# Propriétés pharmacologiques

## Pharmacodynamie – pharmacocinétique

La cinétique du N2O détermine trois de ses caractéristiques majeures :

1. la vitesse d'induction, c'est-à-dire la possibilité d'induire l'anesthésie au masque ;
2. sa diffusion dans les cavités closes ;
3. la vitesse du réveil, c'est-à-dire la possibilité de l'utiliser chez le patient ambulatoire

**L’absorption** se fait très rapidement par voie pulmonaire (gaz inhalé).

La concentration alvéolaire du N2O approche la concentration inhalée en quelques minutes car grande diffusibilité et faible solubilité.

La **distribution** se fait ensuite uniquement sous forme dissoute dans le sang (absence de combinaison sur l’hémoglobine) vers les tissus richement vascularisés, surtout cerveau.

Pas de **métabolisme**, élimination pulmonaire.

Gaz incolore, inodore, avec discrète saveur sucrée et qui est dépresseur du système nerveux central avec un effet dose-dépendant.

Effet anesthésique à CAM =104 %.

Ne peut être utilisé sans oxygène pour une AG.

Le 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.

## Effet deuxième gaz.

* Si association avec d’autres agents volatils (halogénés notamment) Il s’agit des modifications de composition d’un mélange gazeux au sein de l’alvéole pulmonaire.
* 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.
* La concentration de cet halogéné est alors augmenté, ce qui permettrait d’accélérer la vitesse d’induction.
* Ceci est vrai même à bas débit de gaz frais.
* À 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 d’adjonction alvéolaire et/ou en l’absence d’oxygène au mélange de gaz inspiré.
* Ce phénomène d’hypoxémie de diffusion est à l’origine d’une morbidité anesthésique non négligeable par le passé mais encore rencontrée de nos jours.

## Propriétés anesthésiques

* Faible pouvoir anesthésique => adjuvant des anesthésiques, (inhalé +++).
* Épargne ≈ 30 % les halogénés
* Épargne ≈ 25 % propofol

=> *Économie de 20 % du coût pharmacologique de l’anesthésie.*

* Trois cibles du protoxyde d’azote ont été récemment suggérées.
1. Facilitation de la neurotransmission GABAergique inhibitrice par une action directe du protoxyde d’azote sur la sous-unité alpha des récepteurs aux benzodiazépines (canal ionique à 5 sous-unités ligand-dépendant).
2. Hyperpolarisation du neurone par de la conductance potassique après activation des K+
3. Action sur les récepteur NMDA (inhibition par le N2O) = inhibition des courants transmembranaires.

**

Trois cibles du protoxyde d’azote ont été récemment suggérées.

## Propriétés analgésiques

Effet analgésique est dose-dépendant et apparaît à partir d’une concentration inspirée de 10 %.

Au-delà de 40 %, l’action hypnotique du gaz prédomine

L’équivalence analgésique [N2O] à 20% = 15 mg morphine en S/C.

Tolérance rapide aux effets analgésiques :

* Effet maximal après 20-30 mn
* Disparait après 150 minutes d’exposition.

Ces phénomènes analgésiques sont liés à une action **spinale** **et/ou supraspinale** avec intervention probable des voies opioïdes (réversibilité de l’analgésie après administration de naloxone)



## Effets secondaires indésirables

### Nausées - Vomissements postopératoires

* l’augmentation de l’incidence des NVPO (chirurgie gynécologique +++) ,
* Relation entre l’augmentation des pressions dans l’oreille moyenne et l’incidence des NVPO.
* Traitement préventif visant à limiter les NVPO pourrait éviter cet effet indésirable
* les NVPO ne semblent pas être un argument majeur motivant le retrait du N2O,

### Diffusion au sein des cavités closes

* N2O hautement diffusible = coefficient de partage sang-gaz à 0,46 est un (30 > N2).
* => augmentation du volume de cavités expansibles (tube digestif, etc.) dès 30 minutes augmentation des pressions dans les cavités aériques non expansibles (**sinus, oreille moyenne**).
* Utilisation de sondes d’intubation avec des ballonnets « hauts volumes-basse pression » et monitorage de la pression du ballonnet.

### Hémodynamiques

Aucun effet Notable

* Précaution envers les patients à risque de déficit en vitamine B12 comme en cobalamine ou ceux présentant un déficit en 5-méthyltétrahydrofolate (état procoagulant par l’hyperhomocystéinémie consécutive à l’inhibition de la méthionine-synthétase *probable*).
* Effets secondaires indésirables

### Hypoxémie de diffusion

* À l’arrêt du N2O, le transfert très rapide vers les alvéoles modifie la pression PaO2 = hypoxémie transitoire => FiO2 = 100 %.

### Circulation cérébrale

* Administré à [50 %] + FiO2 à 30 % et en normocapnie, le protoxyde d’azote induit une augmentation du débit sanguin cérébral, du métabolisme cérébral et de la pression intracrânienne.

**Déconseillé chez malade à risque (compliance réduite).**

# Précautions d’emploi

* C’est un comburant, c’est-à-dire qu’il se décompose en azote et oxygène si la température excède 450 °C.

=> 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

# Toxicité et pollution

## Toxicité neurologique

* Les altérations observées sur les gaines de myéline surviennent pour des administrations d’N2O au long cours provoquant une **polyneuropathie sensitivomotrice avec atteinte des cordons postérieurs et latéraux de la moelle par démyélinisation des fibres longues**.
* Risque accru d’atteinte neurologique démyélinisante après exposition répétée et chronique (toxicomanie) mais aussi en cas d’exposition unique au N2O chez les patients porteurs d’un **déficit ou d’une carence sévère en vitamine B12**.
* L’existence d’un tableau neurologique compatible avec une atteinte des fibres myéliniques (troubles moteurs à type de parésies, troubles de la sensibilité, etc.) chez des sujets ayant été soumis à une administration de N2O unique prolongée ou répétée => possibilité d’une atteinte toxique potentiellement réversible et doit faire pratiquer un dosage de vitamine B12 ou d’homocystéine.
* De la même façon, en préventif, 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, etc**.).

## Toxicité hématologique

* Le retentissement le plus précoce de l’altération de la méthylation de l’ADN soumis à une exposition de protoxyde d’azote a lieu au niveau de cellules à renouvellement rapide : les cellules hématopoïétiques sous la forme d’une **anémie mégaloblastique** identique aux déficits chroniques en vitamine B12 (après 12 heures d’anesthésie).
* Éviter l’administration répéter de protoxyde d’azote à intervalles rapprochés (intervalle inférieur à 1 semaine) qui ne permettraient pas à la moelle de se régénérer.

## Infertilité et tératogenèse

* les effets foetotoxiques du N2O restent plutôt théoriques et nécessitent des investigations complémentaires difficiles à réaliser en l’absence de groupe contrôle aisé à constituer.
* Les seuls effets décrits dans une étude analysant des grossesses depuis leur deuxième trimestre sont une association significative de l’usage du N2O à des naissances plus précoces et une tendance à de plus petits poids de naissance.

# Contre-indications

Le N2O **est contre-indiqué** pour les interventions suivantes

1. chirurgie des voies aériennes au laser ou au bistouri électrique (le N2O est un comburant) ;
2. neurochirurgie en position assise (emboles gazeux) ;
3. chirurgie de l'oreille moyenne ;
4. transplantation hépatique et chirurgie cardiaque avec CEC du fait des emboles gazeux ;
5. interventions avec administration de nitroprussiate de soude (la cobalamine inactive l'ion cyanure) ;
6. interventions dépassant 24 heures ;
7. interventions itératives, répétées à des intervalles inférieurs à une semaine.

L'usage du N2O **n'est pas recommandé** chez les patients suivants :

1. patients avec compliance intracrânienne diminuée ;
2. patients admis pour traumatisme du thorax et à risque de pneumothorax ;
3. patients avec une insuffisance ventriculaire gauche, par contre, une insuffisance coronarienne n'est pas une contre-indication ;
4. patients avec des antécédents de maladie de l'oreille moyenne (perforation du tympan), ou dont un sinus ne communique plus avec les voies aériennes ;
5. patients avec des antécédents de nausées et vomissements postopératoires sévères ;
6. patients âgés, avec un abdomen distendu et une occlusion devant subir une intervention prolongée ;
7. patients déficitaires en vitamine B12 ou avec un syndrome neuro-anémique lié à ce déficit ;
8. patients en état de défaillance multiviscérale, avec une infection sévère, devant subir une reprise chirurgicale pour déhiscence de suture