

# ENTONOX®

## L'analgésie alliée à l'anxiolyse

*Dr Michel Olivier*

Unité d'Anesthésie-Déchocage Douleur aiguë, CHU Purpan, Toulouse

Le protoxyde d'azote (N<sub>2</sub>O) est isolé en 1772 par le pasteur anglais Joseph Priestley, deux ans avant sa découverte de l'oxygène. Il le baptise « gaz hilarant » mais n'applique pas ses vertus anesthésiques à l'homme. Ce n'est qu'en 1844 qu'Horace Wells, dentiste américain, après avoir constaté l'effet analgésique de l'oxyde nitreux lors d'une démonstration publique par un chimiste ambulancier, se fait extraire une dent par un de ses élèves, sans douleur, grâce à l'inhalation de N<sub>2</sub>O. Il développe la technique en dentisterie puis la propose et l'expérimente pour la chirurgie en 1848. C'est en 1879 que Paul Bert, célèbre chimiste et homme politique français, inventeur du scaphandre, propose, afin de réduire les effets secondaires dus à l'hypoxie, d'associer l'oxygène au protoxyde d'azote. En 1961, l'anglais Mike Tunstall publie dans le Lancet les résultats préliminaires d'un mélange stable d'O<sub>2</sub> et N<sub>2</sub>O à 50 % qu'il nomme « ENTONOX® ». Le MEOPA (Mélange Equimolaire d'Oxygène et de Protoxyde d'Azote) était né !

Alors que le protoxyde d'azote est, depuis des dizaines d'années, largement employé en anesthésie comme co-analgésique et maintenant anti-hyperalgésique (action sur les récepteurs NMDA permettant d'éviter l'hyperalgésie secondaire aux morphiniques) [1], l'utilisation du MEOPA a longtemps été marginale en dehors des blocs. Le regain d'intérêt actuel de l'ENTONOX® tient à la réaffirmation, grâce à des travaux récents, de son action analgésique, anxiolytique, de sa simplicité d'utilisation par un personnel formé [2], de son innocuité et de son intérêt majeur dans la prise en charge, enfin reconnue indispensable, des douleurs induites par les soins.

En pédiatrie il est utilisé en prévention des gestes douloureux tant en urgence, que dans les soins programmés, en onco-hématologie en particulier particulier : ponctions vasculaires, articulaires, osseuses, bronchoscopies...

Outre son effet analgésique, il réduit également l'anxiété des enfants. Il a prouvé son intérêt dans le soin des enfants handicapés.

Chez l'adulte, en urgence, ENTONOX® accompagne le patient traumatisé durant tout son parcours pré-hospitalier et à l'accueil : avant la mobilisation ou la mise en place de voie veineuse, pendant la phase d'imagerie, pour la réalisation de gestes techniques tels que réduction de luxation ou de fracture, drainage thoracique, sutures... Dans les urgences médicales, le MEOPA présente également un intérêt analgésique certain dans l'infarctus du myocarde, la crise drépanocytaire...

En dentisterie et chirurgie dentaire, l'intérêt analgésique du MEOPA est reconnu et largement utilisé tant chez l'adulte que chez l'enfant.

ENTONOX® facilite la réalisation de gestes douloureux dans de nombreuses spécialités, en urologie : biopsies rénales, prostatiques, mise en place ou retrait de sondes, lithotripsies... en gastroentérologie : fibroscopies, colonoscopies, pose ou retrait de sondes, méchages...

Chez le patient âgé, ENTONOX® confirme son intérêt antalgique, anxiolytique, en particulier chez le sujet dément, et son innocuité en dépit de polyopathologies, de troubles hépatiques ou rénaux et de polymédication, même lors d'usage itératif : pansements d'escarres...

En 2008, ENTONOX® a confirmé son intérêt en obstétrique dans les douleurs du travail.

Revisitons maintenant, à la lumière de travaux récents, les éventuels risques avancés et les contre-indications persistantes :

- L'effet hémodynamique inotrope négatif induit par le N<sub>2</sub>O a peu de conséquences chez le sujet indemne de pathologie cardiaque sévère car il est bref et contre balancé par l'activation du système sympathique. Il est

même utilisé en salle d'hémodynamique cardiaque, en salle d'échocardiographie et en urgence dans les douleurs d'infarctus du myocarde [3].

- Si l'administration de MEOPA peut aggraver un pneumothorax non drainé, son usage participe à l'analgésie au moment du drainage. Il est sans danger et fortement conseillé.

- Le principal effet indésirable du N<sub>2</sub>O est un potentiel émétisant, mais qui reste faible. Il survient plus particulièrement chez les sujets à risque : femme en période prémenstruelle, patient souffrant de mal des transports. L'éviction du MEOPA ne réduit pas forcément le risque de vomissements, et s'il est indiqué, une prophylaxie est alors requise.

- Le N<sub>2</sub>O augmente le débit sanguin cérébral, son usage reste donc déconseillé en l'absence de monitoring chez les patients présentant une hypertension intracrânienne, notamment en urgence.

- L'inactivation de la vitamine B12 par le N<sub>2</sub>O entraîne une inhibition de la synthèse d'ADN et des gaines de myéline. Des lésions des cellules souche n'ont toutefois été décrites que lors d'administrations prolongées de N<sub>2</sub>O (> 6h) [4].

- Le danger potentiel d'une exposition professionnelle a été évoqué. Cette exposition se définit au pic de concentration inhalé, et/ou pondérée par le temps (généralement sur 8 heures par jour, 40 heures par semaine, appelée le TWA). L'exposition peut être chronique (bloc opératoires avec gaz non traités) ou intermittente (usage classique du MEOPA). En France, seul le pic maximum, très restrictif, de 25 ppm (parties par million) est retenu, sans notion de durée d'exposition. Les normes américaines (NIOSH) sont quant à elles de 150 ppm au pic pendant 30 minutes/j, 4 jours maximum et 25 ppm en TWA ; en Allemagne (MAK) de 160 ppm en pic pendant 30 minutes/j et 80 ppm en TWA. À titre d'exemple, dans le service d'hématologie de l'Hôpital Sainte-Justine de Montréal l'exposition moyenne mesurée est de 4 ppm pour l'opérateur le jour du geste. Même si l'exposition au pic reste supérieure aux normes admises, le TWA pour 8 heures est de 1 ppm soit 25 à 50 fois moindre que les niveaux autorisés. Nous pouvons conclure que l'utilisation occasionnelle du MEOPA ne présente pas de risque notable pour le personnel [5,6].

- Si le N<sub>2</sub>O est responsable de 6 % de « l'effet de serre » additionnel, la pollution due à un usage médical est négligeable (1 %). Les principales émissions sont agricoles (85 %).

- La tératogénicité du N<sub>2</sub>O a été mise en évidence chez le

rat. Des travaux parus en 2001 confirment qu'elle n'est pas extrapolable à l'homme [6]. L'état de grossesse n'est pas une contre-indication à l'usage du MEOPA.

- En revanche, le MEOPA reste contre-indiqué lorsqu'existe la nécessité d'une ventilation à l'oxygène pur, une altération de l'état de conscience qui empêche la coopération du patient, un traumatisme maxillo-facial intéressant la région d'application du masque, un contexte d'embolie gazeuse ou d'accident de plongée et une utilisation en température ambiante inférieure à -5°C, rendant le mélange inhomogène.

En 1970, paraît sous le titre « ENTONOX® digest » le premier recueil de 35 pages colligeant les articles, correspondances et papiers publiés sur le sujet. Depuis, l'usage du MEOPA s'est largement développé, de nombreuses indications nouvelles sont apparues et la prévention de la douleur induite par les soins ouvre encore de nouvelles perspectives. Ce livret offre au lecteur un colligé de ces publications scientifiques récentes et confirme en 2008, les qualités et l'innocuité du mélange N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> dans de multiples situations cliniques. ■

1 - Richebé P, Rivat C, Creton C, Laulin JP, Maurette P, Lemaine M, Simonnet G. Nitrous oxide revisited : evidence for potent antihyperalgesic properties. *Anesthesiology*. 2005 Oct ; 103 (4) : 845-854.

2 - CLUD03-V3. Protocole d'utilisation du mélange équimolaire oxygène-prot oxyde d'azote (MEOPA). CHU Toulouse 2007, <http://www.chu-toulouse.fr>.

3 - Bergia JM, Cantagrel N, Galinier M. Prise en charge de la douleur par utilisation de MEOPA en cardiologie aux hôpitaux de Toulouse. *Cardinale Tome XIX* n°5 Mai 2007 30-33.

4 - O'sullivan H, Jennings F, Ward K, Mccann S, Scott JM, Weir DG. Human bone marrow biochemical function and megaloblastic hematopoiesis after nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology*. 1981 1981 ; 55 55 : 645-649.

5 - Annequin D. Mélange équimolaire oxygène protoxyde d'azote (MEOPA) mise au point et actualisation. <http://www.pediadol.org>.

6 - Boulland P, Favier JC, Villevieille T, Allanin L, Plancade D, Nadaud J, Ruttimann M. Mélange équimolaire oxygène-prot oxyde d'azote (MEOPA). Rappels théoriques et modalités pratiques d'utilisation. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005 ; 24 : (2005) 1305-1312.

# Résumé des caractéristiques produit

**1. DENOMINATION : ENTONOX** 135 bar, gaz pour inhalation, en bouteille. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Protoxyde d'azote 50% (mole/mole) - Oxygène 50% (mole/mole) (Sous une pression de 135 bar à 15 °C). Une bouteille de 5 litres remplie à 135 bar apporte 1m<sup>3</sup> de gaz sous une pression de 1 bar à 15°C. Une bouteille de 15 litres remplie à 135 bar apporte 3m<sup>3</sup> de gaz sous une pression de 1 bar à 15°C. Pour les excipients, voir 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Gaz pour inhalation. **4. DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques** - Analgésie lors de l'aide médicale d'urgence : traumatologie, brûlés, transport de patients douloureux. - Préparation des actes douloureux de courte durée, chez l'adulte et l'enfant, notamment ponction lombaire, myélogramme, petite chirurgie superficielle, pansements de brûlés, réduction de fractures simples, réduction de certaines luxations périphériques et ponction veineuse chez l'enfant. - Soins dentaires, en milieu hospitalier exclusivement, chez les enfants, les patients anxieux ou handicapés. - En obstétrique, dans l'attente d'une analgésie péridurale ou en cas de refus ou d'impossibilité de la réaliser. **4.2. Posologie et mode d'administration** Posologie Le débit du mélange est déterminé par la ventilation spontanée du patient. L'administration nécessite une surveillance continue du patient, par une personne se consacrant exclusivement à cette tâche. L'administration du mélange doit être immédiatement interrompue en cas de perte du contact verbal. L'efficacité analgésique du mélange se manifeste pleinement après 3 minutes d'inhalation. La durée de l'inhalation du mélange est liée à la durée de l'acte concerné et ne doit pas dépasser 60 minutes en continu. En cas de répétition, elle ne doit pas dépasser 15 jours. A l'arrêt de l'inhalation, le retour à l'état initial est quasi immédiat sans effet rémanent. **Mode d'administration** L'administration doit être faite dans des locaux adaptés, par un personnel médical ou paramédical spécialement formé et dont les connaissances sont périodiquement réévaluées (cf. « mises en garde spéciales »). Le mélange est administré au moyen d'un masque facial adapté à la morphologie du patient, équipé soit d'une valve auto-déclenchante, soit d'une valve anti-retour. La préférence est donnée à l'auto-administration. Afin d'obtenir la totale coopération du patient, il est nécessaire de lui expliquer le but et l'effet du traitement ainsi que son mode d'administration. **Utilisation au cours des actes douloureux** - avant la réalisation de l'acte, le masque doit être maintenu pendant une période d'induction de 3 minutes. Pendant ce délai, un contact verbal est maintenu avec le patient. La personne qui surveille l'administration donne son accord pour débuter l'acte. L'inhalation se poursuit pendant la durée de l'acte, le patient est invité à respirer normalement. Pendant l'administration, la surveillance est essentiellement clinique : le patient doit être détendu, respirer normalement et répondre aux ordres simples ; en cas d'apparition d'une sédation importante avec perte du contact verbal, le masque sera retiré jusqu'à la reprise du contact. **Utilisation en odontologie** : un masque nasal ou naso-buccal peut être utilisé selon le mode de ventilation du patient. Pour les patients dont le handicap ne permet pas de conserver le masque en place, celui-ci est maintenu par un aide opératoire, sous contrainte physique forte. Après une période d'induction de 3 minutes, l'acte peut être réalisé, en continu si un masque nasal est utilisé, ou par périodes de 20 à 30 secondes en cas d'utilisation d'un masque naso-buccal, qui sera alors remonté sur le nez pendant ces périodes. A la fin des soins, le masque est ôté et le patient doit rester au repos sur le fauteuil 5 minutes. **Utilisation en obstétrique** : l'inhalation doit débuter dès le début de la contraction, avant l'apparition de la douleur. La parturiente doit respirer normalement pendant la durée de la contraction, et ne pas hyperventiler en raison du risque de désaturation en oxygène entre les contractions. L'inhalation sera interrompue dès la diminution de la douleur. En raison de la possibilité de désaturation en oxygène entre les contractions, il est souhaitable de surveiller la FIO<sub>2</sub> en continu dans cette indication. **4.3. Contre-indications** Patients nécessitant une ventilation en oxygène pur, Hypertension intracrânienne, Toute altération de l'état de conscience, empêchant la coopération du patient, Pneumothorax, Bulles d'emphyseme, Embolie gazeuse, Accident de plongée, Distension gazeuse abdominale, Patient ayant reçu récemment un gaz ophthalmique (SF<sub>6</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>) utilisé dans la chirurgie oculaire tant que persiste une bulle de gaz à l'intérieur de l'œil et au minimum pendant une période de 3 mois. Des complications post-opératoires graves peuvent survenir en rapport avec l'augmentation de la pression intraoculaire. Traumatisme facial intéressant la région d'application du masque. **4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi**, **Mises en garde spéciales** L'administration doit être faite dans des locaux équipés d'une source d'oxygène et d'un matériel d'aspiration et de ventilation artificielle, en présence d'un personnel entraîné aux gestes d'urgence. Des cas de diminution de la fertilité ont été rapportés chez le personnel médical ou paramédical, lors d'expositions répétées et dans des locaux mal ventilés (cf. « données de sécurité précliniques ») : les locaux où une utilisation fréquente est effectuée doivent donc disposer d'une aération correcte ou d'un système de ventilation permettant de maintenir la concentration de protoxyde d'azote dans l'air ambiant à un niveau moyen d'exposition inférieur à 25 ppm. Le mélange doit être stocké et administré à une température supérieure à 0°C ; à une température inférieure, il peut apparaître une séparation des deux gaz exposant au risque d'hypoxie. **Précautions particulières d'emploi** Chez les patients prenant des médicaments déprimeurs du système nerveux central, principalement les morphiniques et les benzodiazépines, le risque de somnolence, de désaturation, de vomissements et de chute tensionnelle est accru : une évaluation et une surveillance par un médecin anesthésiste ou familiar de la méthode sont nécessaires. Après l'arrêt de l'administration du mélange et surtout si l'administration a été prolongée, les patients ambulatoires qui doivent conduire ou utiliser des machines devront être gardés sous surveillance jusqu'à la disparition des effets indésirables éventuellement survenus, et le retour à l'état de vigilance antérieur à l'administration. L'utilisation est possible chez l'enfant à partir de 4 ans (âge permettant une coopération active). Chez l'enfant plus jeune, l'administration devra être faite par un praticien familier de la méthode. Le taux de succès chez les enfants de moins de 3 ans est plus faible car la concentration alvéolaire minimum efficace est supérieure à celle des enfants plus grands. En cas de perméabilité de la trompe d'Eustache, il peut être observé une otalgie par augmentation de pression au niveau de la caisse du tympan. **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** **Associations contre-indiquées** Gaz ophthalmiques (SF<sub>6</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>) : une interaction entre le protoxyde d'azote et le gaz ophthalmique incomplètement résorbé peut être à l'origine de complications post-opératoires graves liées à la grande diffusion du protoxyde d'azote. Les bulles de gaz ophthalmique incomplètement résorbées se trouvent alors regonflées entraînant une augmentation de la pression intraoculaire aux effets délétères. **Association à prendre en compte** Il existe un risque de potentialisation en cas d'association avec des médicaments à action centrale (opiacés, benzodiazépines et autres psychotropes). **4.6. Grossesse et allaitement** Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène du protoxyde d'azote. En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique du protoxyde d'azote lorsqu'il est administré durant la grossesse. En conséquence, l'utilisation du protoxyde d'azote est déconseillée pendant le premier trimestre de la grossesse. **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** Sans objet. **4.8. Effets indésirables** Les effets indésirables suivants peuvent survenir au cours du traitement et disparaissent dans les minutes qui suivent l'arrêt de l'inhalation du mélange : euphorie, rêves, parasthésies, approfondissement de la sédation, sensations vertigineuses, nausées, vomissements, modification des perceptions sensorielles, angoisse, agitation. Des troubles neurologiques de type myéloneuropathies peuvent survenir tardivement chez des patients exposés de façon chronique à des fortes doses. En cas d'expositions prolongées ou répétées, des anémies mégaloélastiques avec leucopénies ont été signalées. **4.9. Surdosage** Un surdosage peut survenir en cas de stockage inapproprié à une température inférieure à 0°C : les deux gaz peuvent alors se dissocier exposant le patient au risque de surdosage en protoxyde d'azote et donc d'anoxie. Si une cyanose apparaît lors de l'administration, il est impératif d'arrêter immédiatement le traitement, et si très rapidement la cyanose ne régresse pas, de ventiler le patient avec un ballon manuel rempli d'air ambiant. **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 5.1. Propriétés pharmacodynamiques** Classe pharmacothérapeutique : ANESTHESIQUES GENERAUX - Code ATC : N01AX13. Le protoxyde d'azote à une concentration de 50 % dans la fraction inspirée possède un effet analgésique, avec diminution du seuil de perception de différents stimuli douloureux. L'intensité de l'effet analgésique varie en fonction de l'état psychique des sujets. A cette concentration, le protoxyde d'azote ne possède pas d'effet anesthésique. Il entraîne un état de sédation consciente : le patient est relaxé, détendu avec une attitude détachée de l'environnement. **5.2. Propriétés pharmacocinétiques** L'absorption comme l'élimination du protoxyde d'azote par voie pulmonaire est très rapide, en raison de sa faible solubilité dans le sang et les tissus. Cette propriété explique la rapidité de son effet analgésique et la rapidité du retour à l'état initial à l'arrêt de l'inhalation. Son élimination se fait sous forme inchangée, par voie pulmonaire. La très forte diffusibilité du protoxyde d'azote dans les espaces aériens explique certaines de ses contre-indications (cf. 4.3.). **5.3. Données de sécurité préclinique** Ces données sont issues de la littérature car le mélange équimolaire de protoxyde d'azote et d'oxygène est largement utilisé chez l'homme depuis 1964. La toxicité hématologique n'apparaît pas dans les conditions cliniques normales d'utilisation. En effet, il faut plus de 6 heures d'inhalation continue et plus de 9 heures d'administration discontinue pour provoquer une mégaloélastose médullaire sans traduction sanguine, ni clinique, et réversible à l'arrêt du traitement. La toxicité neurologique n'a été observée qu'en cas d'inhalation prolongée dans un contexte de toxicomanie. La tératogénicité du protoxyde d'azote a été observée chez le rat, mais aucun effet tératogène n'a été mis en évidence à ce jour dans l'espèce humaine. Des études épidémiologiques ont montré une augmentation des avortements spontanés, des malformations fœtales et une diminution de la fertilité chez les personnels exposés à une inhalation chronique de faibles concentrations de protoxyde d'azote, mais aucune de ces études n'apporte de preuve formelle de ces effets en

raison des difficultés méthodologiques rencontrées. **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES 6.1. Liste des excipients** : Sans objet. **6.2. Incompatibilités** Le mélange équimolaire protoxyde d'azote-oxygène est un comburant, il permet puis accélère la combustion. Le degré d'incompatibilité des matériaux avec le mélange équimolaire protoxyde d'azote-oxygène dépend des conditions de pression de mise en œuvre du gaz. Néanmoins, les risques d'inflammation les plus importants en présence de ce mélange concernent les corps combustibles, notamment les corps gras (huiles, lubrifiants) et les corps organiques (tissus, bois, papiers, matières plastiques...) qui peuvent s'enflammer au contact de ce mélange soit spontanément soit sous l'effet d'une étincelle, d'une flamme ou d'un point d'ignition, soit sous l'effet de la compression adiabatique. **6.3. Durée de conservation** 36 mois ; à une température comprise entre 0 et 50 °C, à l'abri du gel. **6.4. Précautions particulières de conservation** **Stockage des bouteilles** Craint le gel. Le mélange est instable en dessous de -5°C ; l'apport de frigories peut entraîner la liquéfaction d'une partie du protoxyde d'azote donnant lieu à l'inhalation de mélanges inégaux, comportant trop d'oxygène en début d'administration (mélange peu analgésique) et trop de protoxyde d'azote à la fin (mélange hypoxique). Ne pas exposer les bouteilles à une température inférieure à 0°C. **Respecter la position des bouteilles** : EN POSITION HORIZONTALE pour le stockage des bouteilles pleines avant leur utilisation, durant 48 h au moins à des températures comprises entre 10 et 30°C, dans une zone lampon à l'intérieur de la pharmacie et/ou dans le service utilisateur. EN POSITION VERTICALE avec arimage systématique pour toutes les autres situations (stockage des bouteilles pleines dans le local de stockage des bouteilles de gaz, utilisation des bouteilles pleines, transport des bouteilles pleines dans les établissements de santé et dans les véhicules, stockage des bouteilles vides). **Stockage des bouteilles pleines dans le local de stockage des bouteilles de gaz** Les bouteilles pleines doivent être stockées EN POSITION VERTICALE dans un local aéré ou ventilé, protégé des intempéries, propre, sans matières inflammables, réservé au stockage des gaz à usage médical et fermant à clef. Les bouteilles vides et les bouteilles pleines doivent être stockées séparément. Les bouteilles pleines doivent être protégées des risques de chocs et de chute, des sources de chaleur ou d'ignition, des matières combustibles, des intempéries notamment du froid. A la livraison par le fabricant, la bouteille doit être munie de son système de garantie d'intégrité intact. **Stockage des bouteilles pleines durant les 48 heures précédant l'utilisation** : Les bouteilles pleines doivent être stockées EN POSITION HORIZONTALE durant 48 heures au moins avant leur utilisation, à des températures comprises entre 10 et 30°C, dans une zone lampon à l'intérieur de la pharmacie et/ou dans le service utilisateur. La bouteille doit être installée dans un emplacement permettant de la protéger des risques de chocs, des sources de chaleur ou d'ignition, des matières combustibles. Elle doit être maintenue soigneusement armée, robinets fermés. **Transport des bouteilles pleines** : Dans les établissements de santé, les bouteilles pleines doivent être transportées EN POSITION VERTICALE et être armées solidement à l'aide de matériel approprié (type chariot muni de chaînes, de barrières ou d'anneaux) pour les protéger des risques de chocs et de chute. Dans les véhicules, les bouteilles pleines doivent être transportées EN POSITION VERTICALE et être armées solidement. L'attention des services de secours est attirée sur la nécessité de protéger les bouteilles du froid, dans les véhicules et lors d'une utilisation à l'extérieur. Une attention toute particulière doit être également portée à la fixation du manodétendeur afin d'éviter les risques de ruptures accidentelles. **Stockage des bouteilles vides** : Les bouteilles vides doivent être maintenues EN POSITION VERTICALE, soigneusement armées. Les robinets doivent être fermés. **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur** Les bouteilles ont une contenance de 5 L et 15 L. Les bouteilles sont en acier ou en aluminium, munies d'un robinet en laiton ou d'un robinet en laiton à pression résiduelle avec raccord de sortie spécifique ou d'un robinet en laiton avec manodétendeur et prise normalisée. Identification des bouteilles par couleur conventionnellement utilisée : corps peint en blanc, ogive peinte en blanc avec des bandes horizontales et verticales bleues. **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation** : Les bouteilles de mélange équimolaire "protoxyde d'azote-oxygène médical" sont réservées exclusivement à l'usage médical. La FIO<sub>2</sub> ne doit jamais être inférieure à 21 %. **Pour éviter tout incendie, respecter impérativement les consignes suivantes** : Le personnel utilisateur doit être formé à la manipulation des gaz, ne pas utiliser toute bouteille suspectée d'avoir été exposée à une température négative. Pour les bouteilles munies d'un robinet : S'assurer de la conformité et de la compatibilité du dispositif de détente avec ce mélange de gaz - vérifier notamment le bon état du joint du manodétendeur-débitmètre. Utiliser un manodétendeur-débitmètre spécifique du mélange équimolaire protoxyde d'azote-oxygène médical (de type L, conformément à la norme NF E 29-650), Utiliser un manodétendeur avec débitmètre pouvant admettre une pression au moins égale à 1,5 fois la pression maximale de service de la bouteille. Pour les bouteilles munies d'un manodétendeur intégré : pour des raisons de sécurité, ces bouteilles ne peuvent être utilisées qu'avec : un tuyau flexible bleu et blanc sert à un raccord spécifique dont la couronne de l'emboîtement de préhension est bleue et blanche et reliée à une valve à la demande, ou un tuyau d'alimentation raccorcée à l'olive de sortie du gaz. Le raccord spécifique à 4 broches est celui du mélange protoxyde d'azote-oxygène médical conforme à la norme NF S 90-116. Après branchement, suivre les instructions figurant sur l'étiquetage du chapeau de la bouteille. Ne pas utiliser de raccord intermédiaire qui permettrait de raccorder deux dispositifs qui ne s'emboîtent pas, ne pas manipuler une bouteille dont le robinet n'est pas protégé par un chapeau, à l'exception des bouteilles d'une capacité inférieure à 5L, manipuler les dispositifs de raccordement avec des mains propres et exemptes de graisse, lors de leur branchement (sans gants et sans pince), armer les bouteilles avec un moyen approprié (chaînes, crochets...) afin de les maintenir en POSITION VERTICALE et d'éviter toute chute intempestive, ne jamais forcer une bouteille dans un support où elle entre difficilement, ne pas soulever la bouteille par son robinet, purger brièvement le raccord de sortie de la bouteille avant le branchement du manodétendeur pour éliminer les poussières éventuelles. Maintenir propres les interfaces entre la bouteille et le manodétendeur, toujours ouvrir progressivement et légèrement le robinet afin d'éviter le refroidissement source de dé-mélange, ne jamais forcer le robinet pour l'ouvrir, ni l'ouvrir en butée, ne jamais procéder à plusieurs mises en pression successives du manodétendeur, ne jamais se placer face à la sortie du robinet, mais toujours du côté opposé au manodétendeur, derrière la bouteille et en retrait. Ne jamais exposer le patient au flux gazeux. **ne pas fumer, ne pas approcher une flamme, ne pas grasser**, notamment : a) ne jamais introduire ce gaz dans un appareil pouvant être suspecté de contenir des corps combustibles, et spécialement des corps gras, b) ne jamais nettoyer avec des produits combustibles, et spécialement des corps gras, les appareils contenant ce gaz, les robinets, les joints, les garnitures, les dispositifs de fermeture et les soupapes, ne pas enduire de corps gras (vaseline, pomades,...) le visage des patients, ne pas utiliser de générateur d'aérosol (laques, désodorisant,...), de solvant (alcool, essence,...) sur le matériel ni à sa proximité, fermer le robinet de la bouteille après usage, laisser chuter la pression du manodétendeur en laissant ouvert le débitmètre, fermer le débitmètre et desserrer ensuite (sauf pour les manomètres intégrés) la vis de réglage du manodétendeur, ne jamais vider complètement une bouteille, y laisser une pression minimale de 10 bar, **ne pas tenter de réparer un robinet défectueux, ne pas serrer à la pince le manodétendeur-débitmètre sous peine de risque de détérioration du joint**, ne pas transvaser de gaz sous pression d'une bouteille à l'autre, en cas de fuite, fermer le robinet présentant un défaut d'étanchéité. Ventiler fortement le local et l'évacuer. Ne jamais utiliser une bouteille présentant un défaut d'étanchéité, en cas de givre au niveau de la bouteille, ne pas utiliser la bouteille et la rendre à la pharmacie. En cas de givre au niveau du manodétendeur, vérifier si le système débite toujours (ballon gonflé), compte tenu du risque de blocage du manodétendeur, effectuer une ventilation du lieu d'utilisation (local, véhicule) en cas d'utilisation prolongée et s'assurer de la possibilité d'évacuer les gaz en cas d'accident ou de fuite intempestive. La Valeur limite Moyenne d'Exposition du protoxyde d'azote est fixée à 25 ppm pour l'exposition du personnel. En cas d'incendie, le risque de toxicité est accru du fait de la formation de vapeurs nitreuses, conserver les bouteilles vides EN POSITION VERTICALE robinet fermé (pour éviter toute corrosion en présence d'humidité). **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** AGA MEDICAL SA 140, Avenue Paul Doumer 92508 RUEIL MALMAISON Cedex. **8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** 562 160-0 Bouteille de 5l en acier ou en aluminium (corps peint en blanc, ogive peinte en blanc avec des bandes horizontales et verticales bleues), munie d'un robinet en laiton ou d'un robinet en laiton à pression résiduelle avec raccord de sortie spécifique. 565 098-4 Bouteille de 5l en acier ou en aluminium (corps peint en blanc, ogive peinte en blanc avec des bandes horizontales et verticales bleues), munie d'un robinet en laiton avec manodétendeur et prise normalisée. 562 161-7 Bouteille de 15l en acier ou en aluminium (corps peint en blanc, ogive peinte en blanc avec des bandes horizontales et verticales bleues), munie d'un robinet en laiton ou d'un robinet en laiton à pression résiduelle avec raccord de sortie spécifique. 565 099-0 Bouteille de 15l en acier ou en aluminium (corps peint en blanc, ogive peinte en blanc avec des bandes horizontales et verticales bleues), munie d'un robinet en laiton avec manodétendeur et prise normalisée. **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** 15 novembre 2001 / 15 novembre 2006. **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 13 novembre 2007. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DELIVRANCE** Liste I. Réserve à l'usage hospitalier et aux véhicules de transport d'aide médicale d'urgence. Statut agréé avec collectivités.