

# Protoxyde d'azote lors de l'utilisation du MEOPA en milieu de soins : toxicité, situations d'exposition, données métrologiques, pistes de prévention et rôle du médecin du travail

## EN RÉSUMÉ

Le MEOPA (mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote) est de plus en plus largement utilisé en milieu de soins, que ce soit en structure hospitalière ou autres (hospitalisation à domicile, odontologie...). Des campagnes de mesures récentes, menées par les CARSAT et l'INRS, ont montré des niveaux d'exposition professionnelle au protoxyde d'azote supérieurs aux recommandations disponibles. Devant les interrogations des professionnels sur les risques liés à l'exposition professionnelle potentielle au MEOPA, cet article présente les données existantes sur la toxicité du protoxyde d'azote, les situations d'exposition au MEOPA, les pistes de prévention ainsi que le rôle du médecin du travail.

### AUTEURS :

J. Passeron\*, A. Guilleux\*\*, M. Guillemot\*\*\*, E. Langlois\*\*\*, F. Pillière\*

\* Département Études et assistance médicales, INRS

\*\* Département Expertise et conseil technique, INRS

\*\*\* Département Métrologie des polluants, INRS

### MOTS CLÉS

Personnel soignant /  
Risque chimique /  
Produit chimique /  
Métrologie /  
Surveillance  
biologique /  
Surveillance  
médicale /  
Milieu de soins /  
Biométrie / Suivi  
médical



© Dr. C. CAISSO POUR L'INRS

**L**e mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote (MEOPA) est un médicament analgésique composé, comme son nom l'indique, d'un mélange gazeux équimolaire de 50 % d'oxygène et 50 % de protoxyde d'azote ; il est le plus souvent proposé en bouteilles de gaz comprimé. En France, l'utilisation du MEOPA débute dans les années 80 de façon marginale. Elle se généralise suite à la délivrance d'une autorisation temporaire d'utilisation

## Protoxyde d'azote lors de l'utilisation du MEOPA en milieu de soins :

toxicité, situations d'exposition, données métrologiques, pistes de prévention et rôle du médecin du travail

*1. En France, l'utilisation exceptionnelle de spécialités pharmaceutiques ne bénéficiant pas d'AMM et ne faisant pas l'objet d'un essai clinique est conditionnée à l'obtention d'une ATU. Les ATU sont délivrées par l'ANSM lorsque les spécialités sont destinées à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou rares, qu'il n'existe pas de traitement approprié et que leur efficacité et leur sécurité d'emploi sont présumées en l'état des connaissances scientifiques (Source ANSM).*

(ATU)<sup>1</sup> par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) le 30 mars 1998, puis suite à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2001. L'utilisation s'est encore étendue lors de la modification de cette AMM le 30 novembre 2009, avec une autorisation de la sortie du MEOPA de la réserve hospitalière et une délivrance autorisée pour un usage professionnel, en particulier dans les cabinets dentaires. Cette sortie de la réserve hospitalière s'est accompagnée d'un plan de gestion des risques (PGR) ainsi que de suivis de pharmacovigilance et d'addictovigilance par l'ANSM.

En raison de cette extension d'utilisation, des interrogations concernant les risques liés à l'exposition professionnelle potentielle au MEOPA ont été soulevées.

À l'occasion du suivi de pharmacovigilance, réalisé par le centre de pharmacovigilance de Nantes de l'ANSM, il a été rapporté 4 cas d'effets indésirables non graves survenus chez les soignants, durant la période de novembre 2011 à décembre 2013 (« *Suivi national de pharmacovigilance des spécialités à base de MEOPA : KALINOX®, ENTONOX®, OXYNOX®, ANTASOL®* » [1]). En septembre 2016, l'ANSM a également diffusé une lettre aux professionnels de santé rappelant les règles de bon usage du MEOPA [2].

En 2015, plusieurs Caisses d'assurance retraite et de la santé au travail (CARSAT), dont la CARSAT Bretagne, ont été sollicitées par les structures de soins au sujet de l'utilisation du MEOPA et des expositions des soignants.

Par ailleurs, le laboratoire de chimie analytique organique de l'INRS travaille depuis plusieurs années au développement de nouvelles mé-

thodes d'évaluation de l'exposition au protoxyde d'azote (N<sub>2</sub>O). Les dernières avancées dans ce domaine ont permis de mettre au point un dispositif de prélèvement et une méthode d'analyse fiables. Au détour des campagnes de mesures réalisées et suite à l'exploitation des données de la base COLCHIC (encadré 1) entre 2002 et 2016, il a été mis en évidence de nombreux dépassements de la concentration maximale recommandée pour le N<sub>2</sub>O (mesures individuelles pour la plupart), avec un dépassement pré-occupant pour certaines situations d'exposition.

En parallèle, plusieurs demandes d'assistance concernant spécifiquement le MEOPA et émanant de services de santé au travail ont été reçues au département Études et assistance médicales (EAM) de l'INRS, avec des interrogations centrées sur sa toxicité sur la re-

production. L'objet de cet article est de faire un point des données disponibles sur la toxicité du N<sub>2</sub>O, d'identifier les situations d'exposition au MEOPA, de présenter des pistes de prévention ainsi que le rôle du médecin du travail.

## TOXICITÉ DU PROTOXYDE D'AZOTE [3 à 5]

### CLASSIFICATION

À ce jour, le N<sub>2</sub>O (n° CAS : 10024-97-2) n'a fait l'objet d'aucune classification européenne harmonisée selon le règlement relatif à la classification, l'étiquetage et l'emballage (CLP). En l'absence d'une telle classification harmonisée, les fournisseurs de N<sub>2</sub>O ont procédé à des classifications volontaires dans les dossiers transmis à l'Agence euro-

### Encadré 1

#### > LA BASE COLCHIC

En France, la base de données COLCHIC a été mise en service en 1987 et compte 841 682 résultats de mesures de prélèvements atmosphériques portant sur 670 agents chimiques. Outre les mesures elles-mêmes, COLCHIC contient des informations portant sur les industries, les métiers, les tâches et les systèmes de prévention mis en œuvre dans les entreprises où ont été effectués les prélèvements. Les mesures sont collectées par les CARSAT et l'INRS.

péenne des produits chimiques (ECHA). Néanmoins, ces propositions ne concernent pas les effets sur la santé [4].

### TOXICOCINÉTIQUE [3]

Chez l'animal, le N<sub>2</sub>O pénètre dans l'organisme principalement par inhalation, puis est largement distribué dans l'organisme. Il n'est pas métabolisé et rapidement éliminé par les poumons ; de faibles quantités passent dans les urines ou diffusent à travers la peau. Le N<sub>2</sub>O passe la barrière placentaire et apparaît chez le fœtus après 6 minutes avec un rapport de concentrations sanguines mère/fœtus de 0,6.

Chez l'homme, l'équilibre sanguin est atteint environ 15 minutes après une exposition par inhalation à une concentration de 70 % de N<sub>2</sub>O. Certains auteurs ont évalué l'exposition des salariés en dosant le N<sub>2</sub>O dans les urines ou le sang.

### TOXICITÉ EXPÉRIMENTALE [3]

Il existe peu de données animales sur la toxicité aiguë du N<sub>2</sub>O. Les effets chroniques les plus importants, en particulier neuropathie et myélotoxicité, sont liés au déficit en vitamine B12.

Concernant les effets génotoxiques, les tests réalisés *in vitro* et *in vivo* sont généralement négatifs. Seul un test de mutation génique *in vitro* et un test de létalité récessive liée au sexe *in vivo* sont positifs.

Aucun effet cancérigène n'a été mis en évidence chez le rat ou la souris. Le protoxyde d'azote, après expositions à fortes concentrations, s'est montré toxique pour la fertilité des mâles et des femelles chez le rat, aucun effet n'a été montré chez la souris. Les protocoles expérimentaux sont cependant différents et ne permettent pas de conclure avec certitude. Les tests réalisés à fortes concentrations ont montré des effets toxiques sur l'embryon et le fœtus. La NOAEL (*No Observable Adverse Effect Level*) sur le développement est de 500 ppm (exposition en continue). L'exposition post-natale n'est pas sans effet sur les fonctions psychomotrices (*a priori* réversible).

### TOXICITÉ CHEZ L'HOMME

Les données disponibles chez l'homme comportent de nombreuses limites et sont difficiles à interpréter, notamment en raison de co-expositions multiples avec divers anesthésiques et autres substances. De plus, les données rapportées concernent uniquement le N<sub>2</sub>O car très peu d'études portant sur les effets sur la santé concernent spécifiquement le MEOPA.

#### AIGUË [3, 6 à 8]

L'exposition au protoxyde d'azote peut entraîner un phénomène de

dépendance. L'exposition aiguë peut être responsable d'anomalies de l'hématopoïèse réversibles et, à des concentrations élevées, entraîner de graves lésions cérébrales et un arrêt cardiaque en raison de l'hypoxie résultante. Des décès ont été observés lors d'inhalations volontaires. Le gaz n'est pas irritant. Aucun phénomène allergique n'a été rapporté.

#### CHRONIQUE [3, 9 à 11]

Une exposition répétée peut engendrer une atteinte hématologique importante (dépression médullaire, anomalie de l'hématopoïèse) ainsi que des altérations du système immunitaire. L'abus de protoxyde d'azote entraîne une atteinte sévère du système nerveux (polyneuropathies partiellement réversibles, engourdissements, paresthésies, faiblesses musculaires). Une augmentation des pathologies rénales et hépatiques a également été décrite.

#### EFFETS GÉNOTOXIQUES [3, 12, 13]

Les résultats sont variables pour les échanges de chromatides sœurs, généralement positifs pour les aberrations chromosomiques et la formation de micronoyaux. Deux études plus récentes ont montré des résultats positifs pour les dommages oxydants à l'ADN et un test des comètes. Aucune étude ne permet cependant d'affirmer le rôle du N<sub>2</sub>O dans les effets génotoxiques observés puisque les personnels exposés au N<sub>2</sub>O sont également exposés à d'autres anesthésiques, ainsi qu'à d'autres produits (désinfectants...) ou risques (rayonnements ionisants).

#### EFFETS CANCÉROGÈNES [3]

Quelques études ont rapporté des augmentations de leucémies, lym-

phomes ou autres tumeurs mais elles présentent des biais (multi-exposition notamment) et ne permettent pas de conclure sur le risque de cancer lié au N<sub>2</sub>O.

#### EFFETS SUR LA REPRODUCTION [3, 5]

Une baisse de la fertilité féminine est rapportée dans plusieurs études réalisées dans l'espèce humaine. Ces effets sont considérés comme des signaux d'alerte forts.

De nombreuses études réalisées dans différents pays rapportent une augmentation du risque d'avortement chez les femmes exposées professionnellement aux gaz anesthésiques. Néanmoins, les informations sur les gaz utilisés ou les niveaux d'exposition ne sont que rarement disponibles et d'autres facteurs de risques (stress, travail debout, rayonnements ionisants, formaldéhyde...) peuvent exister. Bien que ces résultats humains soient controversés, ils contribuent à conclure qu'il existe des signaux d'alerte forts d'atteinte au développement fœtal lors d'une exposition au protoxyde d'azote. Des anomalies des téguments sont décrites chez les enfants de mères ayant été exposées au N<sub>2</sub>O au cours de leur grossesse.

Aucune étude n'a été publiée chez l'homme sur les risques pour l'enfant en cas d'exposition de la mère pendant l'allaitement.

### RISQUES D'EXPOSITION MODALITÉS D'UTILISATION

De façon générale, quelle que soit l'intervention nécessitant l'analgésie, le MEOPA est toujours administré par voie respiratoire au patient. Il est le plus souvent conditionné dans des bouteilles prêtes à l'em-

## Protoxyde d'azote lors de l'utilisation du MEOPA en milieu de soins :

toxicité, situations d'exposition, données métrologiques, pistes de prévention et rôle du médecin du travail

ploi (Antasol®, Entonox®, Kalinox®, Oxynox®) (photo 1) ; le mélange peut également être réalisé directement en milieu hospitalier (bloc opératoire, salle de naissance...).

Les contre-indications absolues à l'utilisation du MEOPA sont rares. Les effets indésirables doivent être notifiés au réseau de pharmacovigilance et les cas d'abus ou de pharmacodépendance au réseau d'addictovigilance [2].

Les spécialités contenant du MEOPA sont des médicaments soumis à prescription médicale, dont l'administration doit être faite ou supervisée par un personnel de santé spécifiquement formé et dont les connaissances sont périodiquement réévaluées. L'administration de ce mélange nécessite une surveillance continue du patient. La présence d'une tierce personne est recommandée. Toute administration doit être mentionnée dans le dossier médical du patient [2].

L'inhalation peut être réalisée au moyen d'un masque facial adapté à la morphologie du patient ou d'un embout buccal, relié à une valve antiretour de non ré-inhalation. Un filtre respiratoire antibactérien à usage unique est intercalé entre la valve et le masque facial ou l'embout buccal. Deux modes de délivrance du médicament existent : à la demande (en fonction de l'inspiration du patient) ou en débit continu (le MEOPA est délivré en surpression dans le masque).

La durée d'inhalation du MEOPA est liée à la durée de l'acte concerné et ne doit généralement pas dépasser 60 minutes en continu par jour. Les locaux dans lesquels le MEOPA est fréquemment utilisé doivent impérativement disposer d'un système de récupération des gaz ou d'un système de ventilation satisfaisant pour maintenir la concentration de

### ↓ Photo 1

Bouteille de MEOPA sur un chariot.



© DR C. CAISSO POUR L'INRS

$N_2O$  dans l'air ambiant à un niveau minimum [2].

## DIFFÉRENTES SITUATIONS D'EXPOSITION

### EN STRUCTURE HOSPITALIÈRE PUBLIQUE OU PRIVÉE

En raison de ses larges indications, le MEOPA est utilisé dans de très nombreux services hospitaliers. Tout service clinique est potentiellement concerné, en ambulatoire et en hospitalisation. Cette utilisation est d'autant plus répandue que des gestes diagnostiques ou thérapeutiques de courte durée, mais douloureux, ont besoin d'être réalisés fréquemment, par exemple en néphrologie, hématologie, orthopédie, service d'urgences, pédiatrie, odontologie, dermatologie, radiologie, gynécologie obstétrique...

En 2008, environ un service d'urgences sur deux utilisait le MEOPA [14]. Un travail de thèse récent au centre hospitalier de Vittel a montré que 72 % des soins réalisés sous MEOPA l'étaient aux urgences [15].

Les lieux et situations d'exposition des personnels sont en pratique très variés : chambre « *au lit du malade* », salle de consultation, unité de soins intensifs, bloc opératoire, salle de radiologie...

### EN DEHORS DES STRUCTURES HOSPITALIÈRES

L'utilisation hors structure hospitalière est autorisée suite à la modification de l'AMM en 2009 des spécialités de MEOPA. Son administration doit être mentionnée dans le dossier médical du patient.

#### En pré-hospitalier

Le MEOPA peut être mis en œuvre par les premiers secours (pompiers, SAMU notamment).

#### En cabinet médical et paramédical

Il existe peu de données sur l'utilisation du MEOPA en médecine libérale.

En 2012, deux enquêtes, réalisées dans le cadre de thèses de médecine générale, tentaient d'évaluer cet usage. L'une d'elle, réalisée auprès de 110 adhérents à l'association « *Médecins de montagne* » retrouvait 34 médecins généralistes (MG) utilisant du MEOPA et 20 l'ayant déjà utilisé à leur cabinet [14]. La deuxième enquête portait sur 49 MG et 38 infirmier(e)s diplômé(e)s d'État (IDE) du 11<sup>e</sup> arrondissement de Paris. Au total, 92 % des MG et 89 % des IDE estimaient utile le recours au MEOPA en analgésie de ville, mais seulement 14 (28,5 %) MG et 12 (31,5 %) IDE avaient déjà utilisé le MEOPA dans leur carrière [16].



### En odontologie

D'après la Confédération nationale des syndicats dentaires, 600 cabinets dentaires sont équipés en France pour pouvoir utiliser du MEOPA. Le produit et l'acte ne sont pas pris en charge par la Sécurité sociale [17].

### En hospitalisation à domicile (HAD) et en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD)

Le MEOPA a été utilisé pour la première fois en 1996 par le service d'HAD de l'Assistance publique-hôpitaux de Paris (AP-HP). En 2010, 13 structures HAD sur les 279 existantes utilisaient le MEOPA, montrant la faible utilisation du MEOPA en HAD à cette date [18]. Menée auprès de 58 patients et à partir de 275 gestes sous MEOPA enregistrés entre mai 2010 et juillet 2011, cette étude prospective multicentrique a confirmé l'efficacité et la sécurité d'utilisation du MEOPA au domicile puisque le niveau de satisfaction des patients était bon pour 76 % des cas et que les effets indésirables étaient rares et sans conséquence pour la poursuite de MEOPA à domicile. L'utilisation du MEOPA en EHPAD au cours de soins douloureux est possible dans le cadre de la sortie de réserve hospitalière si l'établissement dispose d'une pharmacie, avec un pharmacien présent, une possibilité de stockage sécurisé (une bouteille ne peut être entreposée à l'extérieur), un protocole d'utilisation, ainsi qu'un personnel formé. Les données concernant la fréquence du recours au MEOPA en EHPAD manquent.

### En médecine vétérinaire

Le MEOPA semble relativement peu utilisé en médecine vétérinaire. Les moyens d'administration

proposés pour cette utilisation sont un masque d'inhalation spécialement adapté à l'espèce ou une cage à induction.

Bien que les données disponibles soient peu nombreuses, les quelques essais réalisés ne semblent pas démontrer une efficacité clinique suffisante, justifiant une utilisation plus large du MEOPA en médecine vétérinaire [19].

## ÉVALUATION DE L'EXPOSITION

### CONTRÔLE DE L'ATMOSPHÈRE

#### VALEURS LIMITES

En France, la circulaire de la Direction générale de la santé (DGS) du 10 octobre 1985 [20] indique que « *les salles où se font des anesthésies (y compris l'induction et le réveil) doivent être équipées des dispositifs assurant l'évacuation des gaz et vapeurs anesthésiques. Ces dispositifs doivent permettre, durant la phase d'entretien de l'anesthésie, d'abaisser à proximité du malade et du personnel les concentrations à moins de 25 ppm pour le protoxyde d'azote* ». Il est important de rappeler que cette valeur n'est pas assimilable à une valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP) sur 8h.

L'ACGIH (*American Conference of Governmental Industrial Hygienists*) a établi une valeur limite d'exposition professionnelle sur 8 heures (TLV-TWA – *Threshold Limit Value-Time Weighted Average*) au N<sub>2</sub>O de 50 ppm (ou 90 mg.m<sup>-3</sup>) [21]. Le NIOSH (*National Institute for Occupational Safety and Health*), pour sa part, a proposé une valeur limite d'exposition recommandée (REL) de 25 ppm (soit 45 mg.m<sup>-3</sup>) sur le temps

d'exposition pour l'exposition au N<sub>2</sub>O en tant que gaz anesthésique résiduaire [21].

Les autres valeurs internationales proposées pour des expositions de 8h vont de 25 à 100 ppm. Des valeurs court terme (VLCT 15 mn) ont été proposées en Europe et vont de 100 à 500 ppm [22].

### EXPLOITATION DE LA BASE DE DONNÉES COLCHIC

#### Méthodes de prélèvement

Les concentrations en N<sub>2</sub>O dans l'air peuvent être déterminées selon deux méthodes.

Un analyseur en temps réel, spécifique au N<sub>2</sub>O et étalonné au laboratoire permet de réaliser une mesure en continu. Ce type d'analyseur n'est pas portable, il ne permet pas de faire des mesures d'exposition individuelle, il est utilisé pour la mesure des concentrations en ambiance dans un local et permet de déterminer les phases exposantes.

Les prélèvements individuels sont réalisés par prélèvement passif sur tube contenant un support adsorbant spécifique au N<sub>2</sub>O. Le tube de prélèvement est placé à proximité des voies respiratoires du salarié pendant une période de travail donnée. L'analyse des tubes prélevés est ensuite réalisée au laboratoire par désorption thermique et chromatographie en phase gazeuse.

#### Résultats

Seules les mesures individuelles sont prises en compte et comparées à la valeur recommandée par la DGS.

Entre 2002 et 2016, 263 mesures de N<sub>2</sub>O ont été réalisées en milieu hospitalier par les services Prévention des CARSAT et par l'INRS. Dans

**Protoxyde d'azote lors de l'utilisation du MEOPA en milieu de soins :**

toxicité, situations d'exposition, données métrologiques, pistes de prévention et rôle du médecin du travail

53,5 % des cas, la concentration mesurée est supérieure à la valeur recommandée par la DGS de 25 ppm (45 mg.m<sup>-3</sup>) pour le N<sub>2</sub>O (figure 1).

La proportion de mesures dont la concentration dépasse le seuil recommandé de 25 ppm est de 49 % pour les sages-femmes et le personnel paramédical (incluant les aides-soignants, les infirmiers, les infirmiers spécialisés, les puériculteurs et les manipulateurs radio), et 66 % pour les médecins (notamment les pédiatres, anesthésistes, chirurgiens et odontologistes) (tableau I). Les concentrations les plus élevées (> 2 200 ppm) ont été mesurées sur des infirmiers travaillant aux urgences pédiatriques, en consultation de jour et en pédiatrie/maternité. C'est en pédiatrie/maternité que la concentration moyenne est la plus élevée. Dans les services d'odontologie, les concentrations mesurées sont également élevées, avec des concentrations maximales supérieures à 1 300 ppm et

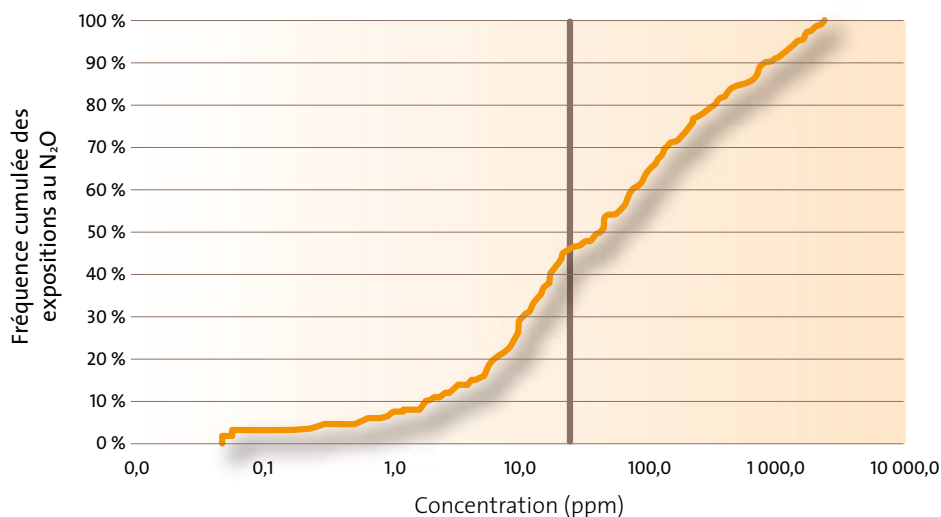
➤ **TABLEAU I : NOMBRE DE MESURES, TEMPS DE MESURE ET CONCENTRATION EN N<sub>2</sub>O EN FONCTION DU LIEU DE TRAVAIL ET DU PERSONNEL**

Lieu de travail/ métiers	Nombre de mesures	Temps de mesure (en minutes)			Concentration N <sub>2</sub> O (en ppm)		
		Min.	Moy.	Max.	Min.	Moy.	Max.
Bloc opératoire	73	12	155	408	0,1	31	403
Salle de réveil	38	59	190	310	0,1	19	189
Consultation - hôpital de jour	14	16	103	297	1,8	428	2 312
Pédiatrie - maternité	53	10	103	410	0,1	537	2 277
Urgences pédiatriques	33	11	95	253	0,6	383	2 223
Soins dentaires	30	18	60	190	0,1	484	1 362
Radiologie - endoscopie - urologie	22	19	143	350	2,8	142	1 145
Infirmiers	188	10	131	410	0,1	248	2 312
Médecins	75	12	112	350	0,1	253	1 500

↓ **Figure 1**

**Fréquence cumulée des expositions professionnelles au protoxyde d'azote entre 2002 et 2016.**

La courbe bleue représente les données extraites de la base COLCHIC. La barre de couleur marron indique la valeur limite recommandée par la Direction générale de la santé (DGS) (25 ppm).



une concentration moyenne de 484 ppm (tableau I).

Les systèmes de captage localisé ou à la source mis en place sur les lieux de prélèvements ne sont efficaces que lorsqu'ils sont réellement situés entre la source et le personnel soignant. Seulement 4 mesures ont été effectuées avec un dispositif de captage, qualifié de captage à la source, ce qui ne permet pas de tirer de conclusion (tableau II). L'utilisation d'un masque relié à une prise SEGA (Système d'évacuation des gaz anesthésiques) peut être envisagée. Néanmoins, lorsque le soin nécessite d'enlever le masque des voies respiratoires du patient (par exemple lors de soins dentaires), le MEOPA continue d'être délivré dans l'atmosphère et la prise SEGA est inefficace, ce qui peut expliquer les valeurs retrouvées (moyennes et maximales) qui restent élevées. Enfin, les masques équipés de valve à la demande permettent de dimi-

➤ **TABLEAU II : NOMBRE DE MESURES, TEMPS DE MESURE ET CONCENTRATION EN N<sub>2</sub>O EN FONCTION DU TYPE DE VENTILATION ET DE LA PROTECTION COLLECTIVE**

Type de ventilation / protection collective	Nombre de mesures	Temps de mesure (en minutes)			Concentration N <sub>2</sub> O (en ppm)		
		Min.	Moy.	Max.	Min.	Moy.	Max.
Aucune	38	13	73	239	1,8	516	1 900
VMC*	193	10	143	410	0,1	200	2 312
Captage à la source	4	50	59	68	66	74	87
Prise SEGA**	19	11	84	253	0,6	305	1 500
Valve à la demande	9	15	83	238	2	208	681

\* : Ventilation mécanique contrôlée

\*\* : Système d'évacuation des gaz anesthésiques

nuer les niveaux d'exposition maximum et moyen du personnel soignant (681 ppm vs 1 900 ppm sans protection et 208 ppm vs 516 ppm sans protection respectivement). Ce système étant encore peu courant, seulement 9 mesures ont été réalisées (tableau II).

### SURVEILLANCE BIOLOGIQUE DES EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES (SBEP)

À ce jour, il n'existe pas de surveillance biologique des expositions professionnelles du N<sub>2</sub>O utilisable en routine en France.

Quelques études faisant suite à des expositions longues et continues mettent en évidence une relation linéaire entre les taux de N<sub>2</sub>O urinaires et dans l'air inspiré [23].

Jusqu'en 2012, le FIOH (*Finnish Institute of Occupational Health*) proposait une analyse du N<sub>2</sub>O dans les urines de fin de poste, recueillies en fin de semaine ou de la période d'exposition. La limite supérieure de référence proposée pour une population non exposée était de 20 nmol.l<sup>-1</sup>, la valeur BAL (*Bio-monitoring Action Limit*) était de

700 nmol.l<sup>-1</sup> [24] ; cette valeur n'est plus référencée dans le guide actualisé en 2015. Le FIOH recommandait de prélever trois échantillons d'urine au cours de la journée de travail si l'exposition était continue sur toute la journée de travail. Le premier échantillon d'urine devait être recueilli avant l'exposition, le deuxième au milieu et le troisième en fin de journée de travail. Si l'exposition durait seulement quelques heures, il était préférable de prendre un échantillon d'urine immédiatement après l'exposition. Le recueil d'échantillon avant la prise de poste était essentiel car une infection des voies urinaires aurait pu augmenter la concentration de N<sub>2</sub>O dans l'urine. Par ailleurs, même si des corrélations entre les taux de N<sub>2</sub>O dans l'air expiré et ceux dans l'air inspiré ont été observées dans certaines études, une thèse récente n'a pas mis cette relation en évidence [23]. En outre, l'interprétation des résultats des taux de N<sub>2</sub>O dans l'air expiré de fin de poste est délicate en raison de l'absence d'information précise sur la cinétique d'élimination dans l'air expiré du N<sub>2</sub>O (supposée rapide),

de la possible variabilité des conditions d'exposition avant le recueil (exposition discontinuée au cours de la journée), de la difficulté du recueil immédiatement en fin d'exposition (recueil parfois très à distance de la dernière exposition...).

### PRÉVENTION DE L'EXPOSITION

Dans la démarche de prévention des risques chimiques, les mesures à mettre en œuvre doivent donner la priorité à la suppression ou la substitution des produits et procédés dangereux par d'autres produits ou procédés moins dangereux. Quand ces mesures ne sont pas réalisables, un ensemble d'actions doit permettre de réduire le risque d'exposition au niveau le plus bas possible, ainsi que le nombre de salariés exposés ou encore la fréquence ou la durée des expositions. Parmi les actions envisageables, les mesures de protection collective doivent être privilégiées.

### SUBSTITUTION – ALTERNATIVES À L'USAGE DU MEOPA

Lorsque d'autres formes d'analgésie sont disponibles pour un acte douloureux, l'intérêt du MEOPA doit être réévalué avec chaque patient. Par exemple, pour des actes tels qu'une injection, une prise de sang ou la pose d'un cathéter, une analgésie par application d'un médicament topique peut être proposée.

### CONFINEMENT

Dans le cas du MEOPA, le risque d'exposition est accru du fait de sa forme physique. En effet, dès sa libération, le gaz diffuse très rapidement dans l'atmosphère et peut être respiré par toutes les personnes présentes dans le local d'administration et

## Protoxyde d'azote lors de l'utilisation du MEOPA en milieu de soins :

toxicité, situations d'exposition, données métrologiques, pistes de prévention et rôle du médecin du travail

éventuellement les locaux adjacents. Pour éviter cette diffusion, il est nécessaire de confiner l'administration du MEOPA. Le confinement le plus efficace consiste en l'aspiration du MEOPA résiduaire et des gaz exhalés par le patient au plus près de leur émission. Les gaz extraits doivent être évacués à l'extérieur du bâtiment, à travers une prise SEGA, par exemple, si elle est adaptée à l'élimination du MEOPA et présente un débit d'extraction constant et permanent. Pour être pleinement efficace, le captage localisé doit se trouver entre la source d'émission et le personnel de soin à tout moment de l'intervention médicale. Il peut prendre la forme, par exemple, d'un masque à double enveloppe [25]. Des dispositifs déportés pourraient également être envisagés à condition que la vitesse du flux d'air qu'ils génèrent suffise à capter les gaz émis au niveau des voies respiratoires du patient.

Afin d'éviter la dissémination de gaz résiduel, le captage à la source doit être complété par la ventilation générale du local de soins. L'air extrait par la ventilation doit être compensé par l'introduction d'un volume sensiblement équivalent d'air neuf dans le local. L'ensemble de ces éléments (extraction et compensation) permet de diluer et d'évacuer les gaz résiduels qui n'auraient pas été captés. Un réglage adéquat de l'extraction par rapport à l'introduction d'air génère une dépression dans le local de soins, préservant ainsi les locaux adjacents d'une pollution au MEOPA.

Une attention particulière doit être portée au rejet des gaz extraits du local de soins. D'une part, les gaz extraits par la ventilation générale et les dispositifs de captage à la source doivent être rejetés à l'extérieur du bâtiment, afin de ne pas déporter la pollution vers un autre local. D'autre

part, lors de leur conception, il est nécessaire de prendre en compte le potentiel comburant du MEOPA, afin de proscrire les risques d'incendie et d'explosion.

Il est à noter que les installations de ventilation doivent faire l'objet de vérifications périodiques [26].

En plus de ces contrôles réglementaires, une surveillance des dispositifs doit être mise en place. Elle doit permettre de s'assurer du bon fonctionnement des installations avant tout soin nécessitant l'administration du MEOPA. Il est recommandé d'associer une alarme visuelle et sonore à la détection des défaillances des dispositifs de captage et de ventilation.

Parallèlement au captage des gaz, il est possible d'agir plus en amont en limitant la quantité de MEOPA administrée. Ceci est possible par la mise en œuvre d'un dispositif d'administration « à la demande » : le MEOPA est alors uniquement

libéré lorsque le patient inspire (photo 3).

Enfin, il est important de rappeler que, dans le cadre de soins médicaux, la prévention de l'exposition au MEOPA repose uniquement sur la mise en œuvre de mesures de protection collective. En effet, en termes de mesures de protection individuelle, le port d'appareil de protection respiratoire (APR), en complément des dispositifs de captage, n'est pas envisageable, car, de par leur encombrement, les APR nécessaires constitueraient une entrave à la réalisation des soins.

### ORGANISATION DES SOINS

Du point de vue organisationnel, le nombre d'intervenants dans le local de soins doit être limité. Ainsi, seul le personnel nécessaire à la réalisation des soins doit y être admis. En outre, dès que la présence d'une personne n'est plus requise, elle doit quitter le local.

#### Photo 3

Administration de MEOPA avec valve à la demande dans un service d'urgence.



© DR J. PASSERON / INRS



Par ailleurs, du fait des signaux d'alerte d'effets sur la reproduction du N<sub>2</sub>O, la présence de femmes enceintes dans les locaux où est administré du MEOPA doit être soigneusement évaluée avec le médecin du travail.

### CONTRÔLE DE L'EFFICACITÉ DES MESURES DE PRÉVENTION MISES EN PLACE

Lorsque les mesures de prévention ont été mises en place, leur efficacité doit être contrôlée. Dans l'attente du développement de méthodes de dosage biologique fiables, les niveaux d'exposition au MEOPA peuvent être évalués à travers des campagnes de prélèvements atmosphériques (voir le paragraphe « *Contrôle de l'atmosphère* »). Ce contrôle doit être renouvelé à chaque fois qu'est opérée une modification sur les installations ou que de nouveaux protocoles de soins pourraient avoir une incidence sur l'efficacité des mesures de prévention.

### INFORMATION ET FORMATION DES INTERVENANTS

Les propriétés toxicologiques du MEOPA et son mode d'administration imposent que tous les soignants soient sensibilisés aux dangers et aux risques d'exposition au MEOPA.

En plus d'être informés de façon approfondie sur ces risques, les soignants doivent être formés à la mise en œuvre des mesures de prévention permettant de les éviter. Pour le personnel médical, paramédical, l'assimilation de cette formation doit constituer un prérequis à leur participation aux soins requérant l'administration de MEOPA.

### PROPOSITIONS POUR LA SURVEILLANCE MÉDICALE

Concernant la surveillance médicale des salariés susceptibles de manipuler du MEOPA ou d'intervenir lors de la prise en charge de patients ayant reçu ou recevant du MEOPA, elle devrait comporter un examen médical avant toute exposition potentielle, complété par un bilan biologique pour chaque salarié nouvellement affecté au poste. Ce bilan biologique pourrait comporter une numération formule sanguine (NFS), plaquettes, bilans hépatique et rénal et servira d'examen de référence.

La fréquence des examens médicaux périodiques et la nécessité ou non de répéter des examens complémentaires seront déterminées par le médecin du travail en fonction des données de l'examen clinique et de l'appréciation de l'importance de l'exposition (durée et fréquence des actes exposants, co-expositions aux solvants, désinfectants...).

Dans tous les cas, le suivi médical doit s'attacher avant toute exposition à sensibiliser le personnel sur les risques liés à la manipulation de MEOPA et sur la nécessité de respecter les mesures de prévention.

Compte tenu des effets suspectés du N<sub>2</sub>O sur la fertilité, des difficultés de conception seront recherchées chez le personnel masculin et féminin. Si de telles difficultés existent, il est conseillé d'orienter la personne vers une consultation spécialisée, en fournissant au spécialiste toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits.

Bien que les résultats des études humaines lors d'une exposition au N<sub>2</sub>O durant la grossesse soient difficiles à interpréter, ils contribuent à suspecter une atteinte au développement fœtal. Les salariées devront

être sensibilisées sur la nécessité d'informer le médecin du travail, le plus tôt possible, d'un projet de grossesse et sur l'intérêt de déclarer rapidement leur grossesse à leur employeur, de manière à éviter les situations à risque. Dans le cas où le produit est susceptible de pénétrer dans l'organisme, le niveau d'exposition sera évalué selon les règles de l'art. Les résultats devront être inférieurs à la NOAEL divisée par 100, soit 5 ppm. En l'absence de mesure précise de l'exposition, il est conseillé de ne pas exposer une femme enceinte à ce produit et ce durant toute la grossesse. Par ailleurs, on évitera d'exposer une femme allaitant à des niveaux supérieurs à ceux autorisés durant la grossesse [5].

L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament contenant du MEOPA au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont ils dépendent géographiquement, ainsi que les cas d'abus et de pharmacodépendance graves à un centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP).

Par ailleurs, les erreurs médicamenteuses n'ayant pas entraîné d'effet indésirable peuvent être déclarées directement à l'ANSM [1].

Bien entendu, la mise en œuvre de mesures de prévention techniques et organisationnelles est la priorité.

### CONCLUSION

Les résultats des mesures d'exposition récentes ont mis en évidence des situations d'exposition préoccupantes au N<sub>2</sub>O lors de l'utilisation du MEOPA.

À ce jour, aucune valeur limite d'exposition professionnelle n'est

## Protoxyde d'azote lors de l'utilisation du MEOPA en milieu de soins :

toxicité, situations d'exposition, données métrologiques, pistes de prévention et rôle du médecin du travail

disponible ou à l'étude en France. Pourtant, les données disponibles sur les effets sur la santé du N<sub>2</sub>O (notamment pour la reproduction) imposent de limiter au maximum les expositions. L'ANSES a proposé de mettre le N<sub>2</sub>O au programme du Comité d'experts spécialisé « valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES VLEP) en vue de la fixation d'une valeur limite d'exposition professionnelle. Par ailleurs, il apparaît utile d'améliorer la connaissance des niveaux d'exposition dans certains secteurs d'activité (ou certaines situations de travail) insuffisamment explorés jusqu'ici (exercice libéral, HAD, EHPAD...). Dans cette perspective, en complément de la méthode actuelle de prélèvement passif, une nouvelle méthode de prélèvement actif a été développée par l'INRS pour des prélèvements court terme (validée pour des prélèvements de 15 minutes). Cette méthode permet de caractériser les expositions des salariés au N<sub>2</sub>O lors de courtes tâches fortement exposantes. De plus, afin de proposer des solutions de prévention appropriées, un

groupe de travail INRS/CARSAT a été mis en place. Des solutions de captages à la source plus adaptées aux différents types de soins dispensés pourraient être étudiées. En parallèle, pour les soins dispensés hors locaux de soins, par exemple par les équipes de premiers secours, l'utilisation systématique de « masques à la demande » équipés de valves anti-retour pourrait être un moyen simple de réduire de manière significative les expositions. Le rôle du médecin du travail dans l'information et le suivi médical des personnels susceptibles d'être exposés au MEOPA est primordial, notamment pour les sensibiliser sur les risques et les mesures de prévention à mettre en œuvre.

**Les auteurs souhaitent tout particulièrement remercier les Drs O. Ganansia et C. Caisso, ainsi que l'ensemble du personnel du service des urgences de l'hôpital Saint-Joseph (Paris) pour leur accueil.**

### POINTS À RETENIR

- Le MEOPA est un gaz anesthésique (composé à 50 % de protoxyde d'azote et 50 % d'oxygène) largement et de plus en plus utilisé en milieu de soins.
- Les professionnels de santé sont exposés par inhalation.
- En l'état actuel des connaissances, malgré des résultats parfois contradictoires, des risques sur la santé et notamment ceux pour la reproduction existent et doivent être pris en considération.
- Les mesurages atmosphériques témoignent d'une exposition parfois importante des professionnels de santé.
- Les données sur les expositions doivent être complétées dans certains secteurs.
- Les mesures de prévention collective et organisationnelle doivent être privilégiées pour réduire le risque d'exposition au niveau le plus bas possible.
- Des solutions de prévention sont en cours d'évaluation.
- Il est primordial que toutes les personnes mettant en œuvre du MEOPA soient sensibilisées aux dangers du protoxyde d'azote et soient informées des risques associés à cette procédure et des mesures de prévention permettant de les éviter.

### BIBLIOGRAPHIE

- 1 | Suivi national de pharmacovigilance des spécialités à base de MEOPA : KALINOX® ENTONOX® OXYNOX® ANTASOL®. Réunion du Comité technique de pharmacovigilance. CT01201401. ANSM, 2014 ([http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/e44c5ed4eefoe0foeabd8bo78ca34ce.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e44c5ed4eefoe0foeabd8bo78ca34ce.pdf)).
- 2 | Mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote (MEOPA) : ANTASOL®,

ENTONOX®, KALINOX®, OXYNOX® – Rappel sur le bon usage et la sécurité d'emploi - Lettre aux professionnels de santé. ANSM, 2016 (<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Melange-equimolaire-d-oxygene-et-de-protoxyde-d-azote-MEOPA-ANTASOL-R-ENTONOX-R-KALINOX-R-OXYNOX-R-Rappel-sur-le-bon-usage-et-la-securite-d->

- emploi-Lettre-aux-professionnels-de-sante*).
- 3 | Protoxyde d'azote. Fiche toxicologique FT 267. INRS, 2007 ([www.inrs.fr/fichetox](http://www.inrs.fr/fichetox)).
  - 4 | Dinitrogen oxide. Agence européenne des produits chimiques (ECHA), 2016 (<https://www.echa.europa.eu>).
  - 5 | Protoxyde d'azote. Fiche DEMETER n° 076. Paris : INRS ; 2010 : 9 p.
  - 6 | Conditions de travail lors d'exposition aux gaz anesthésiques. Risques, mesures

- de protection. SUVA, 1998 ([www.sohf.ch/Themes/Operation/2869\\_29\\_F.pdf](http://www.sohf.ch/Themes/Operation/2869_29_F.pdf)).
- 7 | NUNN JF, CHANARIN I, TANNER AG, OWEN ER - Megaloblastic Bone Marrow Changes After Repeated Nitrous Oxide Anaesthesia Reversal with Folinic Acid. *Br J Anaesth*. 1986 ; 58 (12) : 1469-70.
- 8 | O'SULLIVAN H, JENNINGS F, WARD K, McCANN S ET AL. - Human bone marrow biochemical function and megaloblastic hematopoiesis after nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology*. 1981 ; 55 (6) : 645-49.
- 9 | LASSEN HCA, HENRIKSEN E, NEUKIRCH F, KRISTENSEN H - Treatment of tetanus: Severe bone-marrow depression after prolonged nitrous-oxide anesthesia. *Lancet*. 1956 ; 267 (6922) : 527-30.
- 10 | NUNN JF, GORCHEIN A, SHARER NM, JONES J ET AL. - Megaloblastic haemopoiesis after multiple short-term exposure to nitrous oxide. *Lancet*. 1982 ; 319 (8286) : 1379-81.
- 11 | BRODSKY JB, COHEN EN, BROWN BW, WU ML ET AL. - Exposure to nitrous oxide and neurologic disease among dental professionals. *Anesth Analg*. 1981 ; 60 (5) : 297-301.
- 12 | WRONSKA-NOFER T, NOFER JR, JAJTE J, DZIUBAŁTOWSKA E ET AL. - Oxidative DNA damage and oxidative stress in subjects occupationally exposed to nitrous oxide (N<sub>2</sub>O). *Mutat Res Fundam Mol Mech Mutagen*. 2012 ; 731 (1) : 58-63.
- 13 | COSTA PAES ER, BRAZ MG, LIMA JT, GOMES DA SILVA MR ET AL. - DNA damage and antioxidant status in medical residents occupationally exposed to waste anesthetic gases. *Acta Cir Bras*. 2014 ; 29 (4) : 280-86.
- 14 | CHÂTEAU A - Utilisation du Mélange équimolaire oxygène-protoxyde d'azote (MEOPA) en cabinet de médecine de montagne : identifier et décrire les freins à son utilisation. Thèse pour le doctorat en médecine. Grenoble : Université Joseph Fourier, Faculté de médecine de Grenoble ; 2012 : 117 p.
- 15 | TROMPETTE P - Le Mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote, de la théorie à la pratique en milieu hospitalier. Thèse pour le doctorat en pharmacie. Nancy : Université de Lorraine, Faculté de pharmacie ; 2015 : 100 p.
- 16 | VERRAT A - Évaluation du recours au MEOPA en médecine de ville. Thèse pour le doctorat en médecine. Paris : Université Paris V, Faculté de médecine Paris Descartes. 2012 : 78 p.
- 17 | VAN HOECKE N - Comment introduire des soins sous mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote (MEOPA) au sein d'une structure d'exercice coordonné de soins de premiers recours ? Thèse pour le doctorat en médecine. Dijon : Université de Bourgogne ; 2016 : 62 p.
- 18 | GATBOIS E, BALLADUR E, GRISOLET G, GALINSKI M - Évaluation de l'utilisation du MEOPA en HAD : étude MEOPHAD. Résultats préliminaires. In: 6<sup>e</sup> journée du Centre national de ressources de lutte contre la douleur (CNRD). Paris, 20 octobre 2011 ; 9 p.
- 19 | JAYER R - Intérêt d'un mélange équimolaire de protoxyde d'azote/oxygène chez les carnivores domestiques : synthèse clinique. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire. Toulouse : Université Toulouse-III-Paul-Sabatier ; 2010 : 80 p.
- 20 | Circulaire DGS/3A/667 bis du 10 octobre 1985 relative à la distribution des gaz à usage médical et à la création d'une commission locale de surveillance de cette distribution. *Bull Off Santé*. 1975 ; 85 (51) : 159-63.
- 21 | Guide to Occupational Exposure Values. Cincinnati : ACGIH ; 2016 : 252 p.
- 22 | DEUTSCHE FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT (DFG) - List of MAK and BAT Values 2016: Permanent Senate Commission for the investigation of health hazards of chemical compounds in the work area. Report 52. Weinheim : Wiley-VCH Verlag ; 2016 : 317 p.
- 23 | PETE-BONNETON C - Évaluation du risque lié à l'exposition au protoxyde d'azote, par l'utilisation de MEOPA, du personnel soignant de pédiatrie de l'hôpital femme-mère-enfant de Lyon. Thèse pour le doctorat en médecine. Lyon : Université Claude Bernard ; 2015 : 113 p.
- 24 | Nitrous oxide. In: Biomonitoring of exposure to chemicals. Guideline for specimen collection 2011-2012. Helsinki : FIOH ; 2012 : 47, 62 p.
- 25 | Guide pour prévenir les expositions professionnelles aux gaz et vapeurs anesthésiques. 3<sup>e</sup> édition. DTE 101. Paris : CRAMIF ; 1998 : 64 p.
- 26 | FERREIRA M - Principales vérifications périodiques. Édition INRS ED 828. Paris : INRS ; 2011 : 145 p.