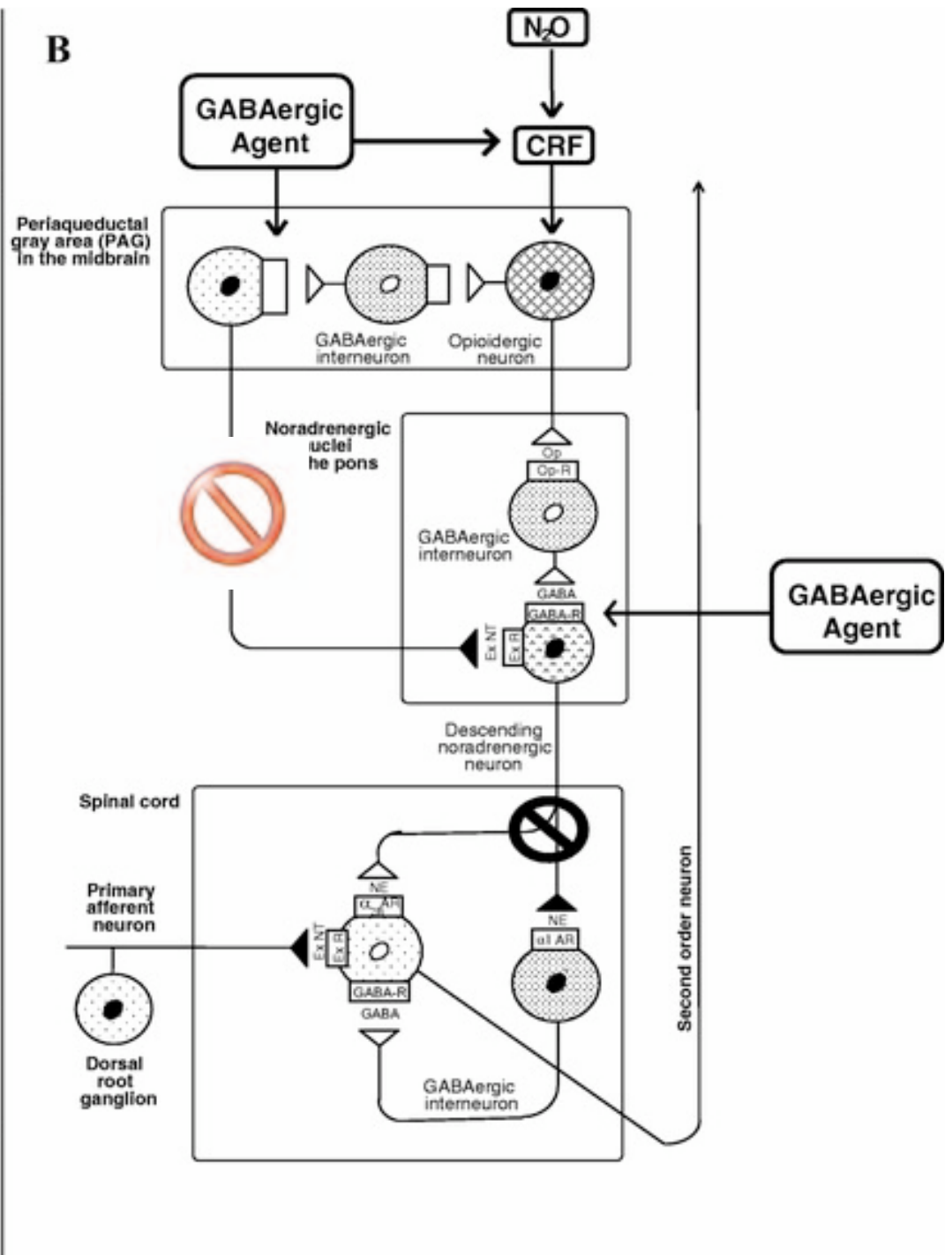
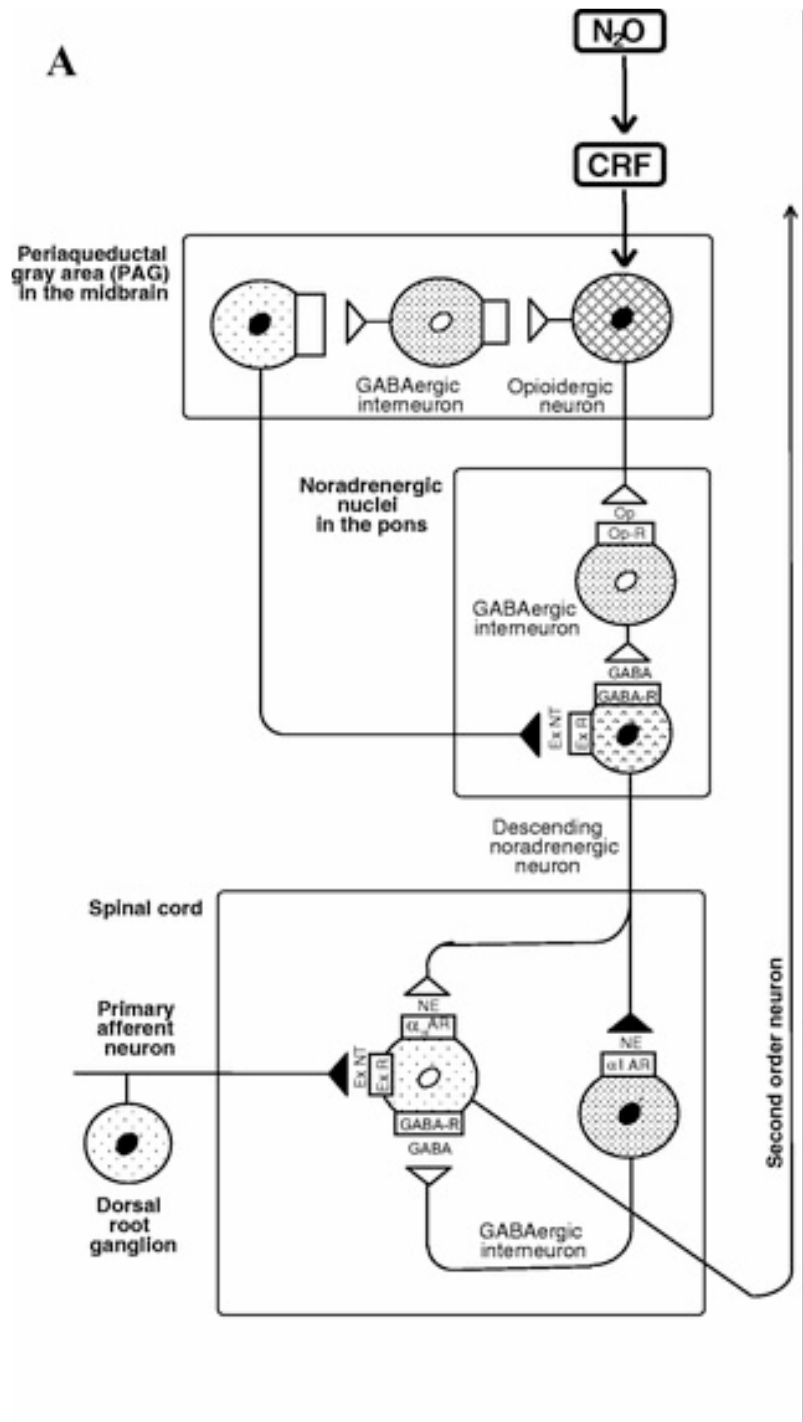
GABA : interneurone inhibiteurs GABA (γ-aminobutyric acid)

Op : opioïde

R : récepteur

NA : noradrénaline

ExNT : neurotransmetteur excitateur



Anesthesiology

80:409-416, 1994

© 1994 American Society of Anesthesiologists, Inc.

J. B. Lippincott Company, Philadelphia

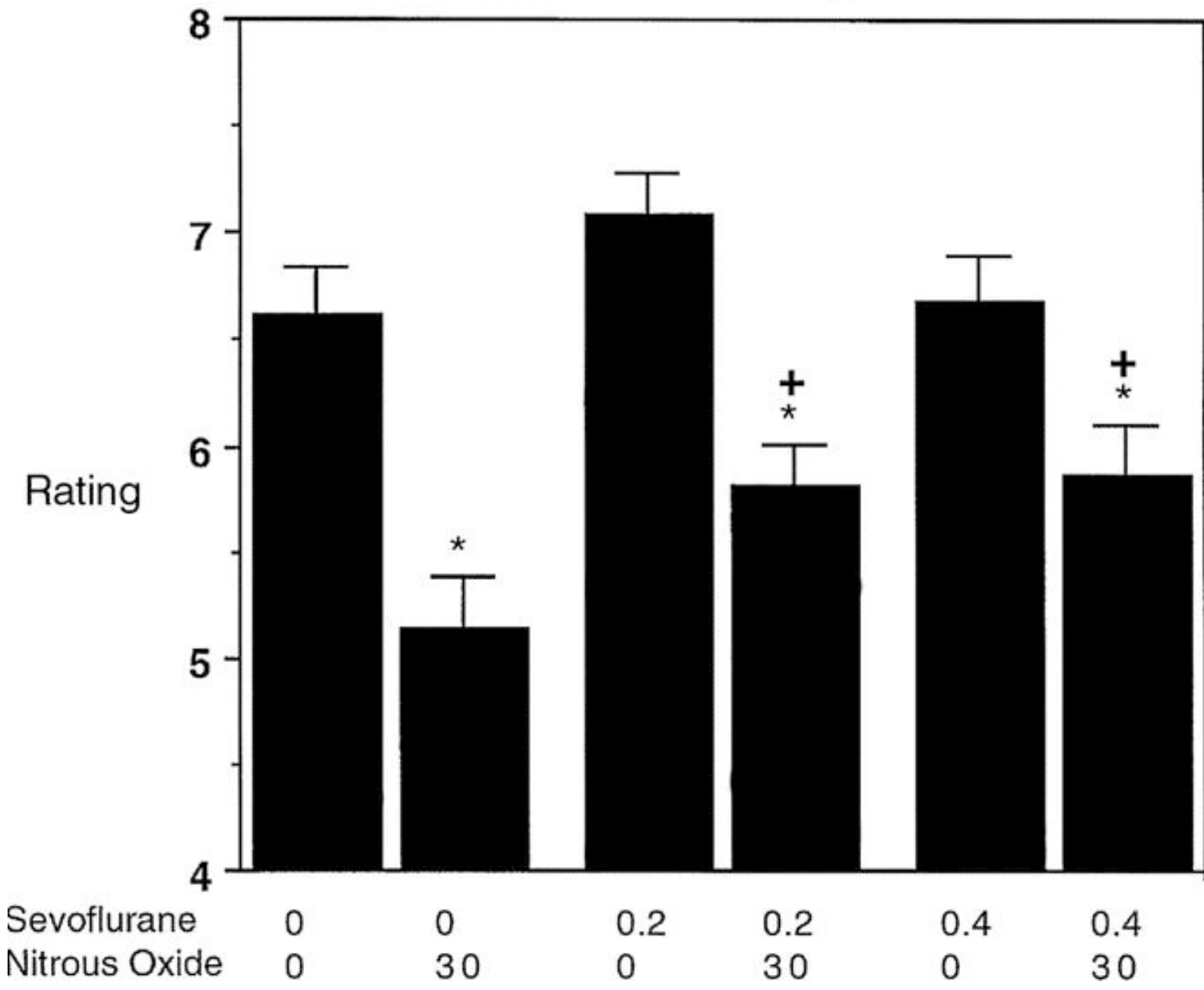
Nitrous Oxide Induces Preemptive Analgesia in the Rat That Is Antagonized by Halothane

Takahisa Goto, M.D.,* John J. A. Marota, Ph.D, M.D.,† Gregory Crosby, M.D.‡

Effet analgésique mineur en association avec les agents anesthésiques dont l'action est médiée par le récepteur au GABA = halogénés, Propofol et midazolam

Pain Intensity

Janiszewski Anesth Analg 199



N2O + Halogénés+ Fentanyl

Effet analgésique mineur de l'addition de N2O en présence de fentanyl

MAC du desflurane + O2 = 6.3% (5.3-7.6%)
+ Fentanyl 3 microg/kg = 2.6% (2.0-3.2%,)

Sebel anesthesiology 1992

MAC du desflurane + 60% NO2 = 3.7%
+ Fentanyl 3 microg/kg = 3%

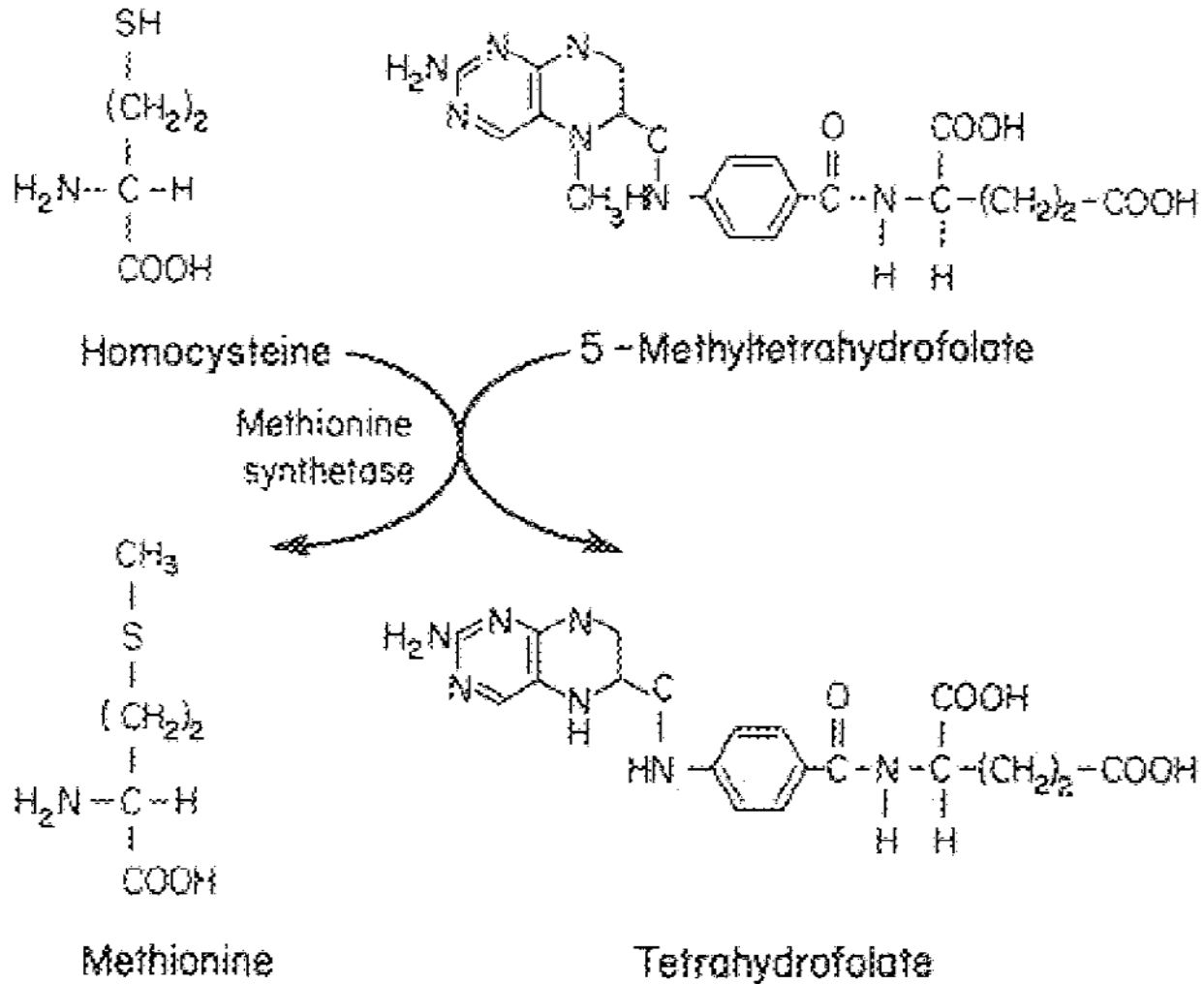
Ghuri Anesth Analg 1991

Effet additif du N2O avec rémifentanil
(activation des récepteurs NMDA)

Le N₂O : un gaz parfait

Oui mais il est toxique

Transformation de l'Homocystéine en Méthionine



Réduction d'activité en méthionine synthétase chez l'homme

1. $\frac{1}{2}$ vie d'Activité en méthionine synthase sur biopsie hépatique
biopsies = 46 min.
2. Après 200 min de N₂O, activité en méthionine synthase proche de 0.
Royston Anesthesiology 1988
3. 50% de réduction l'activité en méthionine synthase du foie par 70%N₂O 1.5 h.
Koblin et al. Anesthesiology 1981
4. Récupération de la fonction enzymatique en 3-4 jours après exposition au N₂O.
Eur J Bioch 1980, Koblin anesthesiology1981
5. Elévation des taux d'homocystéine corrélée à la durée d'exposition au N₂O.
Badinter Anesth Analg 1998

BMJ. 2004 June 5;
328(7452): 1364–1365.
10.1136/bmj.328.7452.1364.

PMCID: PMC420294

© 2004, BMJ Publishing Group Ltd.

Lesson of the week

Toxicity after intermittent inhalation of nitrous oxide for analgesia

Mark Doran, Sahir S Rassam, Lucy M Jones,
and Simon Underhill, ¹

Wrexham Maelor Hospital, Wrexham LL13 7TD

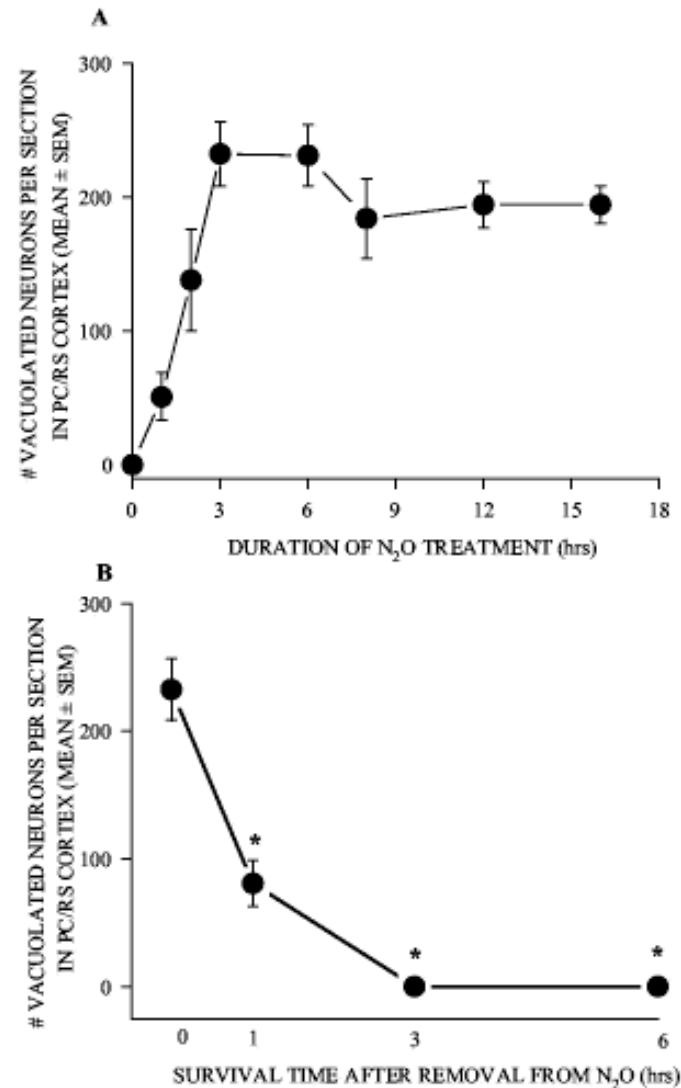
Correspondence to: M Doran m.doran@wrexham.nhs.uk



Neurodégénérescence et N2O

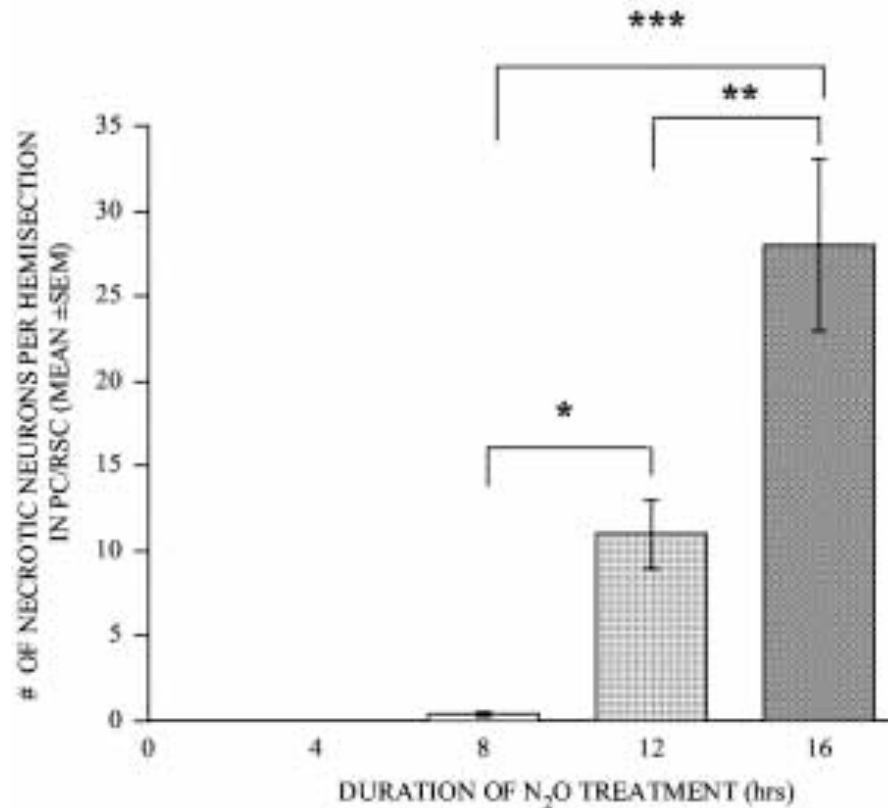
- antagonistes NMDA déclenchent une réaction hypermétabolique dans le cerveau de rat
- neurodégénérescence accélérée du rat NN exposé aux anesthésiques communément utilisés
- Cercle vicieux apoptose et accumulation plaques amyloïdes
- Altération de l'apprentissage et troubles comportementaux ultérieurs durant la vie adulte (rat)
- Mais retirer l'anesthésie pour procédure douloureuse chez le rat NN induit des réponses aberrantes à la stimulation sensitive, significatives à long terme et modifie le seuil douloureux

% de vacuolisation neuronale
150-vol% N₂O 1-6H
Rat adulte



PROLONGED EXPOSURE TO INHALATIONAL ANESTHETIC NITROUS OXIDE KILLS NEURONS IN ADULT RAT BRAIN V. JEVTOVIC-TODOROVIC et al *Neuroscience* 122 (2003) 609–616

La concentration de N₂O (120-vol%) induisant une vacuolisation réversible cérébrale chez le rat est équivalente à environ 74-vol% chez l'homme



« neuronal death was first observed after 8 h of N₂O exposure... more prevalent with longer exposure times.... rostrocaudal gradient Neuronal cell death caused by prolonged treatment with N₂O alone was completely abolished by diazepam or isoflurane treatment «
(V. JEVTOVIC-TODOROVIC et al *Neuroscience* 122 (2003) 609–616)

The Journal of Neuroscience, February 1, 2003,
23(3):876

**Early Exposure to Common Anesthetic Agents
Causes Widespread Neurodegeneration in the
Developing Rat Brain and Persistent Learning
Deficits**

**Vesna Jevtovic-Todorovic, Richard E. Hartman, Yukitoshi Izumi, Nicholas D. Benshoff,
Krikor Dikranian, Charles F. Zorumski, John W. Olney, and David F. Wozniak**

Anesthesiology 2007; 107:2–4 Copyright © 2007, the American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

***Anesthetic Neurotoxicity in Newborns
Should We Change Clinical Practice?***

Patients à risque déficit B12

Mécanisme

déficit nutritionnel

sujet agé (20%)

végétarien

alcoolique

Malabsorption

inhibiteur H2/IPP

anémie pernicieuse

Bypass gastrique

gastrectomie

Infection

vers solitaire

Attention si déficit en MTHFR homozygote = risque de déficit aigu en méthionine et trouble neurologique

N₂O un polluant de l'hôpital
.....avec des risques pour le
personnel???

Country	TWA/ppm	Short-term Peak/ppm
Australia	25	
Austria	100	400 (15 min)
Canada	25 (Ontario) 50 (Quebec) 100 (Alberta)	200 (Alberta)
Denmark	50	

**Exposition au N2O fréquemment autour de 1000 – 2000 ppm
Réduction par les systèmes d'évacuation mais
Et le problème reste entier dans les blocs d'accouchement
Ou dans les services**

The Netherlands	80	
Norway	50	
New Zealand	25	
Spain	50 (daily exposure)	
Sweden	100	500 (15 min)
Switzerland	100	200 (15 min)
South Africa	100	
United States of America	25 (NIOSH) 50 (ACIH, California, Washington)	75 (Washington)

Exposition chronique au N2O en SSPI

N2O	Exposé	non exposé
Durée AG (min)	74 (31)	69 (36)
Exposit°N2O (MAC-h)	0.6 (0.2)	0.0 (0.0)
Durée réveil (min)	48 (14)	55 (21)
Exposit° (ppm)	29 (10)	18
% > 25ppm	53%	12%

Exposition chronique au N2O et fertilité

- **Chez le rat : exposition chronique prolongée 19 jours au N2O -**

↙ **fertilité (n° et fce) anomalie squelette -100 ppm**

Viera et coll Anesth Analg 1980

♥ **Exposition taux ajusté de fécondité- femme**

< 5 j/sem 1,01 (0,73 -1,39)

≥ 5 J/sem 0,41 (0,23 - 0, 74)

Rowland et coll, NEJM 1992

Effets sur la grossesse

- The animal data suggest that **doses of 500 ppm** are a **threshold for this toxicity** (rats seem more susceptible to nitrous oxide's inhibitory effect on methionine synthase than humans) *Sanders Anesthesiology 2008*
- 20 dental assistants exposed to **5-9 h of unscavenged nitrous oxide per week**. Interestingly, **no greater risk of spontaneous abortions occurred with unscavenged exposure beyond 10 h** or after occupational exposure in scavenged setting *Rowland Am J Epidemiol 1995*
- *studies confirm the occupational safety of nitrous oxide in the scavenged workplace.* *Sanders Anesthesiology 2008*

Modifications génétiques

- In a study of 50 physicians (25 anesthesiologists and 25 unexposed controls), occupational exposure to sevoflurane (8.9 ± 5.6 ppm) and nitrous oxide (119 ± 39 ppm) was associated with increased levels of sister chromatid exchange.
- Réversibilité de l'effet à 2 mois
Eroglu Anesth Analg 2006

Modifications du génome

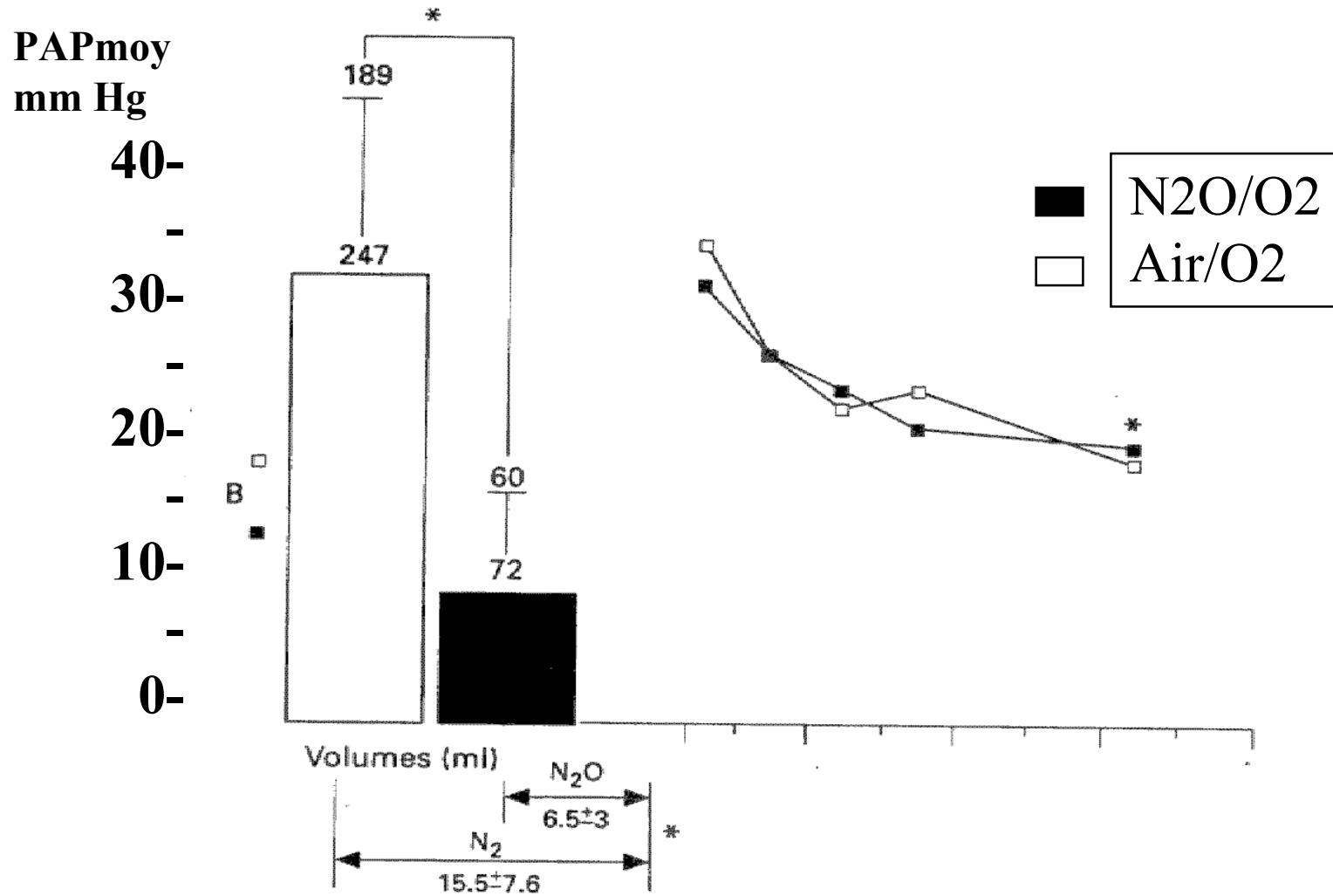
“Sister Chromatid Exchanges”

	Anesthésistes (n = 25)	Controles (n = 25)
Sample 1	11.9 (4.4)*	4.2 (1.1)
Sample 2	4.8 (1.8)	4.3 (1.1)

Réversibilité à 2 mois

Eroglu Anesth Analg 2006

**Toxicité pour la couche d'Ozone et
l'effet de serre ⇒ 10%**



A vérifier++++++

Niarwaya et coll BJA 1996

N₂O utilisé à des fins « «
récréatives » » »

**Récréative ou dans le cadre d'une
toxicomanie? ⇒**

**Problème de stockage des bouteilles de
kalinox**

N₂O un gaz qui fait rire

Oui mais un peu jaune quand on vomit à cause de lui!

NVPO et éviction N2O

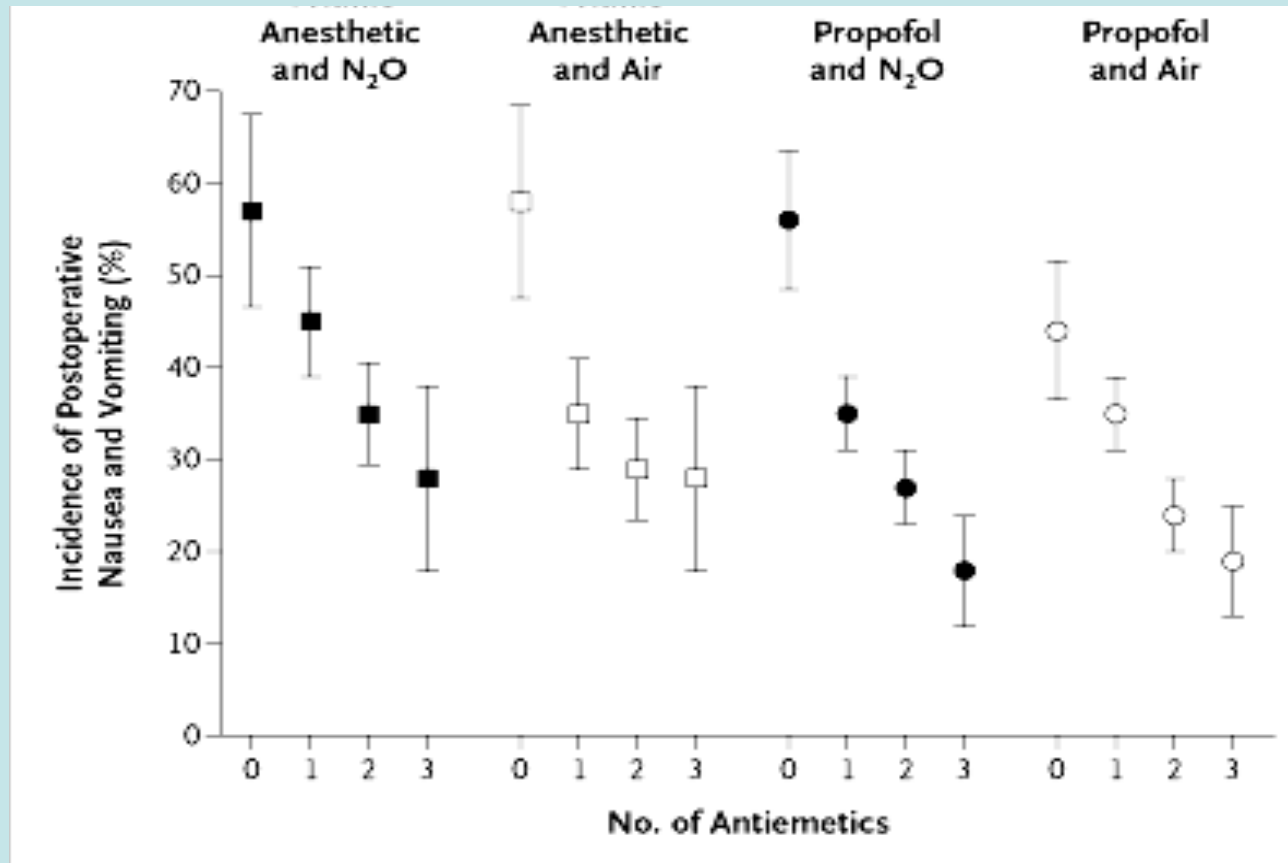
	Réduction risque	NNT
risque faible	27%	57,8 (21-Inf)
risque élevé	60%	4,8 (3,6-7,3)

Tramer BJA 1996

	Odds ratio	Réduc risque
Femme	0,43	46%*
Chir abdo	0,56	36% (NS)
Chir abdo	0,53	35% (NS)

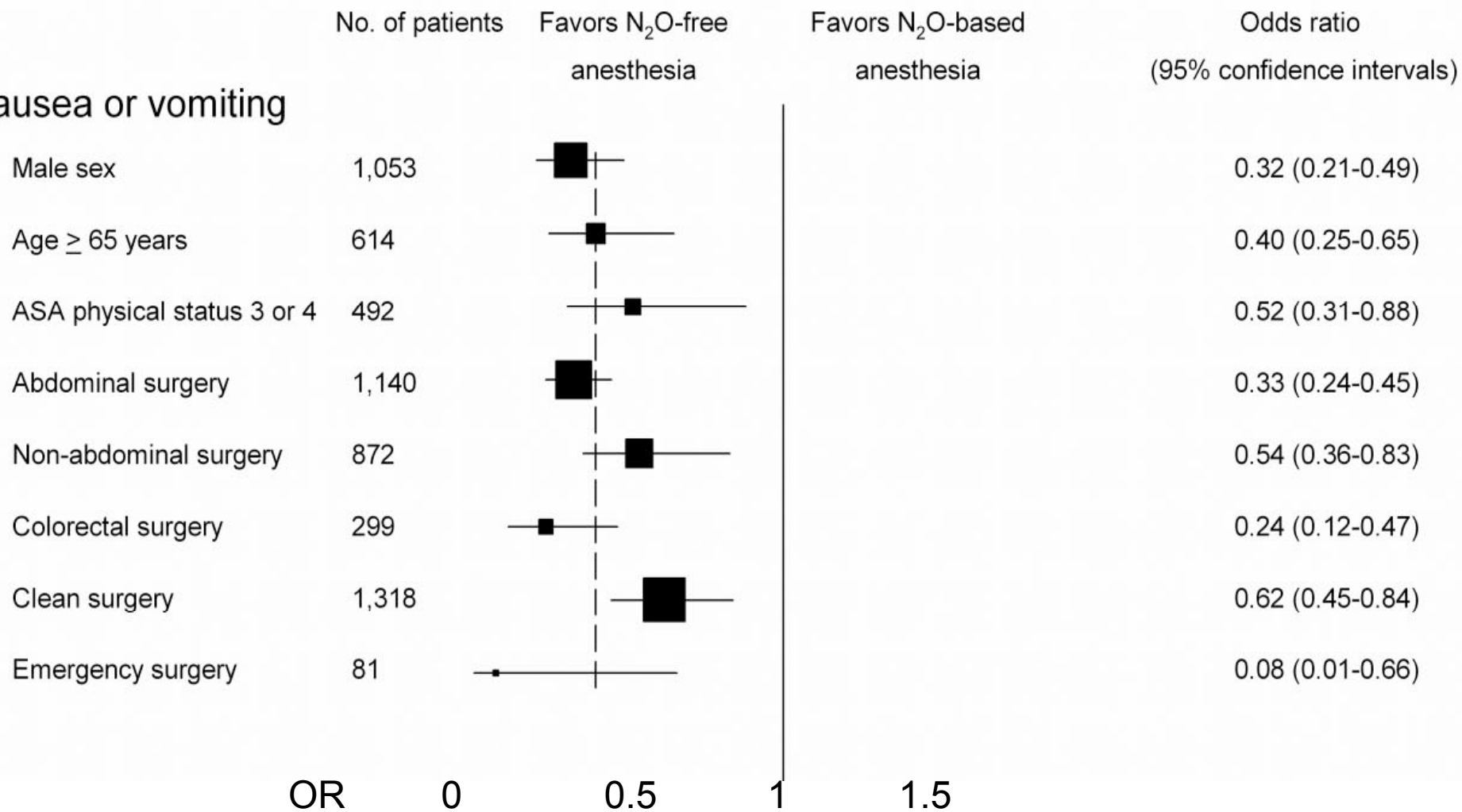
Divatia Anesthesiology 1996

Halogénés/N₂O vs Propofol : risque de NVPO?



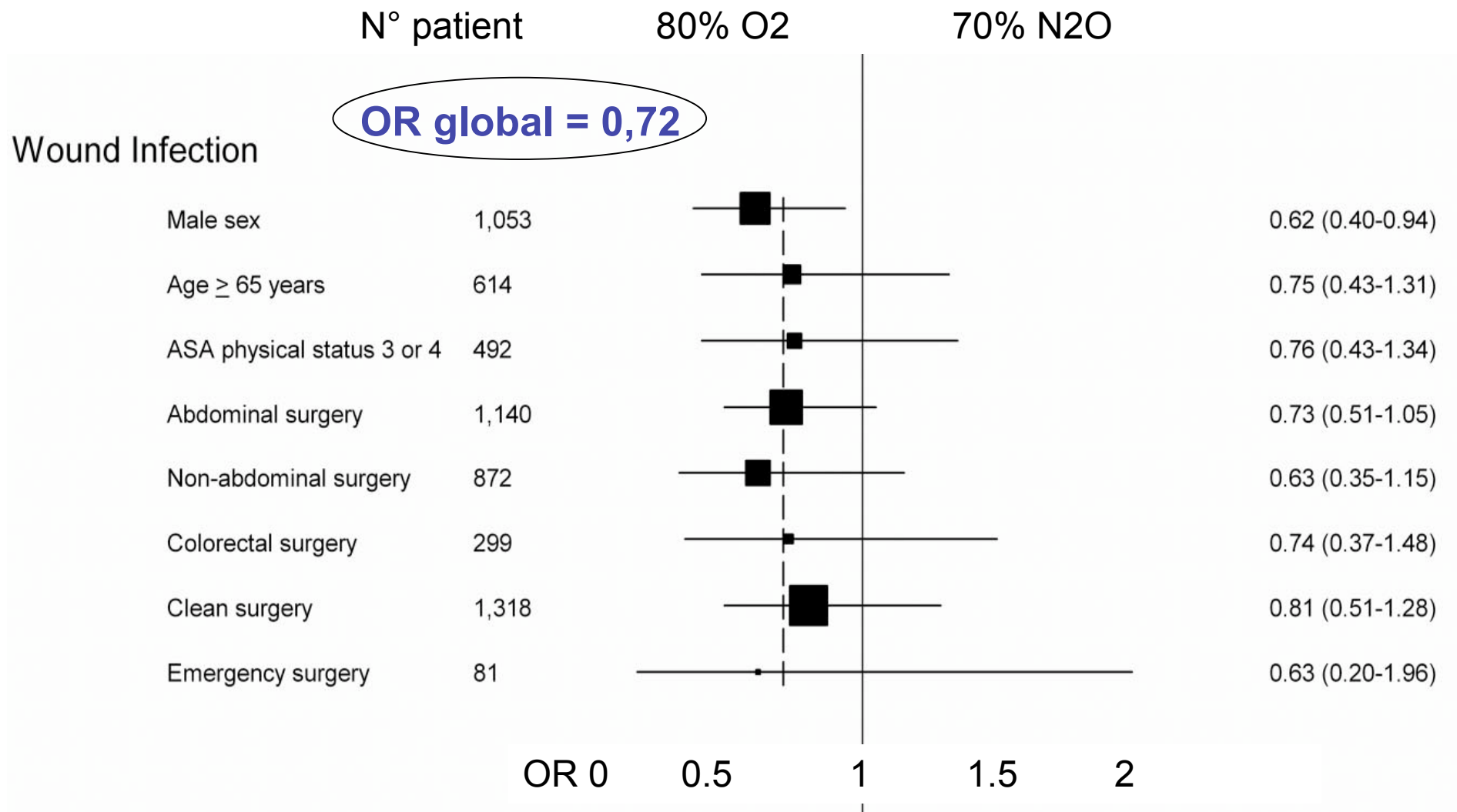
Apfel NEJM 2004

Severe nausea or vomiting

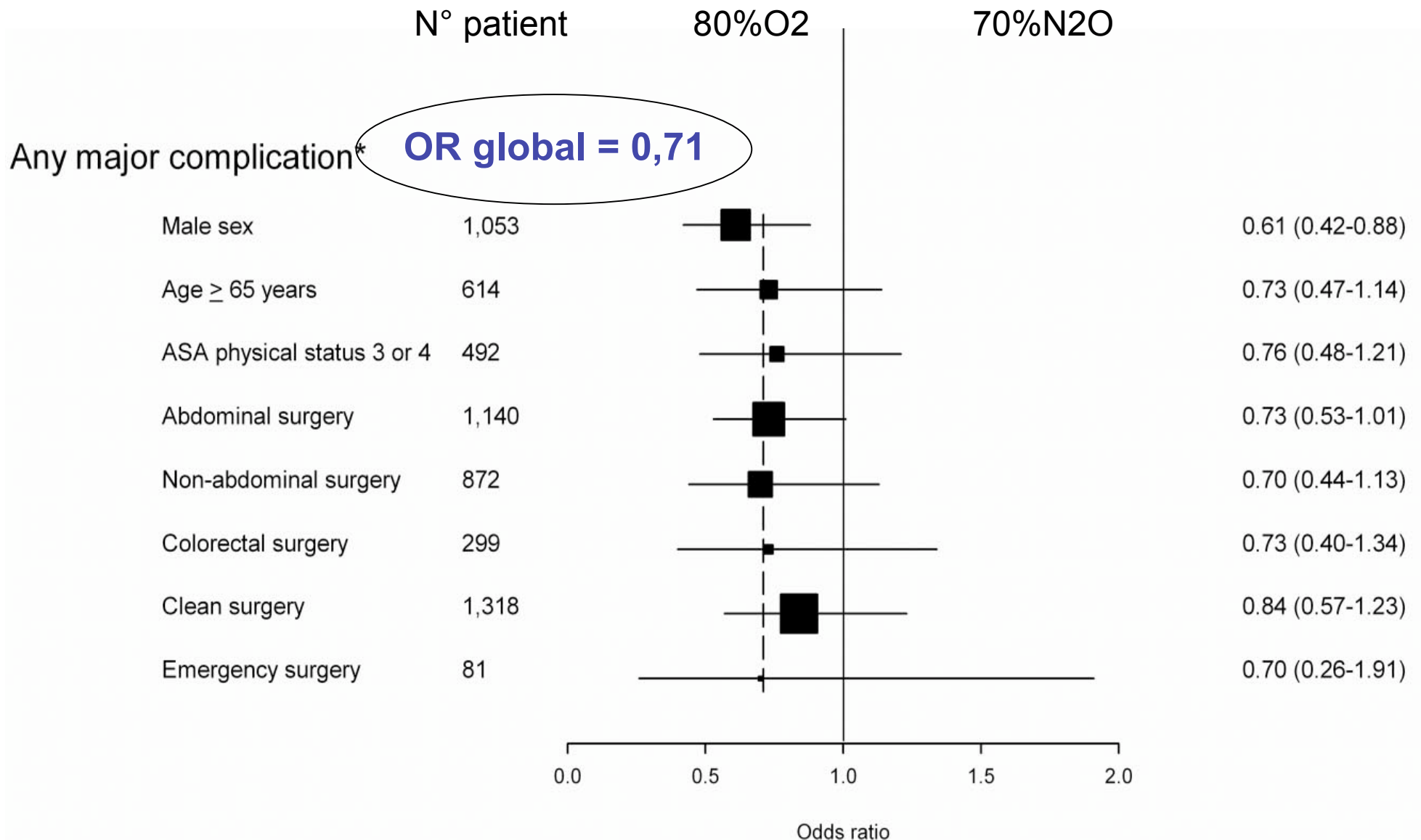


N₂O un gaz associé à un taux de complication postop + élevée

C'est probable



Myles Anesthesiology 2007



Complication majeure = infection, pneumonie, pneumothorax, IDM, AVC, EP, éveil perop, décès

Myles Anesthesiology 2007

« there are currently no clinical data to suggest that nitrous oxide anesthesia is a significant risk factor for the development of POCD »

Sanders Anesthesiology 2008

**Relation entre hyperhomocystéinémie induite
par le N₂O et les complications cardiaque
postopératoirenon prouvée**

⇒ ENIGMA II

Autres effets....

- Élévation de la PIC
- Pneumothorax,
- Taille des Embols gazeux
- Hyperpression de l'oreille moyenne

N₂O un gaz qui fait faire des
économies

Oui mais minimales
Et en plus il coûte cher!

N2O et coût de l'anesthésie

- **Coût N2O = 1,78 euros/100L**
- **Desflurane = 1,96 F 0,33 euroF/ml Isoflurane = 1F
= 0,18 euro/ml Sévoflurane = 4,4 F 0,5 euro /ml**

- **Anesthésie 100 min - O2/N2O = 50/50, DGF = 1 L/min**
- **Consommation N2O = 50L - 5,5 FF**

- **Isoflurane avec N2O= 11ml -5,5 F coût total = 11 FF**
- **sans N2O = 22 ml soit 22 F coût total = 22 FF
(+33%)**
- **si Isoflurane = 0,5 F /ml coût avec = sans N2O**

N2O et coût de l'anesthésie

- N2O = 1,78 euros/100L Desflurane = 0,33 euro/ml
 - Isoflurane = 0,18 euro/ml Sévoflurane = 0,5 euro /ml
-

- Anesthésie 100 min - O2/N2O = 50/50, DGF = 1 L/min
 - Consommation N2O = 50L = 0,85 E
 - Isoflurane avec N2O = 11ml = 1,98 E
-

- coût total Iso + N2O = 1,98 + 0,85 E = 2,83 E
- sans N2O = 22 ml soit 3,96 E
- si Isoflurane = 0,08 E /ml coût avec = sans N2O