



Open Archive TOULOUSE Archive Ouverte (OATAO)

OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible.

This is an author-deposited version published in : [http://oatao.univ-toulouse.fr/Eprints ID : 4185](http://oatao.univ-toulouse.fr/Eprints/ID%3A4185)

To cite this version :

JAYER, Romain. *Intérêt d'un mélange équimolaire protoxyde d'azote/oxygène chez les carnivores domestiques : synthèse clinique* . Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Toulouse 3, 2010, 80 p.

Any correspondance concerning this service should be sent to the repository administrator: staff-oatao@inp-toulouse.fr.

INTERÊT D'UN MELANGE EQUIMOLAIRE PROTOXYDE D'AZOTE / OXYGENE CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES *SYNTHESE CLINIQUE*

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ÉTAT

*présentée et soutenue publiquement en 2010
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

Romain JAYER
né le 01/09/1984, à Hyères

Directeur de thèse : **M. le Professeur Patrick VERWAERDE**

JURY

PRESIDENT :
M. C. VIRENQUE

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEUR :
M. P. VERWAERDE
M. G. MOGICATI

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

INTERÊT D'UN MELANGE EQUIMOLAIRE PROTOXYDE D'AZOTE / OXYGENE CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES *SYNTHESE CLINIQUE*

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement en 2006
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

Romain JAYER
né le 01/09/1984, à Hyères

Directeur de thèse : **M. le Professeur Patrick VERWAERDE**

JURY

PRESIDENT :
M. Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEUR :
M. VERWAERDE Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
M. Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

MEMBRE(S) INVITES(S) : Docteur en Médecine

**Ministère de l'Agriculture et de la Pêche
ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE**

Directeur : M. A. MILON

Directeurs honoraires : M. G. VAN HAVERBEKE.
M. P. DESNOYERS

Professeurs honoraires :

M. L. FALIU	M. J. CHANTAL	M. BODIN ROZAT DE MENDRES NEGRE
M. C. LABIE	M. JF. GUELFY	
M. C. PAVAU	M. EECKHOUTTE	
M. F. LESCURE	M. D.GRIESS	
M. A. RICO	M. CABANIE	
M. A. CAZIEUX	M. DARRE	
Mme V. BURGAT	M. HENROTEAUX	

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. **BRAUN Jean-Pierre**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
M. **DORCHIES Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
M. **EUZEBY Jean**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
M. **FRANC Michel**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*
M. **TOUTAIN Pierre-Louis**, *Physiologie et Thérapeutique*

PROFESSEURS 1° CLASSE

M. **AUTEFAGE André**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **CLAUW Martine**, *Pharmacie-Toxicologie*
M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistique, Modélisation*
M. **CORPET Denis**, *Science de l'Aliment et Technologies dans les Industries agro-alimentaires*
M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie Pathologique*
M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
M. **MARTINEAU Guy**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
M. **REGNIER Alain**, *Physiopathologie oculaire*
M. **SAUTET Jean**, *Anatomie*
M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

PROFESSEURS 2° CLASSE

Mme **BENARD Geneviève**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*
M. **DUCOS Alain**, *Zootchnie*
M. **DUCOS DE LAHITTE Jacques**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
M. **LIGNEREUX Yves**, *Anatomie*
M. **PICAVET Dominique**, *Pathologie infectieuse*
M. **SANS Pierre**, *Productions animales*
Mme **TRUMEL Catherine**, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*

PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*
M **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)

M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
Mme **BENNIS-BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
Mlle **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
Mme **BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
Mlle **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
Mlle **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie*
M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
Mlle **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. **DOSSIN Olivier**, (DISPONIBILITE) *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. **GUERIN Jean-Luc**, *Elevage et Santé avicoles et cunicoles*
M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
Mlle **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique des animaux de rente*
Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des Ruminants*
M. **MAGNE Laurent**, *Urgences soins-intensifs*
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
M **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants.*
Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*
M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*
Mlle **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
Mme **PRIYENKO Nathalie**, *Alimentation*
Mme **TROEGELER-MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*
M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie*
M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*

MAITRES DE CONFERENCES et AGENT CONTRACTUEL

M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
M. **CORRAND Leni**, *Médecine Interne*
Mlle **DEBREUQUE Maud**, *Médecine Interne*
M **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie*
M. **IRUBETAGOYENA Iban**, *Médecine*
M. **LE BOEDEC Kevin**, *Médecine Interne*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

Mlle **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*
Mlle **PASTOR Mélanie**, *Médecine Interne*
M. **RABOISSON Didier**, *Productions animales*
Mlle **TREVENNEC Karen**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*
M **VERSET Michaël**, *Chirurgie des animaux de compagnie*

Remerciements

A Monsieur le Professeur VIRENQUE,
De la Faculté de Médecine de Toulouse,
Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse,
Hommages respectueux.

A Monsieur le Professeur Patrick VERWAERDE,
De l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Pour nous avoir encadré au cours de cette thèse,
Pour tous ces cours, ces topos de 23h aux urgences,
Pour toute sa pédagogie, merci.
Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur Giovanni MOGICATO,
De l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,
Qui nous a fait l'honneur et le plaisir de participer à notre jury de thèse.
Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance.

A ma Famille,

A ma Mère,
pour avoir toujours été là dans les bons moments comme dans les difficiles.
Pour tout ton soutien, ton amour. Eternelle reconnaissance.
J'espère pouvoir te rendre un jour autant que ce que tu as pu me donner.

A mon Père,
pour m'avoir poussé à faire ce merveilleux métier et m'avoir aidé à y parvenir,
pour m'avoir dit plus que de coutume : « Courage c'est la dernière ligne droite ».

A ma sœur Linsey,
pour son soutien tout au long de ces années.

A ma toute petite nièce Celia,
Qui ne pourra lire cette dédicace que dans quelques années...
Tu grandis tellement vite, petite puce !

A Stéphane et à Jennifer,
Pour m'avoir hébergé à maintes reprises, lors de mes nombreux stages.
Merci pour votre hospitalité et pour votre gentillesse les cousins !

A toute ma famille proche ou éloignée que j'ai été obligé de négliger cette année.

A tous ceux qui sont comme de la famille ...

A Béatrice Renard,
pour m'avoir toujours encouragé, tu as toujours été chère à mon cœur.

A la famille Menechi
Pour leur soutien, leur chaleur, et leur gentillesse.

A tous ceux sans qui...

Au Professeur Eric Viguié,

Pour avoir su me botter les fesses et me motiver lorsqu'il a fallu mettre un point final à ce travail

Au Professeur Isabelle Goy-Thollot

Pour avoir aidé à ce que cette thèse se termine dans les délais.
Merci pour ma formation urgentiste de cette année.
J'étais venu à Lyon pour le SIAMU, croyez moi je n'en suis pas déçu !
Reconnaissance respectueuse.

Au Docteur Géraldine Jourdan,

Pour ses conseils, son encadrement, dans ce qui fut ma première thèse,
Dommage que celle-ci n'ait pu voir le jour. Regrets pour les bouledogues !
Sincères remerciements.

A l'Equipe d'Air Liquide,

Pour avoir contribué grandement à l'élaboration de cette thèse.
Désolé si les résultats s'avèrent peu concluants.

Au Docteur Thierry Poitte,

Pour ses photos, son étude préliminaire.

A mes Amis,

A Angélique,
pour avoir supporté mon mauvais caractère lorsque mes thèses ne tournaient pas rond,
pour tous ces merveilleux moments partagés, tu garde une très grande place dans mon cœur.

A Peps, Ariane, et Alexane,
Pour votre solidarité,
parce qu'une bonne thèse, c'est une thèse finie quelques jours seulement avant la date limite,
merci de m'avoir fait me sentir moins seul lorsque le stress de l'échéance se faisait sentir.

A mes trois cointernes qui m'ont supporté toute cette année,
Parce qu'elles sont belles, parce qu'elles sont drôles, parce qu'elles ont un sacré caractère !
Vous rencontrer a été la meilleure chose de cette année, merci pour votre amitié.

A Isabelle pour son interprétation unique de « parle à ma main »,
A Ariane pour sa pétillance et sa bonne humeur contagieuse,
A Sophie, pour ses danses scandaleuses et sa spontanéité impulsive.
Pour tous ces bons moments partagés, je ne vous oublierai jamais...

A la « Dream Team », trinôme de choc de T1pro !
A Canari, ami de longue date, pour ta bonne humeur, ton humour, et tes bonnes idées !
A Nathou, pour nos débuts en chirurgie... un peu chaotiques...
A cet ovaire.....qu'on était sûr d'avoir enlevé...

A Iban
Pour m'avoir donné la passion de la chirurgie.
Tu es le chirurgien que je veux devenir.
Pour tous tes précieux conseils et pour ton amitié.

A Anne Claire,
Pour ces moments partagés qui ont marqué ma mémoire,
Pour m'avoir fait grandir...

A toute l'équipe des F.....,
Pour tous ces souvenirs et ces bons moments passés en votre compagnie.
A Cassou, pour ton amitié si spéciale à mes yeux, et pour ces longues discussions.
A Pépé, parce qu'un SAF peut en cacher un autre, pas vrai ?
A Shyk, pour ton amitié ; pour cette colloque et ces bons délires ; pour ta cuisine si...aveyronnaise !
A Béa pour m'avoir accompagné dans les moments les plus décadents, et jusqu'en réverse clandé !
A Amandine P, pour cette prestation inégalée de Géraldine, je ne te verrai jamais plus pareil !
A Marion, pour avoir su faire couiner le canard plus fort que toutes les autres !

A Yold-Lin
Pour avoir été mon meilleur pote et confident de cette année
Pardon de t'avoir abandonné dans le partage des groupes
Fasse que la distance ne nous éloigne pas...

Au groupe des 11,
Pour nous avoir un peu recueilli moi et Isa cette année.

A tous mes amis de l'ENVT, de l'ENVL,
A tous mes amis d'enfance que j'ai vu bien trop peu à mon gout ces huit dernières années.

**INTERÊT D'UN MELANGE EQUIMOLAIRE
PROTOXYDE D'AZOTE / OXYGENE
CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES
*SYNTHESE CLINIQUE***

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION GENERALE	23
1 - SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LE PROTOXYDE D'AZOTE.....	25
1.1- Introduction : Un anesthésique de longue date.....	25
1.2- Nature et propriétés du protoxyde d'azote.....	25
1.2.1- Nomenclature et formule chimique.....	25
1.2.2- Propriétés physicochimiques.....	26
1.2.3- Coefficient de solubilité.....	26
1.2.4- Inflammabilité.....	26
1.2.5- Conditionnement et Conservation	27
1.3- Utilisation industrielle et médicale du protoxyde d'azote.....	28
1.3.1- Synthèse industrielle.....	28
1.3.2- Usage non médical.....	28
1.3.2.1- Usage industriel comme gaz propulseur (E942).....	28
1.3.2.2- Usage détourné récréatif	28
1.3.2.3- Usage dans les moteurs à combustion interne.....	29
1.3.3- Propriétés pharmacologiques justifiant son usage médical.....	30
1.3.3.1- Pharmacocinétique / Prédicibilité (effet « On/Off »).....	30
1.3.3.2- Pharmacodynamie / Effet narcotique « épargneur d'anesthésie ».....	30
1.3.3.3- Pharmacodynamie / Effet analgésique.....	31

1.3.4-	
Coût.....	31
1.4- Physiologie du protoxyde d'azote / Mécanisme analgésique	32
1.4.1 – Prérequis : Physiologie de la douleur.....	32
1.4.1.1 – Définition de la douleur.....	32
1.4.1.2 – Nocicepteurs.....	32
1.4.1.3 – Transduction locale du message douloureux.....	34
1.4.1.4 – Libération locale de médiateurs de la douleur (cascade d'activation)..	34
1.4.1.5 – Transmission médullaire du message douloureux.....	35
1.4.1.6 – Modulation du potentiel d'action douloureux.....	36
1.4.1.7 – Applications médicales dans le traitement de la douleur.....	37
1.4.1.8 – Mécanisme de l'hyperalgie.....	38
1.4.2 – Principes et mécanismes analgésiques du protoxyde d'azote.....	40
1.4.2.1 – Mise en évidence des cibles moléculaires du protoxyde d'azote.....	40
1.4.2.2 – Tolérance aux effets analgésiques.....	40
1.4.2.3 – Hyperalgésie induite et allodynie.....	42

2- UTILISATIONS ACTUELLES DES EFFETS ANALGESIQUES DU PROTOXYDE D'AZOTE

2.1- Effets indésirables du gaz.....	45
2.1.1- Effets cardiaques et effets hémodynamiques.....	45
2.1.2- Effet hypoxique.....	45
2.1.3- Diffusion au sein des cavités closes.....	46
2.1.4- Effets hématologiques / Carence en vitamine B12.....	47
2.1.5- Troubles neurologiques.....	48
2.1.6- Effet dysphorique.....	49
2.1.7- Avortements, tératogénicité, infertilité.....	49
2.1.8- Effet émétisant.....	49
2.1.9- Pollution atmosphérique et exposition du personnel hospitalier.....	50
2.2- Utilisation actuelle du protoxyde d'azote en médecine humaine.....	50
2.2.1 – Présentation du MEOPA (Mélange Equimolaire Oxygène/Protoxyde d'Azote).....	50
2.2.1.1 - Fiche technique (cf. Annexe 1).....	50
2.2.1.2 - Matériel et accessoires.....	50
2.2.1.3 - Raccord système/ patient.....	51
2.2.2 – Indications en médecine humaine.....	53
2.2.2.1 - Utilisation en tant qu'agent analgésique.....	53
2.2.2.2 - Utilisation en tant qu'agent anesthésique adjuvant.....	54
2.2.3 – Contre-indications.....	54
2.2.3.1 - Contre-indications absolues.....	54
2.2.3.2 - Contre-indications relatives.....	55
2.2.3.3 - Effets indésirables observables en pratique.....	55

2.2.3.4 - Interactions avec d'autres médicaments.....	55
2.2.4 - Conditions et réalisation de l'inhalation.....	56
2.2.4.1- Modalités pratiques d'utilisation.....	56
2.2.4.2- Surveillance au cours de l'inhalation.....	56
2.2.5 - Limites de la technique.....	57
2.3- Utilisation du protoxyde d'azote en médecine vétérinaire.....	57
2.3.1 - Moyens d'administration du MEOPA en médecine vétérinaire.....	57
2.3.2 - Adaptation des accessoires «système/patient» à la pratique vétérinaire.....	58
2.3.3 - Indications du MEOPA en médecine vétérinaire.....	59
2.3.4 - Déroulement des inhalations et effets observés par le docteur Thierry Poitte....	60
2.3.5- Une autre évaluation clinique du MEOPA	61
2.3.6- Limites de la méthode issues de ces différentes observations.....	62
CONCLUSION.....	63

ILLUSTRATIONS

LISTE DES FIGURES

Figure 1 - Formule chimique du gaz.....	25
Figure 2 - Inflammabilité du gaz.....	26
Figure 3 - Conditionnement Kalinox® (Air Liquide) du mélange MEOPA.....	27

Figure 4 - Gaz propulseur	28
Figure 5 - Affiches commerciales promouvant le protoxyde d'azote comme agent hilarant	28
Figure 6 - Kits NOS utilisés en course automobile	29
Figure 7 - Schéma de la voie de conduction de la douleur	33
Figure 8 - Notions d'hyperalgésie et d'allodynie	35
Figure 9 - Modulation centrale au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière	36
Figure 10 - Théorie du « Gate Control »	37
Figure 11 - Effet des opiacés dans la balance analgésie/hyperalgésie	39
Figure 12 - Action du protoxyde d'azote sur la libération des neuromédiateurs	41
Figure 13 - Mécanisme de l'interaction du N ₂ O avec la vitamine B12	48
Figure 14 - Bouteille avec manodétendeur intégré et prise de détrompage spécifique à quatre crans du protoxyde d'azote	52
Figure 15 - Dispositif d'inhalation avec ballon, valve anti-retour, filtre antibactérien et masque facial	52
Figure 16 - Circuit volatil avec valve à la demande	52
Figure 17 - Indications d'utilisation en médecine humaine et en dentisterie	53
Figure 18 - Système d'inhalation utilisé en médecine vétérinaire	57
Figure 19 - Adaptation du matériel inhalatoire à la pratique vétérinaire	58
Figure 20 - Chimiothérapie d'un lymphome médiastinal sur un chat agressif de 18 mois	59
Figure 21 - Retrait d'une large masse cutanée sur un chien de 15 ans	59
Figure 22 - Déroulement des inhalations en fonctions des différents types de circuit	60
Figure 23 - Séquence expérimentale d'évaluation de l'effet analgésique du N ₂ O	61

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 - Comparaison des propriétés physicochimiques du N ₂ O et de l'O ₂	26
Tableau 2 - Proportion d'utilisation du protoxyde d'azote à l'échelle mondiale	28
Tableau 3 - Présentation commerciale du gaz.....	51

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 - Fiche technique du protoxyde d'azote.....	67
---	----

INTRODUCTION GENERALE

La profession vétérinaire à l'instar de la médecine humaine se voit bien souvent contrainte de réaliser des actes de nature douloureuse à des fins diagnostiques et thérapeutiques. Cependant, la mise en œuvre de ces actes s'avère souvent plus difficile qu'en médecine humaine en raison d'une acceptation de la contrainte douloureuse toujours plus faible chez les animaux qui ne sont pas, par nature en état de saisir l'intérêt de ces actes. Aussi, faut-il souvent recourir à des méthodes de contention chimique, moins stressante que la contention manuelle, qui ne seraient jamais envisagés chez l'homme pour des actes simples et rapides. Dans cette optique, le recours à une procédure anesthésique rapide et aisément mise en œuvre apparaît comme indispensable. L'agent idéal pour ces gestes serait un médicament efficace, ayant une latence d'action courte et une durée d'action brève après l'arrêt d'administration, qui soit facilement administrable, ayant peu d'effets indésirables, et n'induisant pas de dépendance.

Le protoxyde d'azote (N_2O) aussi appelé oxyde nitreux, est un gaz anesthésique ancien, connu depuis la fin du XVIII^e siècle. Anesthésique des blocs opératoires et des salles de dentisterie, il est connu chez l'homme pour ses propriétés dysphoriques sous l'appellation de gaz hilarant. Cet agent inhalé a longtemps été utilisé au cours de chirurgies mineures ou pour la réalisation d'actes de courte durée à haut potentiel algique. Cependant, il a été quelque peu délaissé au cours des années 70 à 90, pour d'autres molécules dont la balance bénéfique risque apparaît plus avantageuse. En France, après une utilisation assez marginale, le mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote (MEOPA) connaît actuellement un réel regain d'intérêt dans la prise en charge de la douleur provoquée par les soins notamment infirmiers. Pendant longtemps, l'argument majeur justifiant son utilisation a été l'effet analgésique de cet agent. En effet, son utilisation en tant qu'adjuvant de chirurgies douloureuses a montré un intérêt en termes d'épargne morphinique post opératoire. La concentration alvéolaire minimale (CAM) de cet anesthésique étant très élevée chez le chien plus encore que chez l'homme [1], son effet de narcose reste en pratique négligeable. Cependant, en association avec un agent vrai de la narcose ou de la sédation, il possède la propriété de potentialiser les effets de ces derniers et augmenter ainsi la réduction de vigilance. Le protoxyde d'azote diminue d'environ 30% la CAM de tous les halogénés et de 25% les doses efficaces de propofol [2, 3]).

Administré par inhalation, le protoxyde d'azote permet ainsi l'optimisation de la prise en charge des douleurs iatrogènes d'intensité légère à modérée et de courte durée (15 à 30 minutes). En médecine vétérinaire, il pourrait se révéler comme une alternative pertinente à l'anesthésie générale chez des animaux présentant un risque anesthésique élevé. Toutefois, il semble que son utilisation ne dispenserait pas complètement de l'association avec d'autres molécules analgésiques et/ou sédatives. Son action rapide, sa durée d'action brève après l'arrêt de l'inhalation, sa facilité d'administration et le peu d'effets indésirables en font a priori un agent analgésique de choix chez l'animal.

Aussi, dans une première partie nous décrirons les principales propriétés physico-chimiques et pharmacologiques de ce gaz. Nous y détaillerons notamment, ses effets analgésiques. Dans la deuxième partie de ce travail essentiellement bibliographique, nous détaillerons les utilisations de ce gaz en médecine humaine et préciserons, par la description de quelques tests cliniques succincts réalisés chez le chien, les intérêts et les limites de l'utilisation de ce gaz en

médecine vétérinaire. Ce dernier chapitre, nous permettra en outre de détailler notamment les effets indésirables connus de ce gaz et d'établir la balance bénéfique/risque de son administration chez l'animal afin de définir sa juste place dans la pharmacopée anesthésique vétérinaire.

1 - SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LE PROTOXYDE D'AZOTE

1.1- Introduction : Un anesthésique de longue date

Le protoxyde d'azote (N_2O) voit le jour au 17^{ème} siècle. Il est synthétisé pour la première fois de façon accidentelle par un anglais nommé Mayo puis purifié en 1772 par Joseph Priestley. Ses premiers effets sont décrits en 1799 par Humphrey Davy qui se l'administrait à lui-même découvre ses propriétés analgésiantes et dysphoriques. C'est donc pour ses propriétés euphorisantes que le protoxyde d'azote ou « gaz hilarant » est utilisé dès la fin du XVIII^e siècle dans les foires ou les soirées mondaines.

Ses propriétés anesthésiantes sont découvertes en 1844 par un dentiste du nom d'Horace Wells. Cette découverte met ainsi un terme au principal frein du développement de la chirurgie à savoir la douleur. La première introduction du protoxyde d'azote en tant qu'anesthésique dans les actes médico-chirurgicaux est donc réalisée par les dentistes lors de chirurgies à faible potentiel douloureux.

Le N_2O est finalement importé en France en 1867. A cette époque, son utilisation clinique en tant qu'analgésique sous forme pure conduit à de nombreux accidents hypoxiques et s'avère finalement d'une balance bénéfique/risque douteuse. Aussi son développement et son utilisation se voient considérablement freinés en Europe.

En 1939, le N_2O parvient à pénétrer dans les blocs opératoires grâce à Clément qui, suite à la lecture d'une publication, parvient à persuader ses collègues de l'intérêt du protoxyde d'azote en tant qu'adjuvant de l'anesthésie et de l'analgésie. Le principal risque, à savoir, l'asphyxie par manque de dioxygène, mène alors à l'élaboration d'un mélange équimolaire protoxyde d'azote/ dioxygène (MEOPA) mis au point par Tunstalla en 1961.

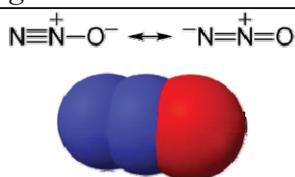
Bien qu'en anesthésie humaine, le protoxyde d'azote a été largement utilisé en tant que gaz vecteur de vapeurs anesthésiques halogénées, en mélange avec l'oxygène, ce n'est qu'à la fin du mois de Novembre 2001, que le mélange équimolaire MEOPA a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France. A partir de cette date et grâce aux développements des techniques de biologie moléculaire, de nombreuses publications ont décrit le mode d'action analgésique du protoxyde d'azote et mis en évidence ses propriétés anti-NMDA et anti-hyperalgésiques.

1.2- Nature et propriétés du protoxyde d'azote

1.2.1- Nomenclature et formule chimique

Le N_2O , aussi appelé oxyde nitreux ou oxyde de diazote, est formé d'une molécule comportant deux atomes d'azote et un atome d'oxygène.

Figure 1 : Formule chimique du gaz



1.2.2- Propriétés physicochimiques

Le N₂O, comme son nom l'indique est le premier des oxydes d'azote. Il se présente sous la forme d'un gaz inodore, incolore, une fois et demi plus dense que l'air. Il est présent à l'état naturel dans l'air à la concentration infinitésimale de 0,5 ppm. Il est formé grâce au métabolisme de bactéries dénitrifiantes qui le produisent au cours de leur cycle biologique, en particulier à partir des nitrates utilisés en agriculture. Dissous dans l'eau, le protoxyde d'azote a un goût légèrement sucré.

Tableau 1 - Comparaison des propriétés physicochimiques du N₂O et de l'O₂

Nom	Poids Moléculaire	Etat	Densité à l'ébullition (g/ml)	à Point d'ébullition à 1 atm (°C)	Densité gazeuse a 20°C (g/l)	Pression vap. à 20°C (bar.g)
Protoxyde d'azote	44.01	Liquide	1.22	-89.5	1.843	50.7
Oxygène	32.0	Gazeux	1.14	-183.0	1.265	n/a

1.2.3- Coefficient de solubilité

A 37°C, le protoxyde d'azote se dissout dans le sang selon un coefficient de solubilité de 0,46 (contre 2,3 pour l'halothane, et 1,43 pour l'isoflurane). Cette propriété permet d'obtenir un équilibre saturant très rapide et une accumulation tissulaire faible. Cependant, dans l'huile à la même température, son coefficient de solubilité de 1,4 apparaît donc très faible en comparaison de celui de l'halothane égal à 224, et à celui de l'isoflurane de 90 [4].

Ces propriétés font du protoxyde d'azote, un agent anesthésique adapté pour des chirurgies rapides qui nécessitent une latence d'apparition de narcose très courte et un réveil rapide. Grâce à cette propriété « on/off », le protoxyde d'azote est considéré aujourd'hui comme un agent anesthésique maniable. Cependant, la mauvaise diffusion transmembranaire qui en découle explique en partie sa faible puissance anesthésique. En pratique, le clinicien limitera donc son utilisation non combinée qu'à des chirurgies mineures et peu algiques.

1.2.4- Inflammabilité

Le DOT américain (Department Of Transportation) classe le N₂O parmi les gaz non-inflammables. Cependant ce gaz entretient la combustion en jouant un rôle de comburant s'il est exposé à une température excédant 450°C. A cette température le N₂O se décompose en diazote et en dioxygène. A des températures supérieures à 650°C (1202°F), le N₂O peut détoner.

La non-inflammabilité du N₂O offre ainsi une grande sécurité dans la pratique chirurgicale et lors du stockage du gaz dans les structures hospitalières. Cependant, ses propriétés particulières amènent à prendre des précautions en cas de chirurgie au laser ou d'utilisation de bistouri électrique à proximité des voies aériennes ou des cavités au sein desquelles le N₂O s'accumule.



Fig. 2 Inflammabilité du gaz

1.2.5- Conditionnement et Conservation

Historiquement, il a été rapidement mis en évidence que le principal risque lié à l'inhalation du protoxyde d'azote réside dans la survenue d'un état 'asphyxique par manque de dioxygène. Aussi, le protoxyde d'azote est actuellement utilisé sous la forme d'un **Mélange Equimolaire Oxygène/ Protoxyde d'Azote (MEOPA)**.

Quatre spécialités sont présentes sur le marché français :

Kalinox® (Air Liquide Santé), Medimix® (AGA), Antasol® (Sol), Oxynox® (Air Product).

Par convention réglementaire les bouteilles de MEOPA sont fabriquées en acier ou en aluminium et sont peintes en blanc associé à des bandes horizontales et verticales bleues.

Figure 3 - Conditionnement Kalinox® (Air Liquide) du mélange MEOPA



Ce mélange reste stable pour des températures supérieures à -5 °C. Lors d'exposition prolongée (supérieure à 15 minutes) à des températures inférieures, le protoxyde d'azote se liquéfie et s'accumule par gravité au fond de la bouteille. Si une telle bouteille n'est pas réchauffée pendant 24 heures, son utilisation entraînera donc une inhalation séparée des deux gaz. Une telle anomalie peut être détectée par une diminution de l'efficacité anesthésique du mélange. Un patient soumis à l'inhalation d'un tel mélange, n'inspirera que de l'oxygène en début d'utilisation, et seulement du protoxyde d'azote en fin d'utilisation. Le risque majeur d'une telle pratique réside donc dans l'apparition d'une hypoxie alvéolaire sévère en fin d'utilisation.

En pratique, le stockage doit se faire à une température comprise entre 0 et 50 °C pour une durée garantie de 24 mois. Un positionnement horizontal de la bouteille est recommandé au minimum 48 heures avant sa première utilisation, pour augmenter la surface de contact entre la phase gazeuse et l'éventuelle phase liquide et ainsi assurer l'homogénéité du mélange. Par la suite, au cours de son utilisation, le positionnement de la bouteille n'est pas important.

Réglementairement, il convient de souligner que suite à de fréquents vols et à des détournements d'usage à des fins toxicomaniaques pour ses propriétés dysphoriques, le mélange MEOPA doit être stocké dans des locaux protégés.

1.3- Utilisation industrielle et médicale du protoxyde d'azote

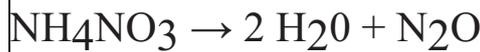
Si la principale utilisation du N₂O est de nature médicale (tableau 2), il n'en reste pas moins que celui-ci possède aussi des applications industrielles et chimiques.

Tableau 2 - Proportion d'utilisation du protoxyde d'azote à l'échelle mondiale

Domaine	Application	Proportion utilisée (% du total)
Médecine/ Dentisterie	Anesthésie	89 - 90%
Industrie électronique	Fabrication des semi-conducteurs	3 - 5 %
	Comburant (utilisé à très haute pureté)	
Chimie Analytique	Spectrométrie d'absorption atomique	3 - 5 %
	Comburant (utilisé avec l'acétylène)	
Courses motorisé	Moteurs à injections (automobile, moto, etc.)	5 -8 %
Industrie alimentaire	Gaz propulseur	

1.3.1- Synthèse industrielle

Le protoxyde d'azote est issu de la déshydratation du nitrate d'ammonium à une température de plus de 210°C.



1.3.2- Usage non médical

1.3.2.1- Usage industriel comme gaz propulseur E942

Le N₂O est utilisé comme gaz propulseur (E942), notamment dans les bonbonnes de crème chantilly ou comme gaz dépoussiérant.

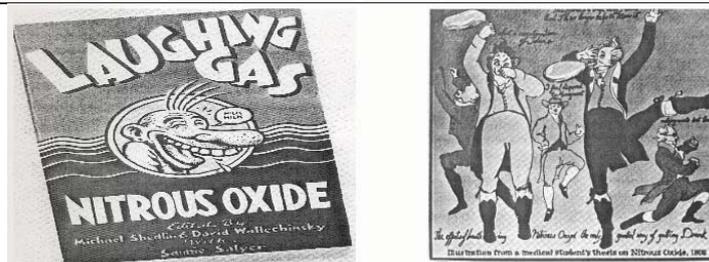


Fig. 4 Gaz propulseur

1.3.2.2- Usage détourné récréatif

Le N₂O peut-être détourné vers un usage récréatif du fait de ses propriétés psychodysléptiques. Dans ce cas il est le plus souvent inhalé au moyen de ballons de baudruche qui permettent d'éviter les gelures pouvant survenir au cours de la vaporisation et de la détente du gaz habituellement maintenu sous forme liquide à haute pression dans des récipients empêchant la détente du gaz (ex: bombe de gaz dépoussiérant).

Figure 5 – Affiches historiques promouvant le protoxyde d'azote comme agent hilarant



1.3.2.3- Usage dans les moteurs à combustion interne

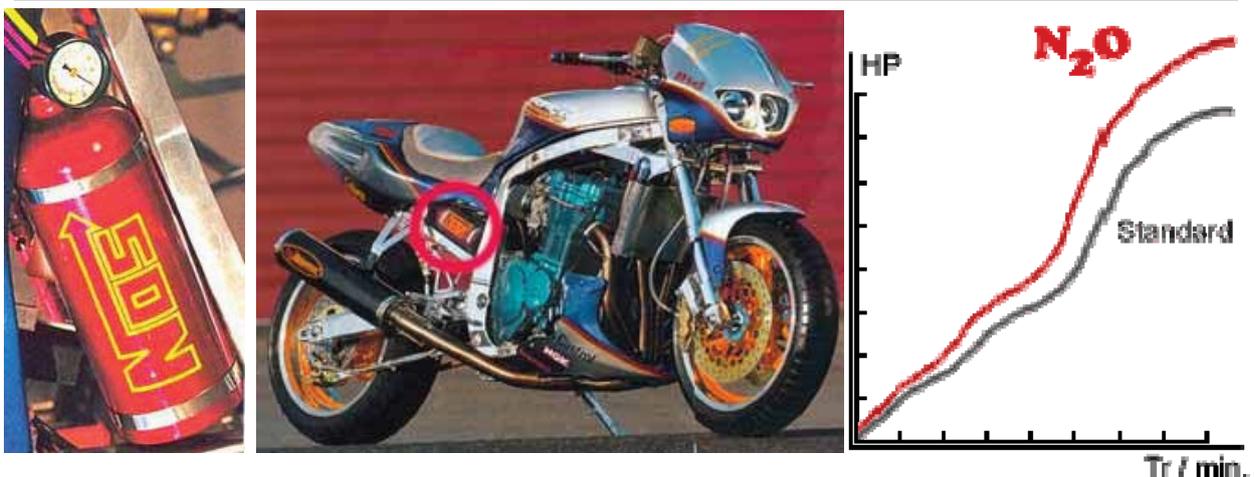
Du fait de sa teneur en oxygène plus élevée que l'air, le protoxyde d'azote est parfois utilisé comme appoint ou en substitution à ce dernier dans les moteurs à combustion interne. Il permet d'augmenter la charge comburant/carburant dans le cylindre, de favoriser la combustion, et ainsi d'augmenter la puissance du moteur (de 30% à 100% environ).

L'injection de protoxyde d'azote a été utilisée durant la Seconde Guerre mondiale dans certains avions de combat allemands (dispositif "GM-1"). Ce système permettait de compenser la diminution du dioxygène de l'air en altitude (utilisé comme comburant des moteurs à pistons). En effet, la raréfaction de l'oxygène en altitude avait comme conséquence de réduire le niveau de performance et de puissance délivrée par le moteur. L'injection de protoxyde d'azote visait alors à pallier le manque de comburant dans le moteur de manière à permettre à celui-ci de fonctionner à haute altitude avec un rendement identique à un fonctionnement à basse ou moyenne altitude. Le pilote disposait ainsi d'une réserve de puissance qu'il pouvait utiliser jusqu'à épuisement de la bonbonne contenant le protoxyde d'azote sous forme liquide, soit une dizaine de minutes.

À l'époque, ces systèmes étaient assez mal maîtrisés et nécessitaient diverses précautions. Un pilote souhaitant utiliser le GM-1 devait le faire à une altitude où l'air était effectivement raréfié (à partir d'environ 6 000 m d'altitude) et devait réduire les gaz avant de les relancer après la mise en route du dispositif, sous peine de casser le moteur ou, pire, de faire exploser l'avion.

Plus tard, et à l'instar des autres procédés de sur-alimentation tels que le compresseur et le turbo, le principe de l'injection de protoxyde d'azote fut repris en compétition automobile en tant qu'accélérateur pour certains véhicules, puis par le particulier puisque l'on trouve sur le marché des kits NOS (*Nitrous Oxide System*) que l'on peut adapter sur à peu près n'importe quelle voiture. Bien que ces kits soient très prisés des amateurs de *tuning* automobile, leur installation sur des véhicules de série reste illégale dans de nombreux pays, comme la France.

Figure 6 – Kits NOS utilisés en course automobile



1.3.3- Propriétés pharmacologiques justifiant son usage médical

Le N₂O est principalement connu dans les blocs opératoires pour ses effets anesthésiques et analgésiques en tant qu'adjuvant. Il exerce un effet analgésique et potentialisateur des agents de la narcose et de la myorésolution. Il est couramment utilisé en médecine humaine :

- En anesthésie, comme composante d'une anesthésie balancée, en association avec des agents injectables (hypnotiques, morphiniques, curares) ou inhalés.
- En médecine d'urgence (réductions de fractures ou luxations), en médecine pédiatrique ou en obstétrique dans les salles d'accouchement, sous forme de mélange équimoléculaire MEOPA afin de réaliser des actes à fort potentiel douloureux mais de courte durée.

L'utilisation du MEOPA à la concentration de 50% ne rentre pas à proprement parler dans le cadre de l'anesthésie générale car cette concentration reste insuffisante pour induire une narcose cliniquement pertinente chez l'homme comme chez l'animal. L'originalité du MEOPA réside dans son action à la fois anxiolytique, euphorisante (« gaz hilarant ») et analgésique. L'état de conscience et les perceptions sensorielles sont en outre souvent un peu modifiés. La rapidité d'action (3 mn) et la réversibilité (moins de 5 mn) représentent l'essentiel de l'intérêt pratique de ce mélange.

1.3.3.1.- Pharmacocinétique / Prédicibilité (effet « On/Off »)

Le N₂O a l'avantage de présenter une pharmacocinétique très rapide [1] :

Celui-ci ne se fixant pas sur l'hémoglobine, est transporté uniquement sous forme dissoute. Avec une hydrosolubilité vingt fois plus importante que celle de l'oxygène, le N₂O franchit rapidement la barrière alvéolocapillaire et diffuse dans l'ensemble des secteurs liquidiens de l'organisme. Sa liposolubilité trente fois supérieure à celle de l'azote lui confère une certaine diffusion tissulaire. Pénétrant plus rapidement que l'azote ne sort, il aura tendance à s'accumuler dans l'organisme dans les régions aériques aux parois extensibles (cavités aériennes closes, intestin, vessie, pneumothorax ou pneumopéritoine pathologiques ou iatrogènes) ou dans les cavités rigides (boîte crânienne, sinus non perméables, oreille moyenne). Cette diffusion cavitaire est fréquemment à l'origine des principales contre-indications de l'usage du protoxyde d'azote.

Non métabolisé par l'organisme, le N₂O est éliminé au niveau pulmonaire. La fin des effets analgésiques survient en deux à trois minutes après l'arrêt de l'inhalation.

Ces différentes propriétés pharmacocinétiques (prédicibilité et réversibilité) confèrent au gaz ses propriétés On/Off avantageuses pour la réalisation de gestes thérapeutiques ou diagnostiques de courte durée et nécessitant une induction et un réveil rapide [5].

1.3.3.2- Pharmacodynamie / Effet de narcose, « épargneur d'anesthésie »

Du fait de la faible liposolubilité du gaz, l'effet anesthésique et plus précisément de narcose du N₂O reste mineur et inexploitable en tant que seul agent anesthésique (non combiné).

En médecine humaine, selon des études récentes, la concentration alvéolaire minimale du protoxyde d'azote (CAM), c'est-à-dire la concentration minimale de vapeurs dans les alvéoles pulmonaires pour laquelle 50% des sujets conservent leur immobilité suite à une stimulation douloureuse supramaximale, serait égale à 104 % sous une pression de 1 atm [1]. Il semblerait que chez le chien, celle-ci bien que n'ayant pas été évaluée précisément soit nettement

supérieure (environ 297%) à celle de l'homme. L'utilisation médicale du MEOPA ne permettant pas d'atteindre sans risque une telle concentration, le stade 2 de la profondeur anesthésique selon Guedel est donc rarement atteint chez l'homme [6] comme chez l'animal.

Même si ces effets sont insuffisants, l'étage cortical est cependant rapidement inhibé (30 à 50 secondes). Les effets observés chez l'homme sont une diminution de toutes les perceptions (sensibilité tactile, température, douleur, champ de vision, audition, olfaction), une anxiolyse ainsi qu'une myorelaxation centrale légère. L'étage sous-cortical reste inaltéré, avec en particulier une conservation du réflexe de toux et du réflexe laryngé [7]. Ainsi, le N₂O, malgré ses faibles effets admet une utilisation intéressante en termes d'épargne anesthésique lorsqu'il est associé à d'autres agents de la narcose.

Utilisé en tant qu'adjuvant de l'anesthésie, il permet de réduire d'environ 30 % la CAM de tous les halogénés. Une étude récente rapporte une réduction de 50 à 70 % de la consommation de sévoflurane au cours de chirurgie abdominale réalisée chez l'homme [2]. De même, une inhalation de 70 % de protoxyde d'azote réduit les besoins de propofol d'environ 25 % [3]. Son utilisation, comme agent adjuvant d'une anesthésie générale réalisée pour une chirurgie à fort potentiel douloureux, s'est aussi montré pertinente en termes d'épargne morphinique postopératoire.

1.3.3. 3- Pharmacodynamie / Effet analgésique

Les effets analgésiques du N₂O s'avèrent en pratique plus pertinents et justifient assez largement ses indications en médecine humaine. L'analgésie est dose-dépendante avec un pic d'effet observé après seulement trois à cinq minutes d'inhalation.

Selon des études récentes, lors de chirurgie à fort potentiel douloureux, une concentration inspirée de 25% serait donnée comme équivalente en humaine à une dose de 15 mg de morphine postopératoire par voie intramusculaire [8].

Il a été montré en médecine humaine qu'en termes d'analgésie, le MEOPA est efficace dans environ 75 à 80 % des situations lorsque l'indication est bien établie. Globalement, le niveau d'analgésie obtenu avec le MEOPA varie en fonction du geste réalisé et du patient. Des études chez l'adulte ont montré que la douleur est complètement soulagée dans 39 à 50 % des cas, partiellement soulagée dans 35 % des cas, et pas du tout dans 15 à 25 % des cas [9].

1.3.4 – Coût

L'utilisation du MEOPA sur le long terme se révèle assez onéreux. Avec un coût d'environ 120–150 euros par bouteille de 5 L et un tarif de location d'environ 10 euros par mois, un geste d'environ une dizaine de minutes coûte finalement une quinzaine d'euros. Ce coût d'apparence élevé est à mettre dans le contexte plus global de l'anesthésie générale. En effet, même s'il est vrai que ses effets sont moins intenses et plus aléatoires que ceux des agents anesthésiques halogénés, il n'en reste pas moins qu'en comparaison, le MEOPA s'avère moins coûteux. De plus, son utilisation combinée au cours d'une anesthésie générale permet de réduire les besoins thérapeutiques des autres médicaments de l'analgésie et de la narcose.

En effet selon une étude récente, le N₂O, administré à la concentration inspirée de 50 % permet une réduction de consommation de sévoflurane de 60 % [10].

Il faut également tenir compte du coût du matériel associé à son utilisation (système d'alimentation, distribution, débitmètres-mélangeurs, système antipollution).

Son prix reste donc relatif et à remettre dans son contexte global d'utilisation.

1.4- Physiologie du protoxyde d'azote / Mécanisme analgésique

L'effet analgésique du protoxyde d'azote est depuis longtemps l'argument majeur justifiant l'utilisation clinique de cet agent inhalé.

Les mécanismes impliqués dans son action analgésique semblent complexes et encore controversés. Bien que de nombreux auteurs se soient penchés sur cette question, il reste à l'heure actuelle diverses interrogations qui n'ont pas encore trouvées de réponse.

1.4.1 – Prérequis : Physiologie de la douleur

1.4.1.1 – Définition de la douleur

La douleur, est définie comme une « *expérience sensorielle et émotionnelle désagréable liée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle*. Cette définition est à distinguer de la nociception qui est le « *processus sensitif à l'origine du message nerveux induisant la sensation sensitivo-discriminative de douleur* ».

La douleur est donc une expérience subjective et comportementale répondant à un stimulus nociceptif physique ou psychologique. L'analgésie procurée par une molécule va donc résulter d'une modification des mécanismes de nociception.

Ces mécanismes sont complexes et admettent généralement une initiation résultant de la stimulation de « *récepteurs ou terminaisons nerveuses* » appelés nocicepteurs. Lorsque ce stimulus s'avère suffisamment intense pour dépasser un certain seuil critique (propre à chaque type de nocicepteur), il existe alors une *transduction* du stimulus en potentiel d'action électrique qui va après *modulation* être *transmis* le long de la moelle épinière. Ainsi, le potentiel d'action nociceptif est conduit jusqu'en région thalamique au niveau de l'encéphale où il est alors intégré dans les structures corticales (cf. figure 8).

1.4.1.2 – Nocicepteurs

Constitués par des terminaisons libres de fibres nerveuses sensibles à divers stimuli nociceptifs ou non, les nocicepteurs codent en intensité et transmettent cette information par l'intermédiaire de fibres efférentes lentes peu myélinisées (appelées A δ) ou amyéliniques de petit diamètre (appelées C).

Les nocicepteurs sont de deux types :

- Les mécanonocicepteurs, surtout liés aux fibres A δ qui s'organisent au niveau de la peau en réseaux superficiel (épiderme) et profond (derme). Ils répondent à des stimuli intenses de nature mécanique (piqûre, coupure, pincement) et sont à l'origine d'une sensation douloureuse brève et précisément localisée.

- Les nocicepteurs polymodaux, surtout liés aux fibres C sont principalement situés au niveau musculaire, tendineux et articulaire. Ces nocicepteurs répondent à des stimuli mécaniques, thermiques (<18°C, >45°C) et chimiques (agents toxiques ou substances dites algogènes). Ils sont à l'origine d'une sensation durable et moins précise en termes de localisation mais plus précise en termes d'intensité (signal électrique d'autant plus important que l'intensité du stimulus est élevée). Tous les organes à l'exception du cerveau présentent des nocicepteurs, et plus particulièrement la peau où la détection de la douleur, de son intensité, et de son origine doit être physiopathologiquement accrue afin de participer à la protection physique et thermique de l'organisme.

A l'étage viscéral et musculosquelettique, les nocicepteurs sont en revanche moins nombreux et la source de la douleur moins bien identifiée, les douleurs viscérales sont donc généralement sourdes et de localisation imprécise.

1.4.1.3 – Transduction locale du message douloureux

A l'étage des nocicepteurs, lorsque le stimulus atteint l'intensité de déclenchement, il se produit une transduction du stimulus nociceptif initial en signal électrique (canaux sodiques voltage-dépendant). La dépolarisation observée est proportionnelle à l'intensité du stimulus. La propagation du potentiel d'action créé se fait par conduction nerveuse classique via le système nerveux sensitif qui débute par un protoneurone faisant relais dans la moelle épinière au niveau de la corne dorsale. Ainsi, la stimulation électrique d'un nerf sensitif cutané entraîne :

- à faible intensité, la perception d'une sensation tactile (potentiel d'action précoce/ fibres myélinisées de gros calibre type A_α et A_β).
- à forte intensité, une sensation douloureuse (potentiel tardif/ fibres myélinisées de petit calibre type A_δ).
- à une intensité supramaximale, la sensation douloureuse est alors considérée comme intolérable (potentiel tardif/ fibres fines amyéliniques type C).

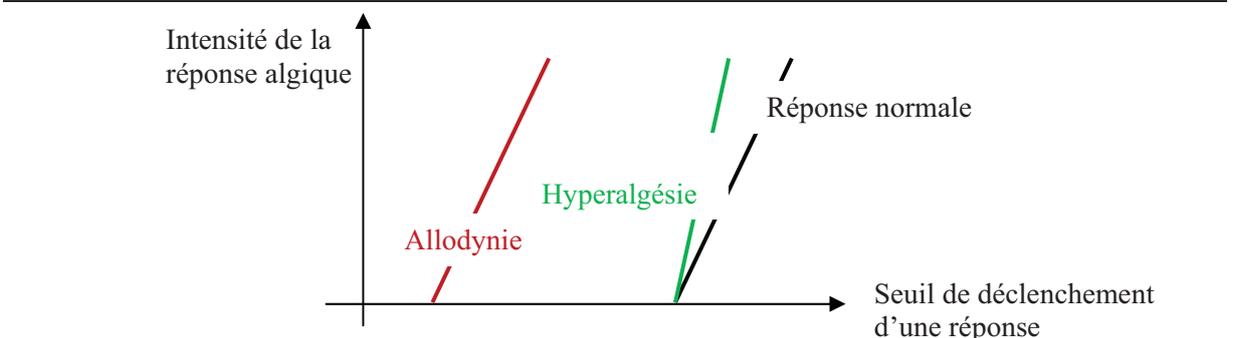
1.4.1.4 – Libération locale de médiateurs algogènes (cascade d'activation)

A cette stimulation directe des nocicepteurs, se rajoute parallèlement, une libération de substances algogènes endogènes à l'origine d'une composante inflammatoire et d'un renforcement de la stimulation des nocicepteurs.

En effet, lors de lésions tissulaires il existe une libération d'ions K^+ et H^+ , de sérotonine (issue des plaquettes), d'histamine (libérée par les mastocytes) et de bradykinine qui par action synergique déclenche une cascade d'activation à l'origine de la libération d'autres médiateurs et notamment d'opioïdes endogènes, de NGF (Nervous Growth Factor), d'ATP et de diverses protéases.

Les lésions tissulaires conduisent également à la libération d'acide arachidonique issu des phospholipides transmembranaires et secondairement transformé en puissants médiateurs de l'inflammation (prostaglandines, kinines et leucotriènes). La libération de tous ces facteurs, induit une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire ainsi qu'une augmentation de la sensibilité des nocicepteurs aux substances algogènes. Ce dernier événement explique en partie l'apparition d'une hyperalgésie secondaire (sensibilisation d'origine périphérique) et la persistance de la sensation douloureuse alors que le stimulus initial n'existe plus. Par sensibilisation des nocicepteurs adjacents, cette hyperalgésie s'étend en quelques minutes autour de la lésion initiale. On assiste alors à un phénomène d'auto-amplification de la douleur (augmentation de l'intensité et de la durée) à l'origine d'une cascade inflammatoire, responsable des signes cliniques de l'inflammation à savoir Rubor/ Calor/ Tumor/ Dolor. Par la suite, ce phénomène est auto-entretenu par la sécrétion de cytokines (IL_1 , IL_6 , IL_8 , TNF, NO, PAF, etc.) qui maintiennent l'état algique et peuvent mener à des remaniements médullaires à l'origine de phénomènes d'allodynie (sensibilisation d'origine centrale) et de douleurs chroniques.

Figure 8 - Notions d'hyperalgésie et d'allodynie



D'un point de vue clinique, il convient donc de différencier :

- les phénomènes d'allodynie résultant d'une diminution du seuil de nociception à la suite d'une stimulation excessive des nocicepteurs qui est à l'origine une sensation douloureuse pour des stimulations normalement non douloureuses.
- l'hyperalgésie qui correspond à une sensation douloureuse anormalement intense ressentie après une stimulation normalement algogène.

Si la sémiologie de ces mécanismes semble très similaire, il apparaît que la distinction de ces deux phénomènes d'amplification des processus douloureux reconnaît des mécanismes physiopathologiques distincts.

1.4.1.5 – Transmission médullaire du message douloureux

La terminaison axonale du protoneurone ganglionnaire est relayée par un deutoneurone situé dans l'apex de la corne dorsale de la moelle épinière.

À ce niveau, les principaux neuromédiateurs sont le glutamate et la substance P :

- le glutamate est un acide aminé excitateur contenu dans les fibres afférentes primaires (myélinisées ou non), les interneurons intrinsèques et les neurones se projetant à l'étage supraspinal. Ses récepteurs sont de type N-méthyl D aspartate (NMDA) ou non-NMDA.

Le sous-type NMDA, au niveau médullaire et thalamique, a un rôle physiopathologique essentiel dans l'émergence des douleurs chroniques car il participe à l'amplification et la prolongation des décharges d'influx nerveux induites par un stimulus algogène répété et/ou intense.

- la Substance P est un peptide de la classe des tachykinines contenu dans les fibres afférentes primaires, les interneurons intrinsèques et les fibres descendantes. La substance P agit au niveau d'un récepteur spécifique, le récepteur à la neurokine 1 (NK-1), situé en position post-synaptique sur de nombreux interneurons participants à la modulation des influx nerveux sensitifs.

Après avoir fait relai dans la moelle, l'influx nerveux emprunte les voies ascendantes de conduction de la douleur jusqu'au cerveau où il se produit un phénomène d'intégration à l'origine de réactions motrices et végétatives initialement protectrice, qui conduiront à la modification du comportement spécifique de l'individu.

Les voies de la douleur sont constituées d'un long faisceau spinothalamique (cordon antéro-latéral de la moelle) qui oriente les influx vers la formation réticulée bulbaire et le thalamus.

Le thalamus latéral traite les informations sensibles discriminantes du point de vue de la localisation.

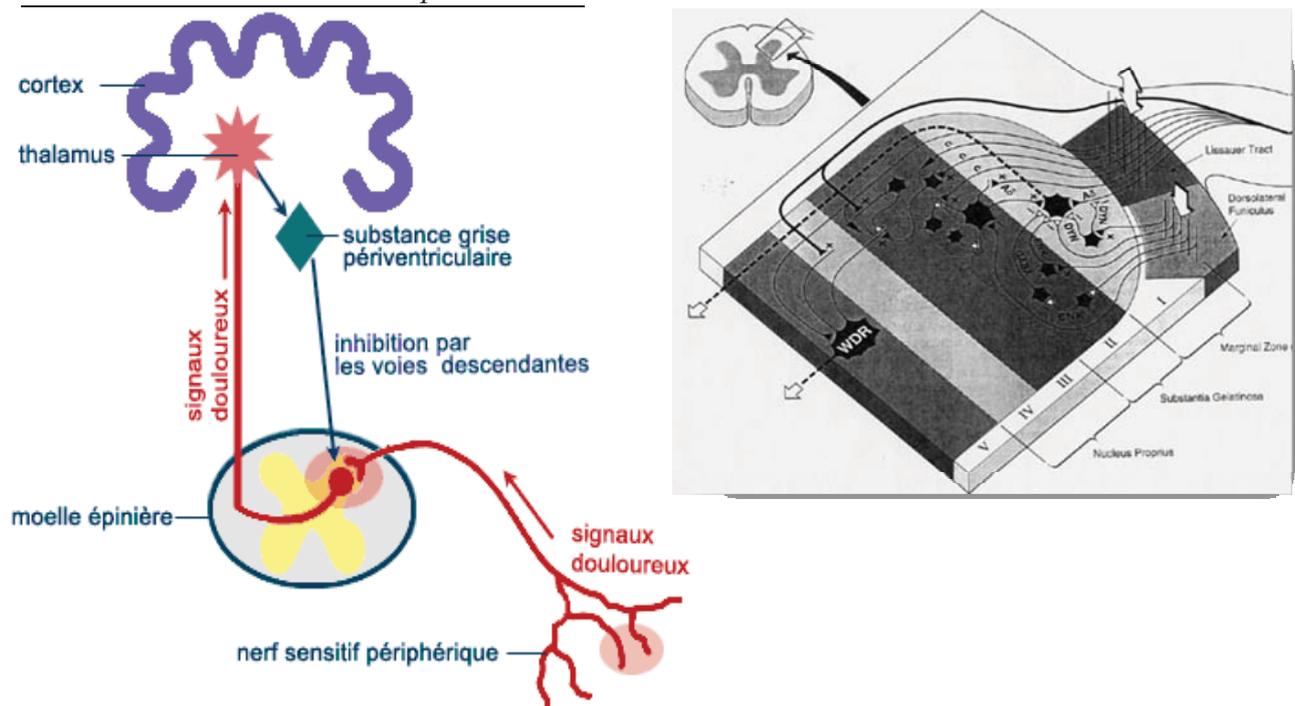
Le thalamus central est le siège d'informations plus vagues, mal systématisées, à l'origine des réactions motrices et des réactions émotionnelles induites par la douleur.

De là, l'information douloureuse est transmise vers l'aire pariétale ascendante (qui permet une discrimination précise du lieu douloureux), mais aussi vers le système limbique, à l'origine des réactions émotionnelles et comportementales habituellement rencontrées, et vers l'hypothalamus à l'origine des manifestations neurovégétatives et endocriniennes.

1.4.1.6 – Modulation du potentiel d'action douloureux

Il existe lors de la conduction du message douloureux, un phénomène de modulation qui bloque la sensation douloureuse, au niveau de la moelle : ce sont les voies descendantes inhibitrices (figure 9a). Issues de la substance grise périaqueducale, elles constituent le principal mécanisme d'inhibition de la douleur. Ces voies inhibitrices descendantes produisent des substances chimiques, dont les endorphines, qui agissent sur les mêmes récepteurs et exercent le même effet analgésique que les morphiniques administrés en tant que médicaments analgésiques. Ces voies limitent la remontée et l'intégration de l'influx nerveux en créant une sorte d'interface inhibitrice qui se met en place par le biais d'interneurones situés dans la corne dorsale de la moelle épinière. Les principaux neurotransmetteurs synaptiques impliqués dans le fonctionnement de ces interneurones inhibiteurs sont le GABA (Gamma Amino Butyric Acid), les enképhalines et la sérotonine. Cette modulation fait appel à un grand nombre d'interneurones (figure 9b) qui par sommation des potentiels activateurs/inhibiteurs entraîneront ou non la poursuite de la transmission du message douloureux jusqu'en région thalamique.

Figure 9 - Modulation centrale au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière



b.

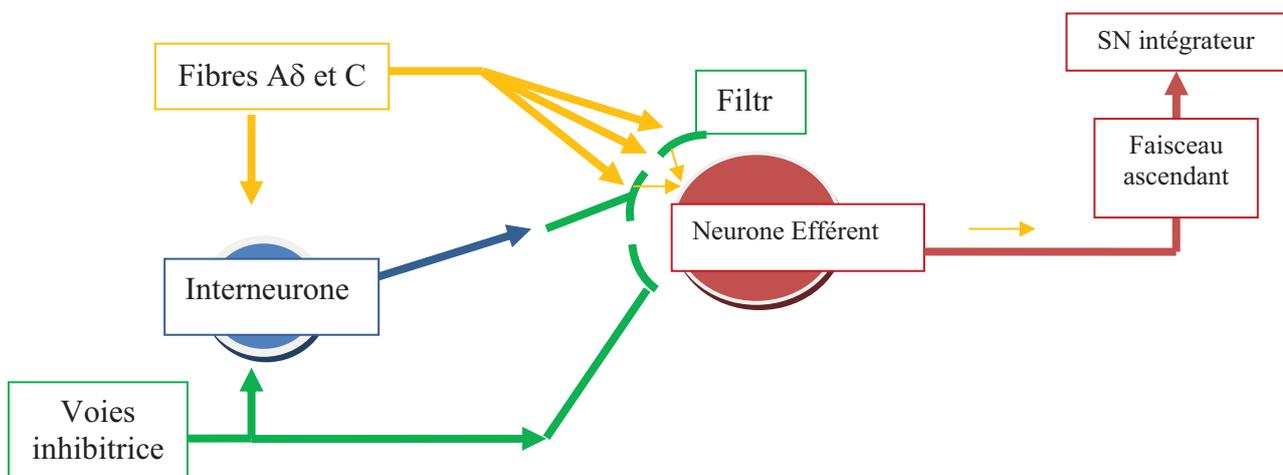
La théorie du Gate Control proposée par Wall Melczak en 1965, repose sur le fait que l'ensemble des molécules chimiques sécrétées dans les synapses, constitue une sorte de portillon filtrant la transmission de la douleur vers les centres supérieurs (figure 10).

La douleur est transmise :

- soit lorsque la stimulation devient trop importante pour être inhibée au niveau de la moelle,
- soit quand il existe une altération du filtre de la moelle.

La présence de ce filtre médullaire permet aussi d'envisager une thérapeutique au niveau médullaire (voie périurale ou intrathécale), notamment par l'administration de morphiniques ou d'anesthésiques locaux (lidocaïne, bupivacaïne), qui renforcent cet effet de barrière à l'étage médullaire.

Figure 10 - Théorie du « Gate Control »



1.4.1.7 – Applications médicales dans le traitement de la douleur

Les agents analgésiques vont par différents mécanismes généralement intervenir au niveau de la transmission de la douleur par inhibition de la propagation du signal électrique en deux points stratégiques : au niveau périphérique (nocicepteurs) ou au niveau central (médullaire essentiellement, encéphalique parfois).

A/ Analgésiques périphériques :

Cette catégorie est principalement représentée par les Anti Inflammatoire Non Stéroïdiens (AINS) qui agissent sur les médiateurs de l'inflammation responsables de l'excitation des nocicepteurs et de l'abaissement du seuil de nociception (soupe inflammatoire).

Les AINS (méloxicam, carprofène, paracétamol) présentent une action analgésique de palier I, en grande partie liée à l'inhibition périphérique des cyclo-oxygénases (Cox-1 et/ou Cox-2), enzymes catalysant la conversion de l'acide arachidonique en prostaglandines (PGE₂ essentiellement) et leucotriènes. Bien que limitant l'amplification, de la soupe inflammatoire, il convient de se souvenir que la stimulation des nocicepteurs ne résulte que partiellement de l'augmentation locale des prostaglandines et leucotriènes. Certains AINS possèdent aussi une action centrale dont le mécanisme est encore mal connu.

B/ Analgésiques centraux :

Les analgésiques centraux sont souvent plus puissants car ils inhibent la propagation de l'influx douloureux plus en amont :

- Les morphiniques (morphine, butorphanol), ont une action analgésique centrale de palier III par action agoniste ou antagoniste au niveau des récepteurs μ , κ , δ et σ -opioïdes. Par fixation sur ces récepteurs pré-synaptiques localisés au niveau des interneurons assurant la modulation de la douleur le long des voies spinales et supra-spinales, les morphiniques empêchent la libération de neurotransmetteurs excitateurs.
- Les anesthésiques locaux (lidocaïne, tétracaïne, etc.) bloquent de manière réversible la genèse et la propagation des potentiels d'action dans les fibres afférentes principalement par blocage des canaux sodiques voltage-dépendant. Le degré de blocage est inversement proportionnel au degré de myélinisation des fibres; ainsi les fibres C et A_{δ} sont préférentiellement bloquées alors que les fibres non nociceptives fortement myélinisées ne le sont pas ou très faiblement.
- Les α -agonistes par action sur les récepteurs α_1 et α_2 , nombreux au niveau de la corne dorsale de la moelle spinale, ont une action sympatholytique par renforcement du rétrocontrôle négatif présynaptique. La diminution de sécrétion de noradrénaline à l'étage de modulation de la douleur entraîne une analgésie puissante en particulier au niveau viscéral.
- Les agonistes des canaux gaba ont une action analgésique similaire par blocage de la transmission synaptique au niveau des interneurons :
 - Les agonistes GABA-A (benzodiazépines) agissent sur les douleurs paroxystiques (membres fantômes douloureux, névralgie faciale).
 - Les agonistes GABA-B (baclofène) agissent également sur la douleur mais produisent également des effets moteurs (parésie flasque).

1.4.1.8 – Mécanisme de l'hyperalgie

L'hyperalgésie se caractérise par un accroissement de la sensation douloureuse produite par des stimuli voisins du seuil de la douleur, ou par une diminution du seuil de la douleur dans cette région.

À la suite d'une lésion, les cellules de la corne dorsale reçoivent de nombreux stimuli en provenance des nocicepteurs de la zone lésée. Au bout d'un certain temps, le champ récepteur de ces neurones sensitifs s'accroît pour répondre à cet excès de stimulation. La conséquence clinique de ce phénomène est une augmentation de la douleur au niveau de la zone algique ainsi qu'une extension de cette douleur en région périphérique.

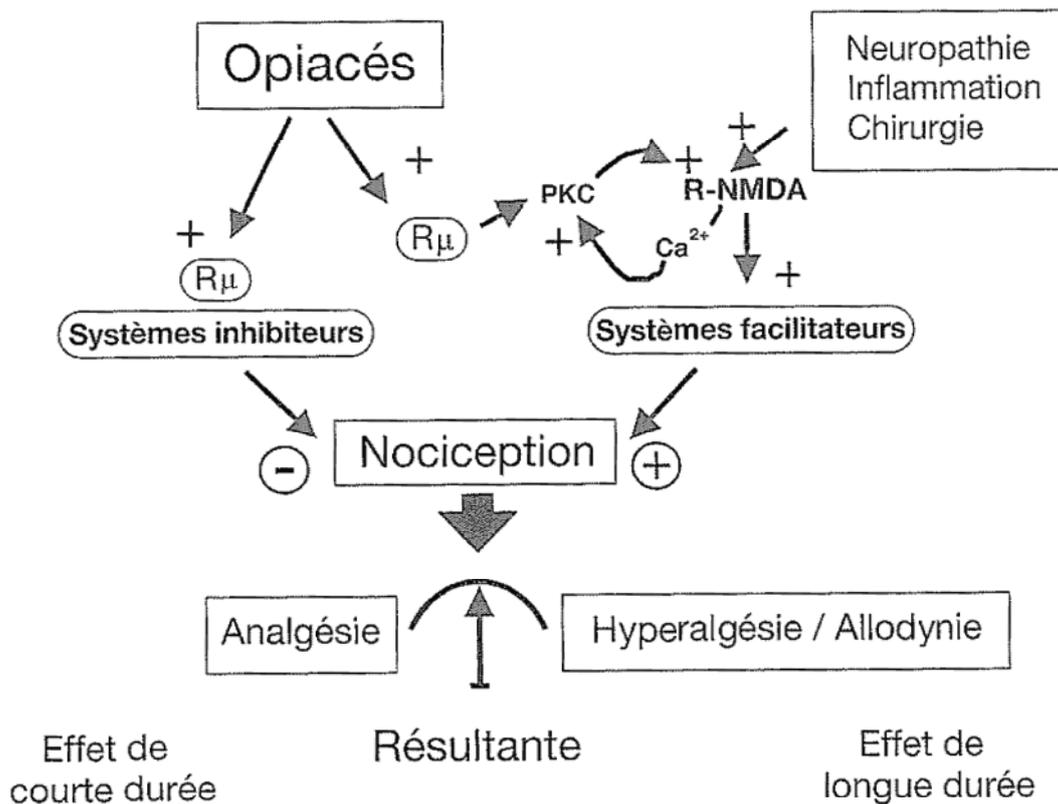
De nombreuses observations post-chirurgicales témoignent de ces phénomènes d'hyperalgie qui peuvent être mis en évidence notamment par des injections répétées et à forte dose de morphiniques.

Il est probable que de nombreux processus chimiques interviennent dans la sensibilisation du système nerveux central, mais on pense que les récepteurs N-méthyl D-aspartate (NMDA) jouent un rôle essentiel dans ce mécanisme. L'hypothèse selon laquelle les substances

opioïdes seraient capables non seulement d'activer les systèmes inhibiteurs de la nociception mais aussi les systèmes facilitateurs constitués à l'heure actuelle une théorie séduisante étayée par de nombreuses observations cliniques et expérimentales [11]. L'effet des opioïdes serait donc le résultat d'une action conjointe sur ces deux systèmes opposés (figure 11). Cet effet de balance serait notamment contrôlé par le nombre de récepteurs NMDA exposés à la surface des cellules.

Des tests spécifiques permettent une approche quantitative de ces phénomènes. Les filaments de Von Frey sont de bons outils d'évaluation de l'allodynie chez l'homme, tandis que l'algomètre permet de mesurer une variation de l'intensité nociceptive à type d'hyperalgésie.

Figure 11- Effet des opiacés dans la balance analgésie/ hyperalgésie



1.4.2 – Principes et mécanismes analgésiques du protoxyde d’azote

Depuis de très longues années, l’intérêt premier du protoxyde d’azote a été de lutter contre la douleur. Avec chez l’homme, un effet analgésique dose-dépendant à partir d’une concentration inspirée de 10 %, pendant 3 à 5 minutes, le protoxyde d’azote, on l’a vu ci dessus présente diverses qualités pouvant faire de lui un agent analgésique pertinent. Mais quels en sont réellement les mécanismes ?

1.4.2.1 – Mise en évidence des cibles moléculaires du protoxyde d’azote

Les mécanismes de l’analgésie induite par le protoxyde d’azote (figure 12) ont été pendant longtemps explorés et ont fait l’objet de nombreuses hypothèses et controverses.

Dans les années 1970, par l’administration de naloxone, il a été mis en évidence une réversibilité de l’analgésie induite par le protoxyde d’azote. Certains auteurs ont constaté des effets similaires à ceux que l’on peut observer avec les morphinomimétiques [12, 13]. Ils émettent alors l’hypothèse séduisante que cette valence analgésique puisse être liée à une action spinale voire supra-spinale empruntant les voies opioïdes. L’équivalence analgésique du protoxyde d’azote inhalé à une concentration de 20 % est alors estimée comme équivalente à 15 mg de morphine en administration sous-cutanée [14]. Cette théorie a par la suite été confirmée par la mise en évidence d’une action directe et indirecte du protoxyde d’azote sur les récepteurs opioïdes, induisant la libération d’opiacés endogènes dont les effets étaient non seulement antagonisés par la naloxone mais également par les enképhalines [15]. Selon une autre étude, l’inhalation de protoxyde d’azote chez le chien entraîne une augmentation importante de la quantité de met-enképhalines dans le liquide céphalorachidien. L’explication apportée par les travaux de Mervin Maze, propose une intervention des opioïdes endogènes dans l’activation des voies inhibitrices descendantes qui modulent à l’étage spinal, la transmission du message douloureux [16]. Cette intervention suppose une interaction avec des récepteurs présents à la surface des interneurons responsables de la modulation du signal algique (figure 12).

Outre son action connue sur les récepteurs opiacés, il a été également montré que le protoxyde d’azote interagit avec les récepteurs adrénergiques $\alpha 1$ et $\alpha 2$ [17, 18], les récepteurs à la dopamine, les récepteurs aux benzodiazépines et de façon prépondérante avec les récepteurs NMDA [19]. En effet, il a été démontré récemment une possible action « anti NMDA » du protoxyde d’azote qui aurait alors une action co-analgésique comparable à celle de la kétamine en réduisant la sensibilisation centrale de l’organisme.

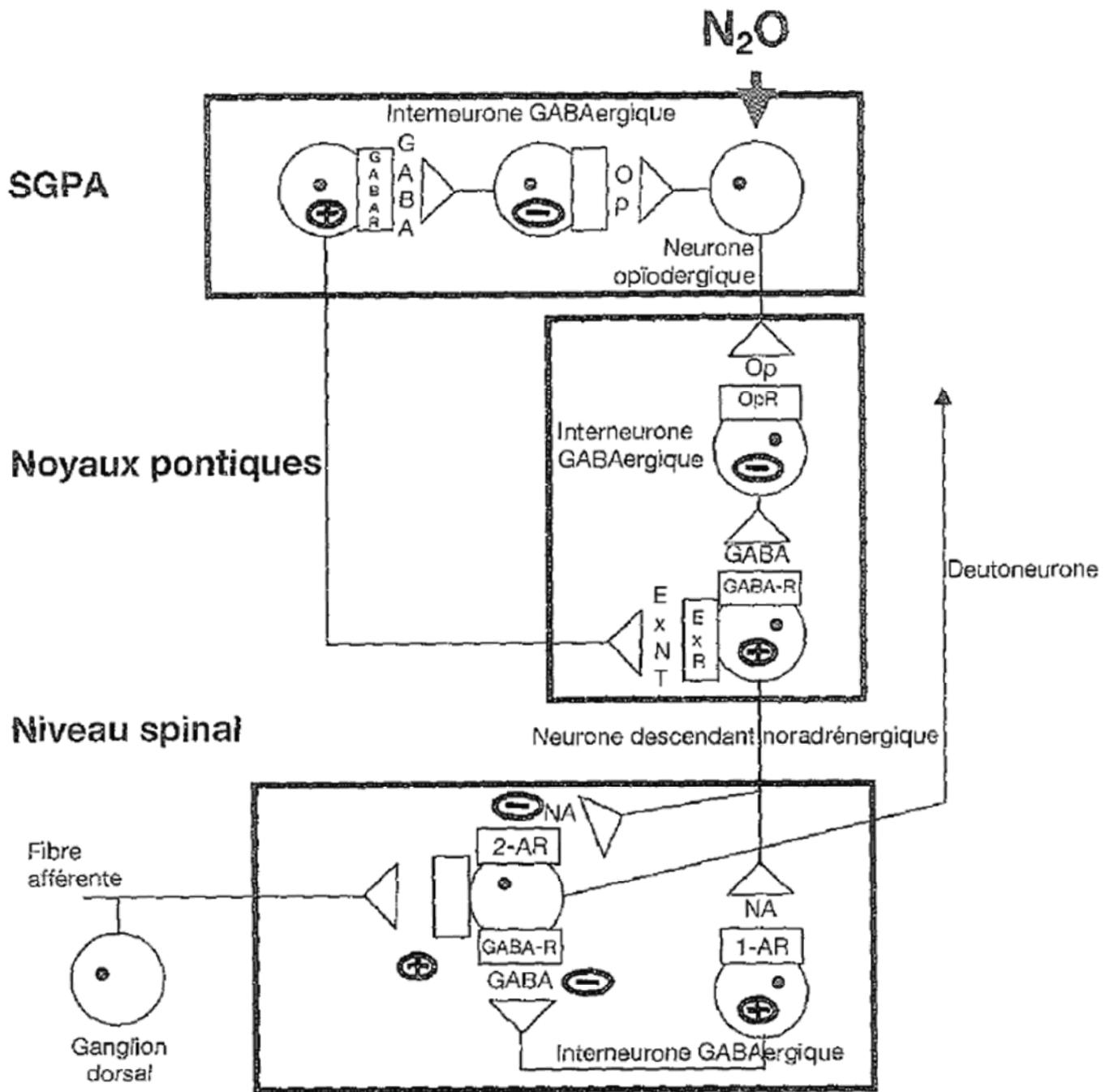
1.4.2.2 – Tolérance aux effets analgésiques

Avec un effet maximal obtenu après seulement 20 à 30 minutes et une disparition des effets au-delà de 150 min d’exposition, il semble aujourd’hui difficile de ne pas envisager une possible tolérance de l’organisme à long terme face aux effets analgésiques du N_2O .

Cependant cette tolérance est difficile à mettre en évidence et à objectiver car si les effets analgésiques du protoxyde d’azote sont dose-dépendant et apparaissent à partir d’une concentration inspirée de 10 %, chez l’homme on observe au-delà 40 %, une action hypnotique trop importante qui rend l’évaluation analgésique difficile et bien souvent faussée.

Il est donc difficile d’évaluer que ce soit chez l’homme ou chez l’animal, un effet de tolérance vraie du protoxyde d’azote.

Figure 12 - Action du protoxyde d'azote sur la libération des neuromédiateurs



1.4.2.3 – Hyperalgésie et allodynie

En humaine, à la suite de l'inhalation de N₂O, il est cliniquement et couramment observé, une exacerbation des douleurs provoquées et une altération de la récupération fonctionnelle du patient. Il reste cependant difficile de conclure à la réelle implication du protoxyde d'azote dans ces observations.

Néanmoins, l'hypothèse actuelle repose sur l'intervention probable de la sécrétion d'opioïdes endogènes induite par les inhalations de N₂O. Cette sécrétion accrue serait à l'origine des mêmes effets hyperalgésiques et allodyniques que ceux observés avec les morphiniques exogènes [11] et trouveraient les récepteurs NMDA comme support physiopathologique. Ce phénomène parfois sévère au cours du réveil des patients peut donc apparaître comme un frein à l'utilisation du N₂O.

Cependant, il a été montré que l'hyperalgie notamment chirurgicale est un phénomène que l'on rencontre assez fréquemment lors de l'utilisation d'agents anesthésiques à des doses ne permettant pas d'assurer une narcose suffisante. Il a été montré que ces effets d'hyperalgie existent lors de l'utilisation peropératoire d'agents gazeux (isoflurane, sevoflurane, halothane, protoxyde d'azote et diethyl ether) à des concentration alvéolaire trop faibles [20]. On remarque cependant que cette hyperalgie n'existe plus à des concentrations supérieures à celles de la CAM de l'agent.

Le débat reste cependant ouvert quant au potentiel développement d'hyperalgies induites par l'inhalation de N₂O. Cet effet encore décrit trop aléatoirement ne doit pas être utilisé à l'heure actuelle comme un réel effet indésirable motivant le retrait du N₂O des blocs opératoires.

2- UTILISATIONS ACTUELLES DES EFFETS ANALGESIQUES DU PROTOXYDE D'AZOTE

Au-delà de son intérêt clinique notamment en tant qu'adjuvant de l'analgésie, il convient avant d'aborder ses usages médicaux de détailler les données bibliographiques relatives aux possibles effets indésirables de ce gaz très diffusible et peu soluble dans l'eau.

2.1- Effets indésirables et toxicité du protoxyde d'azote

Considéré pendant longtemps comme un procédé anesthésique très sûr et dépourvu de toxicité, le protoxyde d'azote a montré ses premiers signes de toxicité chez l'homme en 1956, lors d'une utilisation prolongée de deux à trois semaines. Distincts de ses effets indésirables, les effets toxiques du protoxyde d'azote ne s'observent effectivement que très rarement lors d'un usage médical raisonné. A l'heure actuelle, on considère que, dans moins de seulement 10 % des cas, des effets indésirables sont possibles.

2.1.1- Effets cardiaques et effets hémodynamiques

Le N₂O montre selon les études récentes un effet inotrope négatif direct ¹ dose-dépendant. Chez l'animal comme chez l'homme, le protoxyde d'azote est responsable d'une dépression de la contractilité cardiaque [21] partiellement compensé, sauf chez les plus jeunes sujets, par une stimulation orthosympathique [22].

Il est à noter également que cette inotropie négative s'accompagne d'une dépression de l'efficacité baroréflexe [23, 24] à l'origine de dysrégulation de la fréquence cardiaque et de possible décompensation en cas de troubles cardiocirculatoires sévères.

L'utilisation de cet agent gazeux est donc déconseillée chez tous les individus et animaux insuffisants cardiaques ou en état de choc, sous peine de majorer le risque de défaillance multiviscérale. La crainte d'un risque cardiovasculaire possible, étendu à la population saine, a été un des arguments de poids développés dans les années 90 pour le retrait du N₂O des blocs opératoires.

Une étude plus récente réfute la théorie selon laquelle le N₂O serait délétère pour la fonction cardiaque et propose l'hypothèse selon laquelle, les effets du N₂O seraient minimes comparés aux effets des agents hypnotiques utilisés en parallèle. Ces auteurs suggèrent en outre que le protoxyde d'azote diminuerait même les effets cardiovasculaires d'un agent comme le propofol [25]. Ceci relance le débat quant aux effets morbides réels du protoxyde d'azote.

2.1.2 – Effet hypoxique

Dans tous les cas, l'inhalation de N₂O ne doit se limiter qu'à l'utilisation du mélange MEOPA. On ne traitera dans cette partie que des troubles occasionnés par le mélange équimolaire, l'inhalation de N₂O pur pouvant entraîner du fait de sa forte diffusibilité une hypoxie alvéolaire. Le passage alvéolocapillaire très rapide (du sang vers l'alvéole) pourrait théoriquement (effet Fick et loi de Dalton) être à l'origine d'une diminution de la pression partielle des autres gaz (dont l'oxygène) au sein des alvéoles pulmonaires, et être à l'origine d'une hypoxie, dite de diffusion [27].

¹ *En pratique clinique, cet effet inotrope négatif se rencontre surtout chez des patients présentant une fonction ventriculaire gauche altérée [26].*

Une étude datant de 1989 a montré que l'inhalation d'un mélange de N₂O dilué à 50% dans l'oxygène pouvait entraîner une hypoxie chez des sujets sains [28]. La saturation artérielle et les concentrations en dioxyde de carbone en fin d'expiration ont été mesurées chez des sujets respirant dans un cas un mélange équimolaire protoxyde d'azote-oxygène et dans l'autre cas un mélange équimolaire oxygène-azote. Ces mesures réalisées pour chaque patient successivement au cours d'hyperventilation et au cours de ventilation normale ont révélé que l'oxygénation des patients respirant le mélange MEOPA était moins bonne que chez des patients témoins.

Cette étude a été largement réfutée par les récents essais cliniques qui ne mettent pas en évidence d'hypoxie associée à l'administration de N₂O. Cette théorie est également partiellement discréditée par les propriétés hyperoxiques propres du mélange (50% d'O₂) par rapport à l'air ambiant (21% d'O₂). Cependant, ces précautions ou limites prennent tout leur sens chez des patients en dyspnée sévère qui nécessitent une fraction inspirée en oxygène maximale (FiO₂ proche de 100%).

Actuellement, le principal risque hypoxique du MEOPA réside donc dans l'inhalation d'un gaz mal mélangé ou ayant été stocké à de trop faibles températures. Le patient pourra alors inhaler accidentellement du N₂O en nature (cf. 1.2.5).

2.1.3 – Diffusion au sein des cavités closes

Du fait de sa propriété de diffusibilité 30 fois supérieure à celle de l'azote, le N₂O présente une tendance naturelle à quitter l'organisme, notamment par les cavités closes dans lesquelles il diffuse plus vite que l'azote ne peut en sortir. Cette diffusion entraîne une distension des cavités expansibles (tube digestif, plèvres etc.) ou une augmentation des pressions dans les cavités rigides (sinus, oreille moyenne) après une exposition au protoxyde d'azote d'environ 30 min.

Lors d'une anesthésie générale incluant du N₂O (50 %) pendant une durée moyenne de 120 min, 48 % des patients présentent des modifications postopératoires de la pression au sein de l'oreille moyenne, (évaluée par tympanométrie) [29]. Aussi toutes chirurgies de durée importante ou réalisées chez des patients présentant une atteinte de l'oreille moyenne constituent une contre-indication à l'utilisation du N₂O.

En ophtalmologie, lors de chirurgie vitréenne, l'utilisation d'autres gaz (gaz C3JF8) associés au N₂O peut entraîner des lésions rétinienne irréversibles par augmentation de la pression intravitréenne induite par la dilatation de bulles résiduelles de gaz [30].

Lors de chirurgies digestives, il a été montré que le protoxyde d'azote induit une augmentation de volume des anses digestives chez 9 à 23 % des patients opérés sous N₂O [31]. Cette accumulation contribuerait à accroître les difficultés de suture de la paroi abdominale en fin d'opération. Cette hypothèse a par la suite été largement controversée. En effet, même s'il est vrai que l'on peut observer une dilatation gazeuse induite par le N₂O, il semble qu'elle soit sans conséquence clinique pour le patient. Aucun retard de reprise de transit des patients [32], ni aucune gêne chirurgicale en fin d'intervention [33], n'a pu être mis en évidence.

Un risque d'explosion, associé à la présence simultanée de méthane et d'hydrogène mis en contact au cours d'une perforation digestive reste une des complications digestives les plus graves [34]. Ce risque est d'autant plus élevé que le mélange explosif méthane + d'hydrogène se retrouve en contact de N₂O qui joue alors son rôle de comburant. Par conséquent, dans ce type de chirurgie, l'utilisation d'un laser ou d'un bistouri électrique à proximité de zones

susceptibles de contenir du protoxyde d'azote qui aurait diffusé est formellement à proscrire [35].

En synthèse, ces observations cliniques amènent à interdire l'utilisation peropératoire du N₂O pour les chirurgies impliquant un secteur gazeux séquestré (chirurgie de l'oreille moyenne, chirurgie ophtalmologique, traumatisme thoracique avec risque de pneumothorax, sinus faciaux non communiquant avec les voies aériennes, occlusions digestives et éventrations).

2.1.4- Effets hématologiques / Carence en vitamine B12 (figure 13)

Le protoxyde d'azote inactive la vitamine B12 (cobalamine) par oxydation de son noyau cobalt. La vitamine B12 est un cofacteur de nombreuses réactions anaboliques de l'organisme indispensable à la synthèse de nombreuses protéines. Elle est aussi le cofacteur de la méthionine synthétase (enzyme cytoplasmique présente dans la plupart des cellules de l'organisme) qui permet la formation de méthionine et de tétrahydrofolate, indispensable à la synthèse de l'ADN et de la myéline [36]. Il a été montré que la synthèse de méthionine et d'ADN reprend 3 à 4 jours après l'arrêt d'exposition au protoxyde d'azote.

La carence en vitamine B12 engendrée notamment par le protoxyde d'azote affecte par conséquent en premier lieu les tissus à renouvellement rapide et en particulier les cellules sanguines. Un tel trouble peut se manifester cliniquement par une anémie macrocytaire ou une atteinte de la moelle osseuse et de la moelle épinière (tumeurs du système lymphoïde et du système réticulo-endothélial).

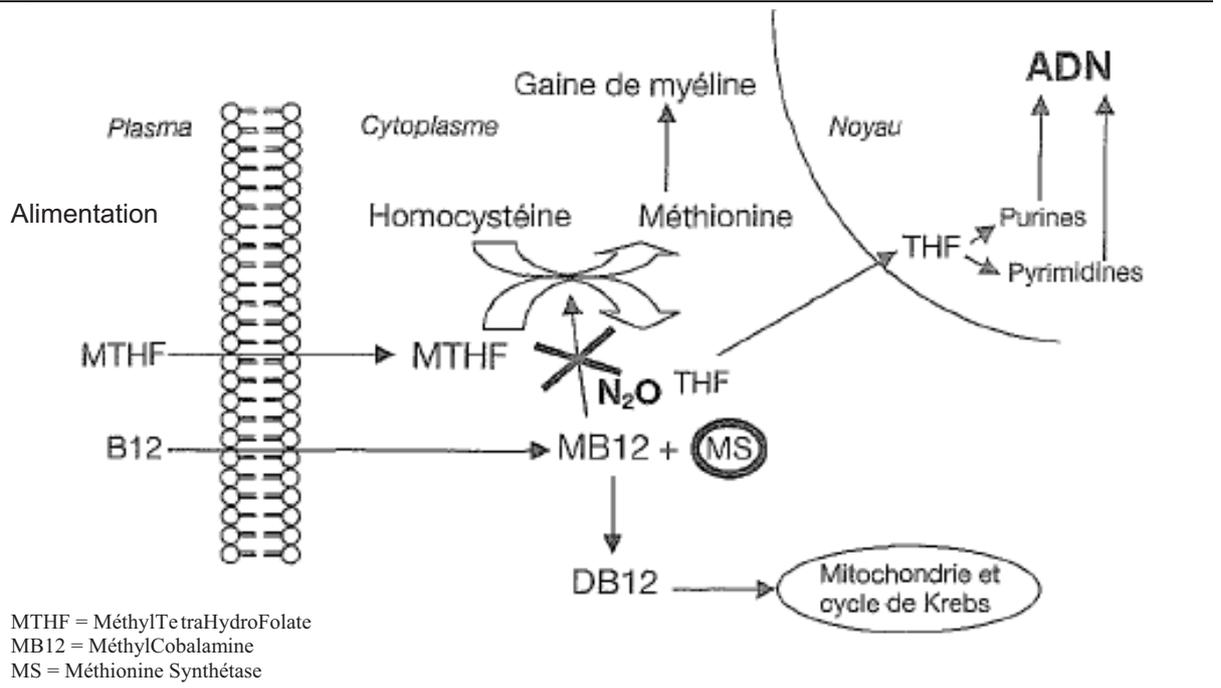
Ce phénomène correspond à une toxicité à long terme qui ne concerne que des individus hautement exposés c'est à dire pour lesquels la durée de mise en contact avec l'agent gazeux excède les 24 heures (toxicomanes, personnel soignant). Il s'avère cependant qu'une répétition brève mais itérative au N₂O peut conduire à un effet cumulatif, suffisant pour entraîner des signes cliniques notamment lorsque les fonctions hématopoïétiques du patient sont déjà altérées, ou soumise à une carence préexistante en vitamine B12² [37].

Les troubles de la fonction hématopoïétique, ou la carence en vitamine B12, constitue une contre-indication à l'administration de protoxyde d'azote. Le diagnostic de cette carence repose sur le dosage de la cobalamine, cependant certains patients peuvent présenter des symptômes cliniques de carence avec une cobalaminémie conservée. Dans ce cas, le dosage plasmatique d'homocystéine s'avère être un marqueur de choix plus sensible de l'oxydation de la vitamine B12, car en n tant que précurseur de la synthèse de B12, l'homocystéine apparaîtra augmentée en cas d'affection sérieuse³ [38].

² *Récemment une publication a mis en évidence cette propriété suite au décès d'un enfant de quatre mois présentant une hyperhomocystéinémie après deux anesthésies utilisant le protoxyde d'azote. Ce Décès a par la suite trouvé une explication dans la mise en évidence chez l'enfant d'un déficit génétique rare, une déficience en 5,10-méthylènetétrahydrofolate réductase [39].*

³ *Le niveau d'homocystéinémie plasmatique, et non pas de vitamine B12 est un bon marqueur diagnostique permettant de confirmer une suspicion de toxicomanie au protoxyde d'azote.*

Figure 13 – Mécanisme de l'interaction du N₂O avec la vitamine B12



2.1.5- Troubles neurologiques

A l'étage cérébral, le N₂O, entraîne une augmentation de la pression intracrânienne attribuée à un effet vasodilatateur du protoxyde d'azote et à son accumulation au sein des cavités closes. Lorsqu'il est administré à 50 % avec une fraction inspirée en oxygène (FiO₂) de 30 % et en situation de normocapnie, une étude a montré que le N₂O induit une augmentation du débit sanguin cérébral, du métabolisme cérébral et de la pression intracrânienne [40]. Par conséquent, l'utilisation de cet agent gazeux est déconseillée chez les individus dont la compliance cérébrale est réduite [41].

Lors d'exposition prolongée (professions à haut taux d'exposition, toxicomanie), une toxicité neurologique a été rapportée chez l'homme [42].

Cette affection est mise en évidence cliniquement par une polynévrite généralisée associée à un tableau neuro-anémique semblable à la maladie de Biermer (dysesthésie des membres inférieurs, troubles de la sensibilité profonde, troubles proprioceptifs sévères, ataxie, tremblements, incoordination motrice) [37, 43]. En effet, administré au long cours, le N₂O, par ses effets sur la synthèse de la vitamine B12 et de la myéline, induit une démyélinisation des gaines nerveuses aussi bien centrales que périphériques entraînant une polyneuropathie sensitivo-motrice. Cette toxicité neurologique [44] est majorée chez les individus présentant une carence préexistante en vitamine B12 [45] issue soit d'un défaut de synthèse (insuffisance hépatique, dénutrition, etc.) soit d'un déficit enzymatique génétique (gène codant MTHFR).

Le diagnostic repose comme nous l'avons évoqué plus haut sur le dosage de la vitamine B12 et éventuellement un examen d'imagerie par résonance magnétique (lésions diffuses de la moelle épinières). Lorsd' hypcobalaminémie ou d'hyperhomocystéinémie, le traitement de choix reste l'administration de cobalamine qui peut alors reverser les symptômes [46].

Ainsi, de même que pour la toxicité hématologique, il est nécessaire d'éviter toute exposition supérieure à 6 heures au protoxyde d'azote et plus particulièrement chez les individus à risque (dénutrition, néoplasie, intoxication alcoolique, déficit génétique connu, etc.).

Toute suspicion de carence justifie un dépistage (homocystéinémie, vitamine B12 plasmatique, analyse ADN du gène codant pour MTHFR) associé à un traitement préventif en vitamine B12 et folates afin d'éviter les effets indésirables du N₂O sur la gaine de myéline.

2.1.6- Effet dysphorique

Le N₂O, utilisé à dose très élevée, possède une certaine valence narcotique et entraîne un tableau dysphorique associant des symptômes d'euphorie, une sensation de bien-être, des fous rires, une désinhibition, un effet de flottement, des distorsions visuelles et auditives, une sensation d'alourdissement des membres, ainsi qu'une diminution du timbre de la voix (l'inverse de l'hélium). Pour cette raison, le protoxyde d'azote est référencé dans le tableau des stupéfiants.

Ces effets commencent 15 à 30 secondes après l'absorption et s'achèvent 2 à 3 minutes après l'arrêt des inhalations. Ils sont rapides et fugaces.

A cet effet dysphorique couramment décrit, s'ajoute des effets amnésiques moins bien connus.

2.1.7- Avortements, tératogénicité, infertilité

Sans pouvoir montrer de lien scientifiquement indubitable de relation de cause à effet, il semble que des avortements spontanés soient plus fréquemment observés chez les assistantes dentaires soumises à des concentrations élevées de protoxyde d'azote, [47, 48]. Face à ce constat, l'hypothèse étiogénique qui prédomine est le rôle démontré du N₂O dans l'inhibition de l'ADN donc possiblement à l'origine d'anomalies de l'ADN fœtal. Une tératogénicité induite par le gaz a été mise en évidence chez le fœtus de rat [49]. Chez le rongeur, le protoxyde d'azote serait tératogène à partir d'une exposition à 500 ppm pendant plus de 24 heures. Cette étude n'est, à l'heure actuelle, toujours pas extrapolable à l'homme ou aux animaux de compagnie. Cependant, ces constatations ont par mesure de sécurité, été à la base de la contre-indication du N₂O lors de grossesse de moins de 16 à 24. Pour certains auteurs, une grossesse n'est aujourd'hui plus une contre-indication formelle à l'administration de protoxyde d'azote [50, 51].

Une étude récente a rapporté que le protoxyde d'azote diminuait l'action des neurones à GnRH (Gonadotropin-Releasing factor Hormone) impliqués dans la fonction gonadique pituitaire. Ce phénomène pourrait être à l'origine des problèmes de fertilité chez les femmes exposées [10] et plus particulièrement chez les personnels soignants.

2.1.8- Effet émétisant

Il a été montré depuis longtemps qu'à dose élevée le N₂O entraîne des vertiges, des nausées et des vomissements [52]. Bien que sans explication pertinente, il apparaît que cet effet émétisant soit plus marqué au cours de chirurgies gynécologiques [53].

La principale hypothèse proposée actuellement pour comprendre cet effet émétisant repose sur l'augmentation de la pression au sein de l'oreille moyenne [54](cf. 2.1.3).

Même si cet argument milite en faveur du retrait du N₂O des blocs opératoires, il semblerait que son éviction ne suffise pas à abolir l'incidence de ces symptômes. Dans la majorité des cas, une gestion adéquate de l'anesthésie associée à un traitement préventif antiémétique suffit à éviter cet effet indésirable du N₂O.

2.1.9- Pollution atmosphérique et exposition du personnel hospitalier

Selon le protocole de Kyoto, le N₂O est considéré comme polluant et le quatrième plus important gaz à effet de serre (après la vapeur d'eau, le dioxyde de carbone et le méthane). Sa demi-vie dans l'atmosphère est évaluée à entre 100 et 150 ans. Son pouvoir réchauffant correspond à 310 fois celui du dioxyde de carbone. Son utilisation non sécurisée contribuerait donc au réchauffement planétaire et constitue une menace écologique. Toutefois, le protoxyde d'azote médical ne contribue que peu à cette pollution mondiale (10%) [55, 56].

Au-delà de la pollution atmosphérique du globe terrestre, le protoxyde d'azote apparaît comme un polluant toxique sur le long terme dans des professions soumises à une exposition majeure. Un effort continu doit donc être réalisé pour diminuer l'exposition du personnel soignant.

Les locaux, dans lesquels sont réalisés des inhalations de protoxyde d'azote, doivent ainsi bénéficier d'un système de ventilation et d'évacuation des gaz adaptés. Parallèlement, les personnels exposés doivent faire l'objet d'une surveillance médicale régulière. Une formation à l'utilisation du MEOPA est en outre recommandée pour tous les personnels amenés à le manipuler ou à en subir les effets.

Chez l'homme, la concentration et la durée d'exposition nécessaires pour voir apparaître les différents symptômes présentés sont, à l'heure actuelle, inconnues. Pour autant, en s'appuyant sur les données de toxicologie animale, le législateur a pris des mesures réglementaires visant à en minimiser les effets toxiques pour les personnels exposés. En France, un seuil de 25 ppm a été fixé pour le N₂O, seuil limite d'exposition qu'il est recommandé de ne pas dépasser que ce soit pour les patients comme pour le personnel.

2.2- Utilisation actuelle du protoxyde d'azote en médecine humaine

2.2.1 – Présentation du MEOPA (Mélange Equimolaire Oxygène/Protoxyde d'Azote)

2.2.1.1 – Fiche technique (cf. Annexe 1.)

2.2.1.2 – Matériel et accessoires

Le mélange équimolaire 50 % O₂ – 50 % N₂O est homogène et paradoxalement gazeux aux températures usuelles. L'oxygène joue ainsi le rôle de solvant vis-à-vis du protoxyde d'azote, normalement liquide à ces conditions de température et de pression [57]. De plus la présence à 50% d'oxygène permet d'obtenir un mélange hyperoxique, limitant par conséquent l'effet hypoxique du protoxyde d'azote. On recense actuellement sur le marché quatre spécialités de MEOPA (tableau 3).

Tableau 3 - Présentation commerciale du gaz

				
Nom commercial	<i>Kalinox®</i>	<i>Medimix®</i>	<i>Antasol®</i>	<i>Oxynox®</i>
Société	Air Liquide Santé	AGA	Sol	Air Product
Pressurisation à 15 °C	170 bars	135 bars	135 bars	135 bars
Capacité des bouteilles	B5/5 litres (1,5 m3)	B5/5 litres (1,1 m3)	B5/5 litres (1,1 m3)	B5/5 litres (1,1 m3)
(Volume sous 1 bar à 15 °C)	B15/15 litres (4,5 m3)	B15/15 litres (3,3 m3)	B15/15 litres (3,3 m3)	B15/15 litres (3,3 m3)
	B20, 20 litres (6 m3)			

Par convention les bouteilles de MEOPA sont en acier ou en aluminium. Elles ont un corps et une ogive peints en blanc avec des bandes horizontales et verticales bleues. Les bouteilles de MEOPA disposent d'un robinet à pression résiduelle et généralement un manodétendeur-débitmètre simple ou, de plus en plus souvent, un manodétendeur intégré à prise de détrompage à quatre crans pour sécuriser son utilisation (figure 14).

Les deux dispositifs peuvent aussi être associés à une même bouteille (bouteille type Présence® d'Air Liquide ou avec RDDI, pour robinet détendeur débit-litre intégré, d'AGA).

2.1.1.3 – Raccord système/ patient

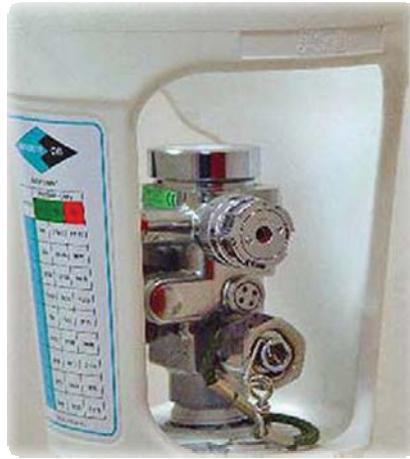
Au manodétendeur peut être relié :

- Soit un ballon d'anesthésie muni d'une valve de non-réinhalation (type Digby-Leigh chez l'enfant, Ruben, Laerdal ou Ambu) située selon les modèles à proximité du visage du patient (figure 15a) ou à distance, pour ne pas gêner l'opérateur en particulier lors de soins dentaires (montage de Bain) (figure 15b).
- Soit plus rarement, une valve à la demande type Robertshaw, se déclenchant avec la respiration du patient. Ce dispositif permet lors de l'inspiration déterminée par le patient une insufflation de mélange oxygène/protoxyde d'azote. En médecine humaine, la valve à la demande est utilisée essentiellement chez l'adulte, notamment lors de gestes obstétricaux (figure 16).

Cette valve, pour fonctionner, nécessite d'utiliser un circuit fermé associée à une bonne étanchéité du masque. Un filtre respiratoire antibactérien à usage unique est intercalé entre la valve et le masque facial. Ce filtre permet d'utiliser une quinzaine de fois l'ensemble du circuit d'administration sans risque majeur de contamination inter-individuelle.

Des kits d'administration avec tuyau d'évacuation passive des gaz expirés sont commercialisés par la Société Intersurgical.

Figure 14 - Bouteille avec manodétendeur intégré et prise de détrompage spécifique à quatre crans du protoxyde d'azote.



(Photo société SOL)

Figure 15 - Dispositif d'inhalation avec ballon, valve anti-retour, filtre antibactérien et masque facial (a. Circuit en T d'Ayre, b. circuit de Bain utilisé principalement en odontologie)



(Photos société Intersurgical)

Figure 16 - Circuit volatil avec valve à la demande



(Photo société AGA Médical)

2.2.2 – Indications en médecine humaine

Les indications du protoxyde d'azote sont larges, aussi bien à l'hôpital qu'en dehors [58]. Les principales raisons permettant d'envisager le mélange MEOPA comme un bon agent volatil sont :

- le faible risque d'hypoxie et de dépression respiratoire (mélange hyperoxique).
- l'absence de perte de conscience.
- le maintien du réflexe de déglutition (utilisation possible chez des patients ayant l'estomac plein).

2.2.2.1 – Utilisation en tant qu'agent analgésique

En médecine humaine, l'effet analgésique du N₂O, sa marge de sécurité élevée et sa pharmacocinétique rapide (effet on/off) en font un agent de choix pour de nombreux actes pour lesquels une anesthésie générale n'est pas nécessaire ou ne doit pas être envisagée:

A/ Analgésie lors de l'aide médicale d'urgence [59]

- Prise en charge, mobilisation et transport des patients algiques, traumatisés ou brûlés

B/ Actes hospitaliers douloureux de courte durée chez l'enfant et l'adulte au cours de :

- Ponctions veineuses périphériques ou centrales [60] / Pose de cathéter artériel,
- Ponctions lombaires, myélogramme, biopsie de moelle osseuse [61],
- Gestion de plaie (exploration de plaie, suture cutanée, retrait de points ou d'agrafes),
- Pansements (plaies et brûlures peu étendues, soins d'escarres),
- Petite chirurgie (évacuation d'abcès, ablation de corps étranger),
- Réduction de fracture ou luxation simple [62],
- Pose et ablation de sonde vésicale, drain [63],
- Endoscopie digestive [64],
- Biopsie hépatique [65] ou rénale [66],
- Fibroscopie bronchique [67],
- Biopsie transrectale de prostate [68]
- Photocoagulation rétinienne [69]
- Obstétrique en attente ou à défaut d'analgésie péridurale [70]
- Soins dentaires à l'hôpital [71, 72]

Figure 17 - Indications d'utilisation en médecine humaine et en dentisterie (Photos Air Liquide)



2.2.2.2 – Utilisation en tant qu'agent anesthésique adjuvant

Chez l'homme, le N₂O en tant qu'anesthésique gazeux combiné présente non seulement un intérêt en termes de coût (cf. 1.3.4) mais également en termes d'analgésie. En effet, outre son faible effet narcotique, son utilisation permettra de renforcer la faible valence analgésique des anesthésiques halogénés couramment utilisés dans les blocs opératoires en tant qu'agents principaux de l'anesthésie volatile.

2.2.3 – Contre-indications

Au-delà de ses avantages et inconvénients en anesthésie, le recours clinique au N₂O doit tenir compte des contre-indications absolues ou relatives que peut présenter le patient vis-à-vis de ce gaz. Il est à noter que bon nombre de ces contre-indications sont aujourd'hui responsables du déclin de l'utilisation du protoxyde d'azote dans les blocs opératoires. Cependant, les récentes données de la littérature semblent indiquer que le protoxyde d'azote ne doit pas faire l'objet d'un abandon total mais plutôt d'une réactualisation des connaissances pour une meilleure réhabilitation et utilisation du gaz dans les blocs comme dans les salles d'urgences.

2.2.3.1 – Contre-indications absolues

Les situations cliniques notées comme contre-indications formelles à l'utilisation du MEOPA sont :

- Tout patient nécessitant une ventilation en oxygène pur (100% O₂).
- Toute altération de l'état de conscience empêchant la coopération du patient.
- Un contexte d'embolie gazeuse, d'accident de plongée.
- Toute neurochirurgie en position assise ou toute hypertension intracrânienne, pour ne pas la majorer [73] [74].
- Toute chirurgie à haut risque d'embolie gazeuse (transplantation hépatique et chirurgie cardiaque avec circulation extra corporelle) [75] [76].
- Tout pneumothorax non drainé, tout terrain emphysémateux, toute distension gazeuse abdominale (occlusion, subocclusion), et toutes autres situations cliniques impliquant une accumulation fermée de gaz anormale dans l'organisme.
- Toute chirurgie de l'oreille moyenne, toute pathologie de l'oreille moyenne, toute affection sinusale occlusive.
- Toute chirurgie au laser ou au bistouri électrique à proximité d'une zone de diffusion probable du N₂O (comburant) [77].
- Tout traumatisme maxillofacial intéressant la région d'application du masque.
- Toute intervention pratiquée à une température ambiante inférieure à -5 °C, du fait du risque de perte d'homogénéité du mélange avec la liquéfaction du protoxyde d'azote.
- Toute intervention associée à une administration de nitroprussiate de soude depuis plus de 24 h [78].
- Toutes interventions courtes et répétées à intervalles de moins d'une semaine [79].

Ces contre-indications sont expliquées par la présence d'une détresse vitale combinée aux propriétés de diffusibilité du protoxyde d'azote (cf. 2.1).

2.2.3.2 – Contre-indications relatives

Ces contre-indications sont surtout dépendantes du temps d'exposition car les troubles en question n'apparaissent ou ne sont aggravés que lors de longues inhalations de N₂O.

- Insuffisance ventriculaire gauche [76] mais non l'insuffisance coronarienne [80].
- Intervention chirurgicale longue (accumulation gazeuse colique).
- Patients connus comme ayant un déficit en vitamine B12 ou un syndrome neuro-anémique.
- Défaillance multiviscérale, infection sévère et devant subir une chirurgie.

2.2.3.3 - Effets indésirables observables en pratique

Si l'on écarte toutes les contre-indications, aucun risque potentiel sévère ne peut être observé avec le mélange équimolaire [80, 81, 82]. Etant donné l'hyperoxie, le risque d'hypoxie reste négligeable en pratique médicale et n'est en temps normal jamais enregistrée, l'hypoxie de diffusion (effet Fick) étant sans réelle conséquence clinique [28]. Dans moins de 10% des cas sont observés et décrits par les patients :

- Modifications des perceptions sensorielles de type: euphorie, excitation paradoxale, sensations vertigineuses, flou visuel, perceptions oniriques.
- Paresthésies péribuccales et des extrémités de type « picotements » ;
- Nausées ou vomissements (sans danger en raison de la conservation du réflexe laryngé).

Ces effets bien que bénins nécessiteront cependant le retrait du masque et la cessation de l'inhalation. Une autre méthode analgésique devra alors être envisagée pour poursuivre le geste diagnostique ou thérapeutique. Ces effets indésirables cessent dans les minutes suivant l'arrêt de l'inhalation.

Toute perte de contact verbal avec le patient devra dans tous les cas entraîner l'arrêt de l'inhalation et la mise sous oxygène à 100% le plus rapidement possible.

2.2.3.4 - Interactions avec d'autres médicaments

Comme nous l'avons évoqué plus haut, certaines associations médicamenteuses sont à proscrire avec le protoxyde d'azote en raison de leurs propriétés croisées susceptibles de majorer l'incidence et la sévérité des effets indésirables.

- Gaz ophtalmique (SF₆, C₃F₈, C₂F₆) : une interaction entre le protoxyde d'azote et le gaz ophtalmique incomplètement résorbé peut-être à l'origine de complications postopératoires graves liées à la grande diffusion du protoxyde d'azote. Les bulles de gaz ophtalmique incomplètement résorbées se trouvent alors dilatées entraînant une augmentation délétère de la pression intra-oculaire.
- Opiacés : de fortes doses d'opioïdes peuvent entraîner secondairement un blocage adrénergique qui peut majorer les effets inotropes négatifs du N₂O.
- Benzodiazépines, et psychotropes : il existe un risque de potentialisation de ces médicaments à action centrale en cas d'association avec le N₂O.

2.2.4 - Conditions et réalisation de l'inhalation

2.2.4.1- Modalités pratiques d'utilisation

Les modalités pratiques d'utilisation du MEOPA sont à présent bien établies [83, 84]. Comme tout médicament, sa délivrance en médecine humaine est soumise au préalable à une prescription médicale nominative.

Le MEOPA peut être administré par un médecin habitué à cette méthode, idéalement anesthésiste qui peut éventuellement déléguer l'intervention à du personnel paramédical spécifiquement formé (excepté pour les enfants de moins de quatre ans et les patients ayant reçu précédemment des produits psychotropes ou des morphiniques).

Quoiqu'il en soit, la présence de deux personnes au minimum est nécessaire, l'une dévolue à la mise en œuvre et la surveillance des inhalations, l'autre permettant d'assurer l'acte médical ayant nécessité la mise en œuvre du procédé.

L'obtention d'une totale coopération du patient est essentielle. Aussi, l'information (mise en œuvre, effets indésirables) et la préparation du patient sera nécessaire et obligatoire.

Même si la mise à jeûn n'apparaît pas comme une nécessité absolue étant donné l'absence de dépression du réflexe laryngé induite par le N₂O, cette précaution reste judicieuse lors d'une inhalation programmée.

L'administration est réalisée, dans un local aéré (pour limiter l'exposition du personnel soignant) et dans un environnement calme, et silencieux à proximité d'une source d'oxygène et de matériel d'intubation et de ventilation mécanique.

Avant chaque administration, l'ensemble du matériel d'inhalation doit être vérifié, les bouteilles contrôlées (modalités de stockage, température).

La potentialisation analgésique par d'autres médicaments (crème Emla®, lidocaïne, antalgique de palier 1) est à rechercher. L'administration de morphine est par contre déconseillée (cf. 2.2.3.4).

Lorsque le patient donne son assentiment, le masque lui est confié, il devra alors le placer spontanément sur son visage et le plaquer correctement pour éviter les fuites. Il devra alors respirer naturellement.

L'effet analgésique est obtenu en trois minutes. L'inhalation doit nécessairement être poursuivie pendant toute la durée de l'acte douloureux car la perte de l'effet analgésique est quasiment immédiate à l'arrêt de l'inhalation.

L'administration doit être immédiatement stoppée en cas de perte contact verbal, de nausées, vomissements pour lesquels il faudra placer le patient en position latérale de sécurité.

Une administration maximum d'une heure continue est conseillée.

2.2.4.2 – Surveillance au cours de l'inhalation de protoxyde d'azote

Même si l'utilisation du N₂O à la concentration de 50%, est insuffisante pour induire un effet de narcose, il n'en reste pas moins que le gaz entraîne un état de conscience et de perception sensorielle modifié qui nécessite une surveillance continue et attentive. La surveillance est essentiellement clinique (contact verbal, coloration cutanée, fréquence respiratoire).

Pour prévenir les troubles cardiovasculaires, une surveillance cardiaque et tensivo pourra être envisagée. La surveillance de la saturation de l'hémoglobine en oxygène par l'oxymétrie de pouls est obligatoire en cas d'administration conjointe de substances morphiniques ou psychotropes.

Enfin une surveillance de la pression des ballonnets des différents dispositifs d'inhalation permet de vérifier l'absence de surpression résultant de la diffusion du N₂O et peut dans une certaine mesure permettre d'évaluer la diffusion du gaz au sein des cavités closes de l'organisme.

2.2.5 - Limites de la technique

Même sur des gestes d'intensité douloureuse légère à modérée et en association avec une anesthésie locale et/ou un antalgique de palier 1, le MEOPA se révèle insuffisant ou inefficace dans 10 à 20 % des cas [77, 78, 79]. La vérification de son efficacité analgésique doit être permanente. Elle doit nécessairement faire renoncer à la méthode en cas d'échec. En cas d'inefficacité au bout de cinq minutes, il convient de changer de stratégie analgésique.

Il est à souligner que cette méthode réclame la parfaite coopération du malade et n'est donc pas indiquée chez les patients agités ou présentant des troubles de la conscience majeure. De même, il est à remarquer que cette coopération ne peut être considéré comme suffisante chez les malades ayant une forte appréhension vis-à-vis du « gaz » ou de sa méthode d'administration. Enfin, chez les patients ressentant une sensation d'étouffement lors de l'utilisation du mélange, il conviendra sans délai de stopper l'administration qui pourrait être accrue par l'hyperventilation induite par le stress.

2. 3 Utilisation du protoxyde d'azote en médecine vétérinaire

Peu d'études bien menées, sont actuellement disponibles sur les effets analgésiques du N₂O en mélange équimolaire avec l'oxygène chez les carnivores domestiques. Ainsi, nous avons rassemblé l'ensemble des informations publiées ou issues de diverses expériences cliniques pour tenter de mieux cerner la pertinence du MEOPA en pratique vétérinaire courante.

2.3.1 – Moyens d'administration du MEOPA en médecine vétérinaire

Le montage utilisé en médecine vétérinaire apparaît similaire au montage utilisé en médecine humaine. Il se compose d'une bouteille de 5 ou 15 litres de mélange MEOPA à 170 bars sous 15°C, raccordée à un manodétendeur-débitmètre. Le circuit patient est composé soit d'un circuit de Bain (comme illustré à gauche, figure 18) soit d'un circuit en T, figure 18) chacun avec valve d'échappement et ballon. L'étanchéité du système est assurée par la présence d'un masque inhalatoire spécifique (figure 19).

Figure 18 - Système d'inhalation utilisé en médecine vétérinaire (Kalinox® « Présence »)



2.3. 2 - Adaptation des accessoires «système/patient» à la pratique vétérinaire

En médecine vétérinaire, le matériel permettant d'assurer l'étanchéité du circuit patient doit faire l'objet de quelques adaptations à l'utilisation animale. En effet, on se heurte ici dans le cas présent à un problème de coopération de la part des animaux qui bien souvent sont trop apeurés ou trop agressifs pour supporter la contrainte du montage. Il est évident dans le cas présent qu'un consentement éclairé et une coopération totale de la part de l'animal ne sont pas possibles comme cela est imposé en humaine. Par conséquent différents moyens palliatifs sont mis à la disposition des vétérinaires praticiens. Des masques d'inhalation spécialisés de toute taille sont fournis avec les montages. Pour les animaux agressifs ou intouchables, des cages à induction pourront parfois s'avérer nécessaires mais l'état de stress de l'animal est alors tel que la mise en œuvre de la procédure s'avère la plupart du temps infructueuse. Enfin des systèmes de collerettes à inhalation sont également prévus et conçus pour garantir une inhalation dans les meilleures conditions en limitant au maximum le stress et l'appréhension de l'animal. Des lunettes nasales doivent alors être placées dans les narines de l'animal et fixées. Le montage collerette ne permet alors que de limiter l'exposition du personnel soignant.

*Figure 19 – Adaptation du matériel inhalatoire à la pratique vétérinaire
(1. Cage à induction, 2. Masques vétérinaires, 3. Colerette à inhalation)*



2.3.3 - Indications potentielles du MEOPA en médecine vétérinaire

Les indications d'utilisation du N₂O sont a priori aussi nombreuses chez l'animal que chez l'homme. Cependant, la mise en œuvre de l'inhalation chez un animal non compliant peut être à l'origine d'une limite majeure à sa réelle indication. A priori, il conviendra de n'indiquer cette technique que pour des procédés peu invasifs, des actes courts, diagnostics et/ou thérapeutiques, peu douloureux (palier II maximum) pour lesquels une anesthésie générale ne s'avère pas nécessaire ou trop dangereuse :

- Animal dont l'état de santé le contre-indique à l'anesthésie générale.
- Prise en charge du chat agressif ou stressé (examen, prise de sang, injection, cathéter).
- Clichés radiographiques en position inconfortable ou douloureuse.
- Examens échographiques et ponctions échoguidées sur animal peu coopératif.
- Abdominocentèse, thoracocentèse, ponctions péricardiques, pose de drain thoracique.
- Ponction de moelle osseuse pour la réalisation d'un myelogramme
- Rinçages et ponctions articulaires
- Biopsies cutanées, retrait de masse cutanées/sous cutanées de petite taille (figure 21).
- Sondage vésical, cystocentèse
- Gestion et désinfection de plaie, débridement d'abcès, suture cutanée, pansements
- Nettoyage de fixateurs externes

Dans ces indications vétérinaires, le N₂O devra permettre d'assurer une contention chimique, ainsi qu'une analgésie générale.

Figure 20 – Chimiothérapie d'un lymphome médiastinal sur un chat agressif de 18 mois présentant une détresse respiratoire marquée.



Figure 21 – Retrait d'une large masse cutanée sur un chien de 15 ans atteint d'une insuffisance cardiaque de stade III et dont la propriétaire refuse toute forme d'anesthésie



2.3.4- Déroulement des inhalations et effets observés par le docteur Thierry Poitte

Au travers de conférences et de discussions avec le docteur T. Poitte, il nous a été possible de retracer les observations réalisées par ce confrère installé à Saint Martin en Ré. En pratique, les patients doivent être induits au masque ou à la cage à induction dans les circonstances les plus calmes possibles, à l'écart de tout foyer de stress. Contrairement à la médecine humaine, et devant l'impossibilité d'obtenir une coopération complète de l'animal, le masque est généralement maintenu de force sur la face de l'animal pendant toute la durée de l'inhalation. Même si le niveau de sédation obtenu avec le MEOPA correspond au mieux à une « sédation consciente », il est généralement possible d'obtenir un animal dans un état relaxé détaché de l'environnement. L'effet analgésique semble en général obtenu en 3 à 5 minutes pour des concentrations situées entre 40 à 60%. Le retour à l'état initial s'avère très rapide et se fait en 1 à 2 minutes. Une trentaine d'observations ont été réalisées à la clinique vétérinaire de St Martin de Ré par le docteur Poitte, regroupant les indications déjà citées : l'analgésie obtenue a permis dans la très grande majorité des cas, d'effectuer les actes envisagés, sans noter d'effet secondaire. Un unique cas d'échec analgésique et un refus d'acceptation du masque ont été relevés. Dans sa pratique, le docteur Poitte souligne que la présence des propriétaires est très souvent un élément facilitateur de l'administration.

Figure 22 - Déroulement des inhalations en fonctions des différents types de circuit

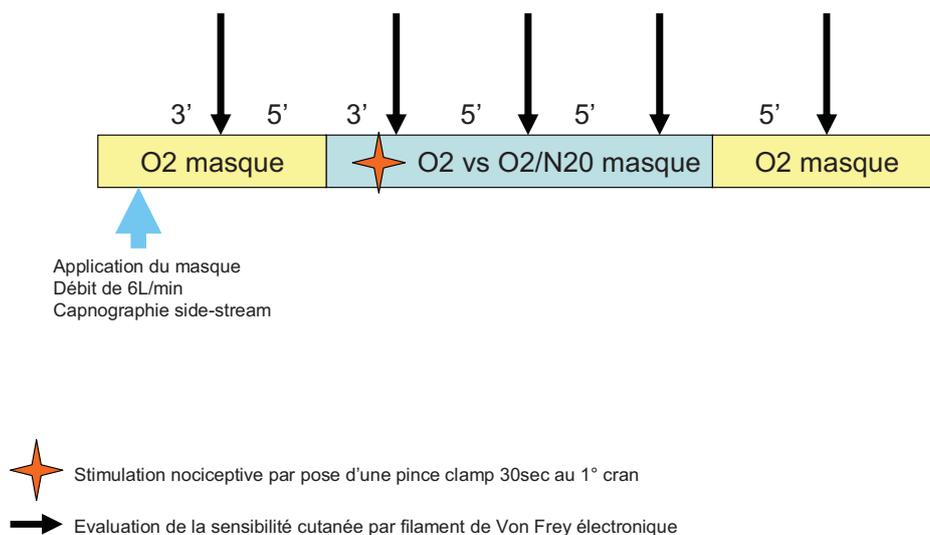


2.3.5- Une autre évaluation clinique du MEOPA

Fort de l'expérience du Docteur Poitte, l'équipe d'anesthésie-réanimation-urgence-soins intensifs de l'école nationale vétérinaire de Toulouse a cherché à se faire une idée clinique de l'efficacité du MEOPA au travers de l'observation de trois chiens.

Comme ce qui a été préalablement décrit et en suivant une séquence d'évaluation (figure 23) prédéfinie, trois chiens calmes ont été soumis à l'inhalation par masque d'un mélange équimolaire de protoxyde d'azote et d'oxygène. Les possibilités de compliance aux soins ont été cliniquement estimées par le comportement général de l'animal sous MEOPA.

Figure 23 – Séquence expérimentale d'évaluation de l'effet analgésique du N₂O



Cette approche clinique très succincte, nous a permis de constater :

- L'absence de réduction de vigilance chez les trois chiens après plus de 10 min d'inhalation. Un des trois chiens a même présenté une agitation importante ayant légitimé l'arrêt immédiat d'administration.
- L'absence de nausées et vomissements induits, mais un des trois chiens a présenté un ptialisme intense.
- Par ailleurs, les manipulations douces réalisées chez les trois animaux, n'ont pas permis de convaincre les cliniciens présents de l'existence d'une quelconque indifférence de l'animal à son environnement.

Face à l'absence manifeste d'effets cliniques perceptibles, il a été décidé de ne pas tenter d'évaluer l'effet analgésique potentiel du mélange gazeux.

2.3.6 – Limites de la méthode issues de ces différentes observations

Le MEOPA, chez les animaux de même qu'en humaine, montre parfois une non efficacité clinique. A cela s'ajoute le fait que les animaux peu coopératifs se révèlent souvent incompatibles avec une quelconque possibilité d'inhalation de gaz même inodore. Si les observations réalisées par certains confrères peuvent apparaître encourageantes, les essais infructueux que nous avons réalisés ne sont pas de nature à maintenir l'idée que ce mélange gazeux puisse avoir un réel intérêt pratique.

Ainsi, il apparaît que l'utilisation d'un mélange équimolaire de protoxyde d'azote et d'oxygène en médecine vétérinaire doit faire l'objet d'une évaluation beaucoup plus large avant de pouvoir envisager sa plus large utilisation vétérinaire. Il convient en outre de souligner que contrairement aux pratiques anesthésiques de médecine humaine, le MEOPA représente en médecine vétérinaire une dépense anesthésique assez élevée.

CONCLUSION

En médecine humaine, si le N₂O peut être considéré comme un agent inhalé pertinent dans diverses situations cliniques, cela apparaît moins clair en médecine vétérinaire.

Au vu de cette synthèse, le protoxyde d'azote apparaît chez l'homme comme un agent analgésique d'actualité, d'utilisation très simple, doté d'une bonne sécurité d'emploi, notamment en pédiatrie et en dentisterie humaine. Il permet de contrôler la douleur dans des situations où celle-ci reste modérée. Chez l'homme, la prédictibilité de ses effets, ses propriétés « on/off », l'absence d'effet de narcose en utilisation unique, et l'effet d'épargne observé avec les anesthésiques généraux en font un agent aux nombreuses indications. Les effets indésirables associés à son inhalation même s'ils sont à prendre en considération restent rares.

Malgré cela, son utilisation au sein des blocs opératoires a été considérablement réduite en raison de son faible bénéfice clinique. A l'heure actuelle, Le MEOPA n'est pratiquement plus qu'utilisé en pratique urgentiste et de soins infirmiers.

Même si en premier abord, l'utilisation vétérinaire de ce mélange équimolaire offre des perspectives d'indication plutôt larges, les quelques essais réalisés sans méthodologie expérimentale rigoureuse ne semblent pas apporter d'arguments réellement en faveur d'une efficacité clinique suffisante en intensité et reproductibilité. Cependant, il faut tout de même souligner la très faible quantité d'étude à disposition dans le monde vétérinaire et la quasi inexistence de publications concernant ses effets sur les carnivores domestiques. Le débat sur la pertinence clinique d'un mélange équimolaire protoxyde d'azote/oxygène chez les carnivores domestiques reste donc ouvert.

AGREMENT ADMINISTRATIF

Je soussigné, A. MILON, Directeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, certifie que

Mr ROMAIN JAYER

a été admis(e) sur concours en : 2004

a obtenu son certificat de fin de scolarité le : 11 juin 2009

n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

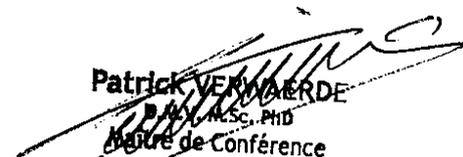
Je soussigné, Patrick VERWAERDE, Maître de Conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, autorise la soutenance de la thèse de :

Mr ROMAIN JAYER

intitulée :

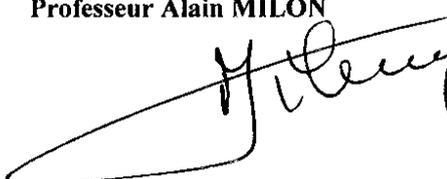
« Intérêt d'un mélange équimolaire protoxyde d'azote/oxygène chez les carnivores domestiques *synthèse clinique* »

Le Professeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Docteur Patrick VERWAERDE



Patrick VERWAERDE
D.V.M., M.Sc., Ph.D.
Maître de Conférence
Anesthésie-Réanimation

Vu :
Le Directeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Professeur Alain MILON



Vu :
Le Président de la thèse :
Professeur Christian VIRENQUE



Vu le :
Le Président
de l'Université Paul Sabatier
Professeur Gilles FOURTANIER



UNIVERSITÉ PAUL SABATIER TOULOUSE
Enseignement agricole
Formations grandeur nature

Annexes

	FICHE DE DONNEES DE SECURITE	Page : 1
		Edition révisée n° : 2 - 0
		Date : 1 / 8 / 2008
		Remplace la fiche : 7 / 3 / 2001
KALINOX 170 bar (Protoxyde d'Azote / Oxygène 50% / 50%)		ALSF-KALINOX



Etiquette 2.2 : Gaz non inflammable et non toxique.



Etiquette 5.1 : Substances comburantes.



O : Comburant

1 IDENTIFICATION DE LA SUBSTANCE / PRÉPARATION ET DE LA SOCIÉTÉ / ENTREPRISE

Nom commercial : KALINOX 170 bar
(Protoxyde d'Azote / Oxygène 50% / 50%)

N° FDS : ALSF-KALINOX

Identification de la société : AIR LIQUIDE Santé FRANCE
6 rue Cognacq-Jay
75007 PARIS
Tel: 01.44.11.00.00

N° de téléphone en cas d'urgence : 33.01.45.42.59.59

2 IDENTIFICATION DES DANGERS

Identification des dangers : Oxydant. Entretien vivement la combustion. Peut réagir violemment avec les matières combustibles.
Gaz comprimé.

3 COMPOSITION / INFORMATIONS SUR LES COMPOSANTS

Substance / Préparation : Préparation.

Nom de la substance	Contenance	No CAS	No CE	Numéro index	Classification
Protoxyde d'azote	: 50 %	10024-97-2	233-032-0	-----	O; R8
Oxygène	: 50 %	7782-44-7	231-956-9	008-001-00-8	O; R8

4 PREMIERS SECOURS

- Ingestion : L'ingestion n'est pas considérée comme un mode d'exposition possible.

5 MESURES DE LUTTE CONTRE L'INCENDIE

Classe d'inflammabilité : Ininflammable.

Risques spécifiques : Entretien la combustion.
L'exposition prolongée au feu peut entraîner la rupture et l'explosion des récipients.

Produits de combustion dangereux : En cas d'incendie la décomposition thermique peut conduire aux fumées toxiques et/ou corrosives suivantes : Oxyde Nitrique / Dioxyde d'azote

Moyens d'extinction

- Agents d'extinction appropriés : Tous les agents d'extinction connus peuvent être utilisés.

Méthodes spécifiques : Si possible, arrêter le débit gazeux.
S'éloigner du récipient et le refroidir avec de l'eau depuis un endroit protégé.

Equipements de protection spéciaux pour pompiers : Utiliser un appareil respiratoire autonome et un vêtement de protection chimiquement résistant.

6 MESURES À PRENDRE EN CAS DE DISPERSION ACCIDENTELLE

Précautions individuelles : Evacuer la zone.
Assurer une ventilation d'air appropriée.
Eliminer les sources d'inflammation.

Précautions pour l'environnement : Essayer d'arrêter la fuite.

AIR LIQUIDE Santé FRANCE
6 rue Cognacq-Jay 75007 PARIS
Tel: 01.44.11.00.00

En cas d'urgence : 33.01.45.42.59.59

Annexe 1.2 : Fiche technique du produit MEOPA (Air Liquide) Kalinox (2/4)

	FICHE DE DONNEES DE SECURITE	Page : 2
		Edition révisée n° : 2 - 0
		Date : 1 / 8 / 2008
		Remplace la fiche : 7 / 3 / 2001
KALINOX 170 bar (Protoxyde d'Azote / Oxygène 50% / 50%)		ALSF-KALINOX

6 MESURES À PRENDRE EN CAS DE DISPERSION ACCIDENTELLE (suite)

Empêcher la pénétration du produit dans les égouts, les sous-sols, les fosses, ou tout autre endroit où son accumulation pourrait être dangereuse.

Méthodes de nettoyage : Ventiler la zone.

7 MANIPULATION ET STOCKAGE

Stockage : Entreposer à l'écart des gaz inflammables et des autres produits inflammables. Entreposer le récipient dans un endroit bien ventilé, à température comprise entre 0°C et 50°C, à l'abri du gel.

Manipulation : Ouvrir lentement le robinet pour éviter un choc de pression. Empêcher l'aspiration d'eau dans le récipient. Interdire les remontées de produits dans le récipient. Utiliser seulement l'équipement spécifié approprié à ce produit et à sa pression et température d'utilisation. Contacter votre fournisseur de gaz en cas de doute. Se reporter aux instructions du fournisseur pour la manipulation du récipient.

8 CONTRÔLE DE L'EXPOSITION / PROTECTION INDIVIDUELLE

Protection individuelle : Ne pas fumer pendant la manipulation du produit. Assurer une ventilation appropriée.

Limites d'exposition professionnelle : Protoxyde d'azote : TLV® -TWA [ppm] : 50
 Protoxyde d'azote : OEL (UK)-LTEL [ppm] : 100
 Protoxyde d'azote : HTP-vården - 8 H - [ppm] : 100
 Protoxyde d'azote : HTP-vården - 8 H - [mg/m³] : 180
 Protoxyde d'azote : NGV - [ppm] : 100
 Protoxyde d'azote : NGV - [mg/m³] : 180
 Protoxyde d'azote : KTV - [ppm] : 500
 Protoxyde d'azote : KTV - [mg/m³] : 900
 Protoxyde d'azote : MAK (AU) Tagesmittelwert (ml/m³) : 100
 Protoxyde d'azote : MAK (AU) Tagesmittelwert (mg/m³) : 180
 Protoxyde d'azote : MAK (AU) Kurzzeitwerte (mg/m³) : 720
 Protoxyde d'azote : MAK (AU) Kurzzeitwerte (ml/m³) : 400
 Protoxyde d'azote : Arbeitsplatzgrenzwert AGW - Germany [mg/m³] TRGS 900 : 100
 Protoxyde d'azote : Arbeitsplatzgrenzwert AGW - Germany [ppm] TRGS 900 : 180
 Protoxyde d'azote : Spitzenbegrenzung / Überschreitungsfaktor AGW - Germany TRGS 900 : 2

9 PROPRIÉTÉS PHYSIQUES ET CHIMIQUES

Etat physique à 20 °C : Gaz comprimé.

Couleur : Gaz incolore.

Odeur : Non détectable à l'odeur.

Densité relative, gaz (air=1) : Plus lourd que l'air.

Solubilité dans l'eau [mg/l] : Pas de donnée fiable disponible.

Autres données : Gaz ou vapeur plus lourd que l'air. Peut s'accumuler dans les endroits confinés, en particulier au niveau ou en-dessous du sol.

10 STABILITÉ ET RÉACTIVITÉ

Stabilité et réactivité : Peut réagir violemment avec les matières combustibles. Peut réagir violemment avec les réducteurs. Oxyde violemment les matières organiques.

	FICHE DE DONNEES DE SECURITE	Page : 3
		Edition révisée n° : 2 - 0
		Date : 1 / 8 / 2008
		Remplace la fiche : 7 / 3 / 2001
KALINOX 170 bar (Protoxyde d'Azote / Oxygène 50% / 50%)		ALSF-KALINOX

11 INFORMATIONS TOXICOLOGIQUES

Informations toxicologiques : Ce produit n'a pas d'effet toxicologique connu.

12 INFORMATIONS ÉCOLOGIQUES

Précautions pour l'environnement : Empêcher la pénétration du produit dans les égouts, les sous-sols, les fosses, ou tout autre endroit où son accumulation pourrait être dangereuse.

Effet sur la couche d'ozone : Aucun(e).

Potentiel de réchauffement planétaire (PRP) : Contient un (des) gaz à effet de serre, non soumis au Règlement 842/2006/EC

13 CONSIDÉRATIONS RELATIVES À L'ÉLIMINATION

Généralités : Ne pas rejeter dans tout endroit où son accumulation pourrait être dangereuse. Contacter le fournisseur si des instructions sont souhaitées.

Méthode d'élimination : Consulter le fournisseur pour des recommandations spécifiques.

14 INFORMATIONS RELATIVES AU TRANSPORT

No ONU : 3156

I.D. n° : 25

ADR/RID

- Désignation officielle de transport : GAZ COMPRIMÉ COMBURANT, N.S.A.
- ADR Classe : 2
- Code de classification ADR/RID : 1 O
- Etiquetage ADR : 2.2
5.1

Autres informations relatives au transport : Eviter le transport dans des véhicules dont le compartiment de transport n'est pas séparé de la cabine de conduite.
S'assurer que le conducteur du véhicule connaît les dangers potentiels du chargement ainsi que les mesures à prendre en cas d'accident ou autres éventualités.

Avant de transporter les récipients :

- S'assurer que les récipients sont fermement arrimés.
- S'assurer que le robinet de bouteille est fermé et ne fuit pas.
- S'assurer que le bouchon de protection de sortie du robinet (quand il existe) est correctement mis en place.
- S'assurer que le dispositif de protection du robinet (quand il existe) est correctement mis en place.
- Assurer une ventilation convenable.
- Se conformer à la réglementation en vigueur.

15 INFORMATIONS RÉGLEMENTAIRES

Classification CE : O; R8

Etiquetage CE

- Symbole(s) : O : Comburant
- Phrase(s) R : R8 : Favorise l'inflammation des matières combustibles.
- Phrase(s) S : S17 : Tenir à l'écart des matières combustibles.

Annexe 1.4 : Fiche technique du produit MEOPA (Air Liquide) Kalinox (4/4)

	FICHE DE DONNEES DE SECURITE	Page : 4
		Edition révisée n° : 2 - 0
		Date : 1 / 8 / 2008
		Remplace la fiche : 7 / 3 / 2001
KALINOX 170 bar (Protoxyde d'Azote / Oxygène 50% / 50%)		ALSF-KALINOX

16 AUTRES INFORMATIONS

Réceptacle sous pression.
S'assurer que toutes les réglementations nationales ou locales sont respectées.

La présente Fiche de Données de Sécurité a été établie conformément aux Directives Européennes en vigueur et est applicable à tous les pays qui ont traduit les Directives dans leur droit national.

Avant d'utiliser ce produit pour une expérience ou un procédé nouveaux, examiner attentivement la compatibilité et la sécurité du matériel mis en oeuvre.

Les informations données dans ce document sont considérées comme exactes au moment de son impression. Malgré le soin apporté à sa rédaction, aucune responsabilité ne saurait être acceptée en cas de dommage ou d'accident résultant de son utilisation.

Fin du document

BIBLIOGRAPHIE

1

DWYER R, BENNETT H.L, EGER E

Effects of isoflurane and nitrous oxide in subanesthetic concentrations on memory and responsiveness in volunteers.

Anesthesiology 1992; **77**: 888-98

2

ALBERTIN A, CASATI A, BERGONZI PC

Effect of adding nitrous oxide on MAC of sevoflurane combined with two target-controlled concentrations of remifentanyl in women.

Eur J Anaesthesiol 2005 ; **22**: 431-7

3

DAVIDSON L.A, MACLEOD A.D, HOWIE J.C

Effective concentration 50 for propofol with and without 67 % nitrous oxide.

Acta Anaesthesiol Scand 1993; **37**: 458-64

4

STENQVIST O,

Nitrous oxide kinetics

Anesth Analg 1993; **77**: 954-62.

5

LICHTOR I.L, LANE B.S, ZIMMERMAN M.B

Residual sleepiness after N₂O sedation: a randomized control trial.

BMC Anesthesiol 2004; **4**: 5

6

MAZE M, FUJINAGA F

Pharmacology of nitrous oxide.

Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2001; **15,3**: 339-48

7

ROBERTS G.J, WIGNALL B.K

Efficacy of the laryngeal reflex during oxygen-nitrous oxide sedation.

Br J Anaesth 1982; **54**: 1277-81

8

PARBROOK G.D, REES G.A.D, ROBERTSON G.S

Relief of postoperative pain. Comparison of 25% nitrous oxide and oxygen mixture with morphine.

BMJ 1964; **2**: 480-2.

9

CARBAJAL R

Analgesie par mélange (50/50) de protoxyde d'azote-oxygène chez l'enfant.

Arch Pediatr 1999; **6**: 578-85.

10

ZHANG Q, ROSENBERG M, KUGEL G

Effect of nitrous oxide on intracellular events of GT₁M₇ GnRH-secreting neurons.

Anesth Prog 2003; **50**: 53-61

11

SIMONNET G, RIVAT C

Opioid-induced hyperalgesia: abnormal or normal pain?

- 12
CHAPMAN C.R, BENEDETTI C.
Nitrous oxide effects on cerebral evoked potential to pain: partial reversal with a narcotic antagonist.
Anesthesiology 1979; **51**: 135-8
- 13
ZACNY J.P, CONRAN A, PARDO H,
Effects of nalaxone on nitrous oxide actions in healthy volunteers
Pain 1999; **83** (3): 411–8
- 14
CHAPMAN W.P, ARROWOOD J.O, BEECHER H.K
The analgesic effects of low concentration of nitrous oxide compared in man to morphine.
J Clin Invest 1943; **22**: 871-5
- 15
GILLMAN M.A, LICHTIGFELD F.I.
Pharmacology of psychotropic analgesic nitrous oxide as a multipotent opioid agonist.
Int J Neurosci 1994; **76**: 5-12.
- 16
MAZE M, FUJINAGA M
Recent advances in understanding the actions and toxicity of nitrous oxide.
Anaesthesia 2000; **55**: 311-4
- 17
DAWSON C, CHOW A, MAZE M,
Dexmedetomidine Enhances Analgesic Action of Nitrous Oxide
Anesthesiology 2004; **100**: 894–904
- 18
FUKUHARA N, ISHIKAWA T, XIONG L,
Central noradrenergic mediation of nitrous oxide-induced analgesia in rats
Can J Anaesth 1998; **45**: 1123-1129
- 19
JEVTOVIC-TODOROVIC V, TODOROVIC SM, MENNERICK S,
Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin
Nat Med 1998; **4**: 460–3
- 20
ZHANG Y, MD, EGER E.I, II, DUTTON R.C,
Inhaled Anesthetics Have Hyperalgesic Effects at 0.1 Minimum Alveolar Anesthetic Concentration
Anesth Analg 2000; **91**: 462–6
- 21
CASON B.A, DEMAS K.A, MAZER C.D
Effects of nitrous oxide on coronary pressure and regional contractile function in experimental myocardial ischemia.
Anesth Analg 1991; **72**: 604-11
- 22
SEILGREN J, PONTEN J, WALLIN B.G
Percutaneous recording of muscle nerve sympathetic activity during propofol, nitrous oxide, and isoflurane anesthesia in humans.
Anesthesiology 1990; **73**: 20-7

23

EBERT T.I

Differential effects of nitrous oxide on baroreflex control of heart rate and peripheral sympathetic nerve activity in humans.

Anesthesiology 1990; **72** : 16-22

24

TANAKA M, NISHIKAWA T

Effects of nitrous oxide on baroreflex gain and heart rate variability.

Acta Anaesthesiol Scand 2004; **48**: 1163-7

25

SHIGA T, WAJIMA Z, INOUE T

Nitrous oxide produces minimal hemodynamic changes in patients receiving a propofol-based anesthetic: an esophageal Doppler ultrasound study.

Can J Anaesth 2003; **50**: 649-52.

26

MESSINA A.G, YAO F.S, CANNING H

The effect of nitrous oxide on left ventricular pump performance and contractility in patients with coronary artery disease: effect of preoperative ejection fraction.

Anesth Analg 1993; **77**: 954-62.

27

FINK B.R

Diffusion anoxia.

Anesthesiology 1955; **16**: 511-9

28

WILKINS C.J, REED P.N, AITKENHEAD A.R,

Hypoxaemia after inhalation of 50% nitrous oxide and oxygen.

Br J Anaesth 1989 Sep; **63**(3): 346-7

29

TEIXEIRA F.M, TOMITA S, LIMA M.A

Evaluation of tympanometric alterations in patients subject to general anesthesia with nitrous oxide.

Rev Bras Otorhinolaringol 2005; **71**: 274-80.

30

LEE E.L

Use of nitrous oxide causing severe visual loss 37 days after retinal surgery.

Br J Anaesth 2004; **93**: 464-6

31

AKCA O, LENHARDT R, FLEISCHMANN E

Nitrous oxide increases the incidence of bowel distension in patients undergoing elective colon resection.

Acta Anaesthesiol Scand 2004; **48**: 894-8

32

KROGH B, JORN JENSEN P, HENNEBERG S.W

Nitrous oxide does not influence operating conditions or postoperative course in colonic surgery.

Br J Anaesth 1994; **72**: 55-7

33

ORHAN-SUNGUR M, APFEL C, AKCA O

Effects of nitrous oxide on intraoperative bowel distension.

Curr Opin Anaesthesiol 2005; **18**: 620-4

34

EL-KADY A.A, ABD-EL-RAZEK M.
Intraperitoneal explosion during female sterilization by laparoscopic electrocoagulation. A case report.
Int J Gynaecol Obstet 1976; **14**: 487-8

35

BOUHOURS G, TESSON B, DE BOURMONT S
Explosion peropératoire de gaz intestinaux: à propos d'un cas.
Ann Fr Anesth Réanim 2003; **22**: 366-8

36

GUTTORMSEN A.B, REFSUM H, UELAND P.M,
The interaction between nitrous oxide and cobalamin biochemical effects and clinical consequences.
Acta Anaesthesiol Scand 1994; **38**: 753–6

37

WEIMANN J,
Toxicology of nitrous oxide
Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2003; **17**: 47–61

38

BADNER N.B, DRADER K, FREEMAN D
The use of intraoperative nitrous oxide leads to postoperative increases in plasma homocysteine.
Anesth Analg 1998; **87**: 711-3

39

SELZER R.R, ROSENBLATT D.S, LAXOVA R,
Adverse effect of nitrous oxide in a child with
5,10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency
N Engl J Med 2003; **349**:45–50

40

VINCIGUERRA C, CHAZERAIN P, OLIVERO DE RUBIANA J.P,
Postoperative combined medullary sclerosis revealing Biermer's disease: toxic effect of nitrous oxide
Rev Neurol (Paris) 2000 Jul; **156**(6-7): 665-7

41

ROWNEY DA, FAIRGRIEVE R, BISSONNETTE B.
The effect of nitrous oxide on cerebral blood flow velocity in children anaesthetised with sevoflurane.
Anaesthesia 2004; **59**: 10-4

42

LAYZER R.B, FISHMAN R.A, SCHAFFER J.A
Neuropathy following abuse of nitrous oxide.
Neurology 1978; **28**: 504-6

43

DORAN M, RASSAM SS, JONES LM,
Toxicity after intermittent inhalation of nitrous oxide for analgesia.
BMJ 2004; **328**: 1364–5.

44

COHEN AUBART F, SEDEL F, VICART S,
Nitric-oxide triggered neurological disorders in subjects with vitamin B12 deficiency
Rev Neurol (Paris) 2007 Mar; **163**(3): 362-4

45

FLIPPO T.S, HOLDER W.D

Neurologic degeneration associated with nitrous oxide anesthesia in patients with vitamin B12 deficiency.

Arch Surg 1993; **128**: 1391-5

46

WACLAWIK A.I, LUZZIO C.C, JUHASZ-POCSINE K

Myeloneuropathy from nitrous oxide abuse: unusually high methylmalonic acid and homocysteine levels.

WMJ 2003; 102: 43-5

47

DALE O, HUSUM B,

Nitrous oxide: At threat to personnel and global environment?

Acta Anaesthesiol Scand 1994; **38**: 777-9.

48

ROWLAND A.S, BAIRD D.D, WEINBERG C.R,

Reduced fertility among women employed as dental assistants exposed to high levels of nitrous oxide.

N Engl J Med 1992; **327**: 993-7

49

FUJINAGA M.

Teratogenicity of nitrous oxide.

Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2001; **15**: 363-75.

50

MAZZE R.I

Nitrous oxide during pregnancy.

Anaesthesia 1986; **41**: 897-9

51

MAZZE R.I, FUJINAGA M, RICE S.A

Reproductive and teratogenic effects of nitrous oxide, halothane, isoflurane, and enflurane in Sprague-Dawley rats.

Anesthesiology 1986; 64: 339-44

52

TRAMER 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

53

VANACKER BE

Impact of nitrous oxide on postoperative nausea and vomiting after desflurane anesthesia for breast surgery.

Acta Anaesthesiol Belg 1999; **50**: 77-81

54

NADER ND, SIMPSON G, REEDY RL

Middle ear pressure changes after nitrous oxide anesthesia and its effect on postoperative nausea and vomiting.

Laryngoscope 2004; **114**: 883-6

55

SHERMAN S.J, CULLEN B.F

Nitrous oxide and the greenhouse effect.

Anesthesiology 1988; **68**: 816-7

56

LOGAN M, FARMER J.G,
Anaesthesia and the ozone layer
Br J Anaesth 1989; **63**: 645–7.

57

BRACKEN A.B, BROUGHTON G.B, HILL D.W
Equilibria for mixtures of oxygen with nitrous oxide and carbon dioxide and their relevance to the storage of N₂O–O₂ cylinders for use in analgesia.
J Phys D Appl Phys 1970; **3**: 1747–58

58

SULLIVAN I, BENGER J
Nitrous oxide in emergency medicine.
Emerg Med J 2003; **20**: 214–7

59

BASKETT P.J.F,
Nitrous oxide in prehospital care.
Acta Anaesthesiol Scand 1994; **38**: 775–6

60

HENDERSON J.M, SPENCE D.G, KOMOCAR L.M
Administration of nitrous oxide to pediatric patients provides analgesia for venous cannulation.
Anesthesiology 1990; **72**: 269–71

61

DOLLFUS C, ANNEQUIN D, ADAM M,
Analgésie par le protoxyde d'azote pour la pratique de gestes douloureux en oncohématologie pédiatrique.
Ann Pediatr (Paris) 1995; **42**: 115–21

62

EVANS J.K, BUCKLEY S.L, ALEXANDER A.H
Analgesia for the reduction of fractures in children: a comparison of nitrous oxide with intramuscular sedation.
J Pediatr Orthop 1995; **15**: 73–7

63

AKROFI M, MILLER S, COLFAR S,
A randomised comparison of three methods of analgesia for chest drain removal in postcardiac surgical patients.
Anesth Analg 2005; **100**: 205–9

64

NOTINI-GUDMARSSON A.K, DOLK A, JAKOBSSON J
Nitrous oxide: a valuable alternative for pain relief and sedation during routine colonoscopy.
Endoscopy 1996; **28**: 283–7

65

CASTERA L, NEGRE I, SAMII K
Patient-administered nitrous oxide–oxygen inhalation provides safe and effective analgesia for percutaneous liver biopsy: a randomized placebo-controlled trial.
Am J Gastroenterol 2001; **96**: 1553

66

PIETREMENT C, SALOMON R, MONCEAUX F
Analgésie par le protoxyde d'azote pour la réalisation de la biopsie rénale percutanée chez l'enfant.
Arch Pediatr 2001; **8**: 14–9

67

FAUROUX B, ONODY P, GALL O

The efficacy of premixed nitrous oxide and oxygen for fiberoptic bronchoscopy in pediatric patients. A randomized, double-blind, controlled study.
Chest 2004; **125**: 315–21

68

MASOOD J, SHAH N, ANDREWS L.H

Nitrous oxide (Entonox) inhalation and tolerance of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a double blind randomised controlled study.
J Urol 2002; **168**: 116–20

69

COOK H.L, NEWSOM R.S.B, MENSAH E

Entonox as an analgesic agent during panretinal photocoagulation.
Br J Ophthalmol 2002; **86**: 1107–8

70

IRESTEDT L

Current status of nitrous oxide for obstetric pain relief.
Acta Anaesthesiol Scand 1994; **38**: 771–2.

71

HENNEQUIN M, MANIERE M.C, ALBECKER-GRAPPE S

The use of a prefixed 50% N₂O–50% O₂ mixture as a drug for sedation in patients with special needs: a prospective multicentric trial.
J Clin Psychopharm 2004; **24**: 552–4

72

FABRE S, VAYSSE F, CARPENTIER C

Le MEOPA est-il une alternative à l'anesthésie générale pour les soins dentaires chez l'enfant ?
Ann Fr Anesth Reanim 2004; **23**: 72–3

73

REINSTRUP P, RYDING E, OHLSSON T

Cerebral blood volume in humans during normo- and hypocapnia: influence of nitrous oxide.
Anesthesiology 2001; **95**: 1079-82

74

HOHNER P, BACKMAN C, DIUMOND G

Effects of nitrous oxide on systemic and coronary haemodynamics, regional ventricular function and incidence of myocardial ischaemia.
Acta Anaesthesiol Scand 1994; **38**: 793-804

75

HOHNER P, REIZ S

Nitrous oxide and the cardiovascular system.
Acta Anaesthesiol Scand 1994; **38**: 763-6

76

SHAPIRO J.D, EL-BAZ N.M

N₂O has no place during oropharyngeal and laryngotracheal procedures
Anesthesiology 1987; **66**: 447-8

77

LAMPE G.H, WAUK L.Z, DONEGAN J.H

Effect on outcome of prolonged exposure of patients to nitrous oxide
Anesth Analg 1990; **71**: 586-90

78

NUNN J.F, SHARER N.M, GORCHEIN A

Megaloblastic haemopoiesis after multiple short-term exposure to nitrous oxide.

Lancet 1982; **1**: 1379-81.

79

KOZMARY S.V, LAMPE G.H, BENEFIELD D

No finding of increase myocardial ischemia during or after carotid endarterectomy under anesthesia with nitrous oxide.

Anesth Analg 1990, **71**: 591-6

80

ANNEQUIN D, CARBAJAL R, CHAUVIN P,

Fixed 50% nitrous oxide–oxygen mixture for painful procedures.

Pediatrics 2000; **105**: 141-7

81

GALL O, ANNEQUIN D, VAN GLABEKE E

Adverse events of premixed nitrous oxide and oxygen for procedural sedation in children.

Lancet 2001; **358**: 1514–5.

82

GIRAUD C, GALENE E, BEGUE D

Utilisation et effets indésirables du mélange analgésique protoxyde d’azote/oxygène 50/50 (mole/mole) : évaluation du suivi de l’ATU de cohorte du laboratoire pharmaceutique SOL France.

J Pharm Clin 2004; **23**: 1–14.

83

ANNEQUIN D, MURAT I

Bonnes pratiques pour l’utilisation, à titre d’antalgique, du mélange équimolaire oxygène-protoxyde d’azote (Entonox®) chez l’enfant.

Ann Fr Anesth Reanim 1998; **17**: 160–3.

84

DULA D.J

Nitrous oxide analgesia

Clinical procedures in emergency medicine. 2nd edition.

Philadelphia. W.B Saunders Company; 1991. 50614 p.

Toulouse, 2010

NOM : JAYER

Prénom : Romain

INTERÊT D'UN MELANGE EQUIMOLAIRE PROTOXYDE D'AZOTE / OXYGENE
CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES - SYNTHÈSE CLINIQUE

RESUME : Principalement connu pour ses propriétés « hilarantes », le protoxyde d'azote (N₂O) est un vieux gaz anesthésique. Introduit par les dentistes et les obstétriciens, comme agent de la narcose il n'est plus utilisé de nos jours que ses propriétés analgésiques. Administré par voie inhalatoire sous la forme d'un mélange équimolaire avec l'oxygène, il permet d'assurer au cours de soins infirmiers ou ambulatoires la prise en charge de douleurs iatrogènes d'intensité légère à modérée et de courte durée.

Sa pharmacocinétique rapide et sa concentration alvéolaire minimale élevée en font un agent prédictible, réversible, maintenant un état conscient du patient, aux propriétés « on/off » intéressantes en pratique pour des actes nécessitant une induction et un réveil rapide. Le mécanisme analgésique, toujours à l'étude, serait proche du mode d'action des morphiniques par modulation des voies de transmission de la douleur à l'étage spinal ou supra-spinal (libération d'opioïdes endogènes).

Concernant son utilisation chez les carnivores domestiques, peu d'études sérieuses permettent de juger de son efficacité. Cependant au travers des observations rassemblées dans cette thèse, son utilisation reste discutée en raison de la difficulté d'obtenir la coopération de la part d'animaux stressés n'acceptant que difficilement la contrainte du montage.

MOTS-CLES : PROTOXYDE D'AZOTE / ANALGESIE / REVERSIBILITE / CARNIVORES

ENGLISH TITLE: INHALATION INTEREST OF A NITROUS OXIDE EQUIMOLAR MIXTURE TO THE DOMESTIC PETS - CLINICAL SYNTHESIS

ABSTRACT : Mainly known for its "hilarious" properties, the nitrous oxide (N₂O) is an old anesthetic gas. Introduced by the dentists and the obstetricians as an agent of the narcosis, it is nowadays, used only for its analgesic properties. Administered by inhalation with an equimolar mixture, it allows nursing or ambulatory care of iatrogenous pains of low or moderate intensity and short-term.

Its fast pharmacokinetic and its high minimal alveolar concentration make it a predictable, reversible agent, maintaining patient consciousness, with "on / off" properties interesting in practice for acts requiring fast induction and awakening.

Analgesic mechanism, always in study would be close to morphinics action by modulation of pain transmission ways (opioid endogenous).

Concerning domestic pets, few serious studies allow to judge his efficiency. However through the collected observations of this thesis, its use remains controversial because of the difficulty obtaining the cooperation of stressed animals which do not tolerate the process constraint.

KEYWORDS: NITROUS OXIDE / ANALGESIA / REVERSIBILITY/ DOMESTIC PETS