

FICHE DEMETER

(Documents pour l'évaluation médicale des produits toxiques vis-à-vis de la reproduction)

N° DEM 076

Protoxyde d'azote

Formule
N₂O

Numéro CAS
10024-97-2

SYNTHÈSE DES NIVEAUX DE PREUVE DE DANGER PAR PÉRIODES D'EXPOSITION

| | À partir de données humaines | À partir de données animales |
|---|--|--|
| Fertilité homme | Pas de donnée disponible | Baisse réversible de la fertilité (à confirmer) |
| Fertilité femme | Atteintes de la fertilité (discutée selon les études) | Perturbation de l'ovulation (à confirmer) |
| Période équivalente au 1 ^{er} trimestre chez la femme | Avortements (discutés selon les études) | Embryotoxicité : pertes post-implantatoires, malformations squelettiques et viscérales uniquement à fortes doses (non anesthésiantes) |
| Période équivalente aux 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestres chez la femme | Fœtotoxicité : pas de donnée disponible | Fœtotoxicité : mortalité, retard de croissance |
| | Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible | Effet sur le développement post-natal : retard transitoire sur le développement (décollement des oreilles, baisse de croissance pondérale) |
| Allaitement ou exposition post-natale | Pas de donnée disponible | Retard transitoire sur le développement (décollement des oreilles, ouverture des yeux), baisse de motricité, baisse transitoire de la capacité de mémoire et d'apprentissage |

Famille chimique

Formule éclatée



Synonymes
Oxyde nitreux

Names / Synonyms
*Nitrogen oxide ;
Dinitrogen monoxide ;
Nitrous oxide*

FT INRS
N° 267
(www.inrs.fr/fichetox)

Légende Pas d'effet Pas d'évaluation possible Preuves limitées d'un effet Preuves suffisantes d'un effet

Biotox
Pas de fiche

CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

| | |
|---|---|
| Classification Mutagène | UE : non classé. |
| Classification Cancérogène | UE : non classé. IARC : groupe 3, l'agent ne peut être classé du point de vue de sa cancérogénicité pour l'homme (exposition aux anesthésiques volatils) (1987). EPA : non classé. |
| Classification Reproduction | UE : non classé. |
| Valeurs limites d'exposition professionnelle | MAK = 100 ppm (180 mg/m ³) (Allemagne). VME = 50 ppm (91 mg/m ³) (Belgique). En France, la Commission nationale d'anesthésiologie a proposé d'abaisser à proximité du malade et du personnel la concentration de protoxyde d'azote à moins de 25 ppm (45 mg/m ³). |

[Glossaire](#)

CARACTÉRISTIQUES

| | |
|---|---|
| Propriétés physicochimiques | Forme : gaz incolore. |
| | Solubilité : soluble dans l'eau, et miscible à la plupart des solvants organiques. |
| | Volatilité : très volatil (101 kPa à 20 °C). |
| | Données utiles pour évaluer la possibilité de passage dans le lait : <ul style="list-style-type: none"> • Poids moléculaire : 44 • Pka : - • Liaison protéine : - • Coefficient de partage n-octanol/eau (K_{OW}) : - |
| | Autre : Anesthésique, odeur douceâtre. Plus lourd que l'air : risque d'accumulation dans des endroits clos. |
| | Facteur de conversion : 1 ppm = 1,83 mg/m ³ |
| Toxicocinétique | Voies d'expositions : principalement respiratoire, mais aussi percutanée et digestive. |
| | <p>Métabolisme : facilement absorbé par les différentes voies d'exposition.</p> <p>Il est distribué dans tout l'organisme par la voie sanguine et pénètre rapidement dans le cerveau. Après 1 heure d'administration à 70 %, les tissus musculaires ne sont saturés qu'à 54 % et les tissus adipeux qu'à 29 %.</p> <p>Il est considéré comme inerte sur le plan métabolique, mais il est cependant réduit en radicaux azotés dans l'intestin en milieu anaérobique.</p> <p>Très volatil, il quitte le sang en quelques minutes pour être majoritairement excrété sous forme inchangée par les poumons. L'élimination se fait également partiellement par la peau (6 à 7 % de la quantité qui quitte les alvéoles).</p> <p>Le protoxyde d'azote traverse la barrière placentaire.</p> |
| Indices biologiques d'exposition | Lorsqu'il existe un biomarqueur d'exposition susceptible d'être dosé en routine par un laboratoire francophone, les indices biologiques d'exposition utilisables sont signalés dans la base Biotox accessible par le lien positionné en 1 ^{ère} page. Dans le cas contraire, les Indices biologiques d'exposition éventuellement publiés à l'étranger ne sont pas signalés dans Demeter. |

DANGERS POUR LA REPRODUCTION

Principales données humaines

Montelius J - Scientific basis for Swedish occupational standards XXVII. Arbete och Hälsa 2006:11. Solna : Arbetslivsinstitutet ; 2006 : 70 p.

De nombreuses études réalisées dans différents pays rapportent une augmentation du risque d'avortement chez les personnes exposées professionnellement aux gaz anesthésiques. Néanmoins, le peu d'informations sur le gaz mis en cause ou les niveaux d'exposition ne permet pas d'évaluer objectivement les effets d'une exposition au protoxyde d'azote sur la santé.

Une méta-analyse réalisée à partir de l'examen de 19 études épidémiologiques, dont deux études cas-témoins, conclue à un risque accru de fausses couches (Boivin, 1997). D'autres revues de la littérature aboutissent à des conclusions inverses, à savoir l'absence d'un lien de causalité entre l'exposition aux anesthésiques et le risque de fausses couches ou d'anomalies congénitales (Tannenbaum et al., 1985 ; Burm, 2003). À noter qu'aucune de ces études ne dispose de données sur les gaz incriminés ou les niveaux d'exposition.

Dans une étude réalisée sur une large représentation de dentistes ou assistantes dentaires, les auteurs ont conclu qu'une exposition chronique des hommes aux gaz anesthésiques entraînait un risque accru de fausse couche chez leur femme. Les assistantes dentaires spécifiquement exposées au protoxyde d'azote présentaient quant à elles, deux fois plus de risque de fausse couche et un facteur de risque d'anomalie congénitale multiplié par 0,5 par comparaison à des femmes non exposées (Cohen et al., 1980).

Une baisse de la fertilité de 60 % (probabilité de grossesse) est également décrite dans une autre étude réalisée chez des femmes exposées à de fortes concentrations de N₂O (de 200 à 5 000 ppm) (Ship JA – A survey of nitrous oxide levels in dental offices. *Arch Environ Health*. 1987 ; 42 (5) : 310-14). Le nombre de cycles avant le début de grossesse a été comparé à celui des assistantes moins ou non exposées. Cet effet du protoxyde d'azote pourrait avoir été sous-estimé, car seules les assistantes dentaires ayant déclaré une grossesse au cours des quatre dernières années ont été incluses dans l'étude, qui ne comprenait donc pas celles éventuellement touchées par une infertilité durable au protoxyde d'azote.

En 1987, Rowland et al. réalisent une vaste enquête rétrospective auprès de 7 000 assistantes de dentistes en âge de procréer (18-39 ans) exposées au protoxyde d'azote (Rowland AS, Baird DD, Weinberg CR, Shore DL et al. – Reduced fertility among women employed as dental assistants exposed to high levels of nitrous oxide. *N Engl J Med*. 1992 ; 327 (14) : 993-97). Après ajustement selon l'âge, les antécédents gynécologiques et la consommation de tabac, une baisse de la fertilité, évaluée par le nombre de cycles sans contraception nécessaire à l'obtention d'une grossesse, est observée chez les jeunes femmes lorsqu'elles sont exposées plus de 5 heures par semaine à des concentrations de protoxyde d'azote estimées élevées du fait de l'absence de dispositif d'extraction des gaz. Les auteurs notent également une majoration du risque d'avortement spontané quand les assistantes travaillent plus de 3 heures par semaine en atmosphère polluée (Rowland et al., 1995). Ces troubles de la fonction de reproduction ne s'observent pas lorsque les locaux sont munis d'extracteurs des gaz.

Des risques similaires ont été rapportés notamment chez des sages femmes ayant réalisé plus de 30 accouchements par mois (Ahlborg et al., 1996). Ces dernières observations n'ont néanmoins pas été confirmées par les résultats de l'étude d'Axelsson portant sur l'examen de la même population. Les auteurs n'ont en effet pas pu établir de corrélation entre le risque d'avortement spontané et l'exposition au protoxyde d'azote (Axelsson G, Ahlborg G Jr, Bodin L – Shift work, nitrous oxide exposure, and spontaneous abortion among Swedish midwives. *Occup Environ Med*. 1996 ; 53 (6) : 374-78). Une troisième publication fait cependant mention d'une baisse du poids de naissance des nouveau-nés (en moyenne 77 grammes) dont les mères ont été exposées au protoxyde d'azote (Bodin L, Axelsson G, Ahlborg G Jr – The association of shift work and nitrous oxide exposure in pregnancy with birth weight and gestational age. *Epidemiology*. 1999 ; 10 (4) : 429-36). Aucune de ces études ne bénéficie de données météorologiques.

En résumé, le risque d'avortement et/ou d'anomalie congénitale consécutif à une exposition chronique au protoxyde d'azote en milieu professionnel reste un objet de controverse (Olfert SM – Reproductive outcomes among dental personnel : a review of selected exposures. *J Can Dent Assoc*. 2006 ; 72 (9) : 821-25). Le risque élevé décrit dans les études les plus anciennes n'a généralement pas ou peu été confirmé dans les études plus récentes. Cette différence pourrait s'expliquer, en dehors de la méthodologie pouvant être source d'erreur, par une évolution des conditions de travail qui ont nettement fait baisser les niveaux d'exposition aux agents anesthésiants entre les années 1980 à 1990.

En France, le groupe pluridisciplinaire « Anesthésie et qualité de l'air » a rédigé un guide pour la prévention des expositions professionnelles aux gaz et vapeurs anesthésiques édité en 1998 par la Caisse régionale d'assurance maladie d'Ile-de-France (Guide pour prévenir les expositions

| | |
|--|---|
| | <p>professionnelles aux gaz et vapeurs anesthésiques. DTE 101. Paris : CRAMIF ; 1996 : 62 p.). Les experts français, après avoir rappelé les difficultés à établir un éventuel lien de causalité entre expositions professionnelles et troubles de la reproduction, concluent à un effet nocif probable des gaz anesthésiques incitant à maîtriser les niveaux d'exposition.</p> <p>Le Comité International de l'AISS a classé le protoxyde d'azote dans la catégorie D (les données disponibles révèlent certaines tendances ou restent controversées, ne permettant pas une prise de position définitive). Cette classification repose sur le fait qu'un effet embryotoxique n'est observé qu'à des concentrations élevées, telles qu'on n'en rencontre pas aux postes de travail (Ahrens R, Breton C, Croatto G, Jost M et al. - Sécurité dans l'emploi des gaz anesthésiques. Documentation de base. Documents de travail destinés aux spécialistes de sécurité du travail. ISSA Prevention Series 2042 (F). Hambourg : AISS ; 2001 : 66 p.).</p> |
|--|---|

Synthèse des données humaines

Les études réalisées en milieu professionnel ne permettent pas de conclure avec certitude sur les effets du protoxyde d'azote sur la fertilité et/ou la reproduction.

Principales données animales

| Références bibliographiques | Protocole | |
|---|---|--|
| Mazze RI, Rice SA, Wyrobek AJ, Felton JS et al. - Germ cell studies in mice after prolonged exposure to nitrous oxide. <i>Toxicol Appl Pharm.</i> 1983 ; 67 (3) : 370-75. | <i>Étude</i> : fertilité <i>Voie d'exposition</i> : inhalation <i>Animal</i> : souris <i>Sexe</i> : mâle, femelle <i>Substance</i> : protoxyde d'azote | <i>Doses</i> : 0,5 ; 5 et 50 % (5 000, 50 000 et 500 000 ppm) <i>Modalité de traitement</i> : 4h/j, 5j/sem. pendant 14 semaines <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : - <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 2 |
| | Description des principaux effets observés L'exposition aux différentes concentrations de protoxyde d'azote n'a eu aucune incidence sur le poids des testicules, sur la qualité ou la quantité de sperme des mâles. Les examens histologiques n'ont révélé aucune anomalie au niveau des testicules. Chez les femelles, le traitement, y compris à la plus forte dose, n'a eu aucune incidence sur le nombre moyen des oocytes ($33,3 \pm 14,4$ versus $29,8 \pm 8,0$ chez les témoins). Les auteurs ont conclu que le protoxyde d'azote était sans effet sur les cellules germinales des souris mâles ou femelles. La DSENO sur la fertilité des mâles et des femelles est de 500 000 ppm. | |
| Références bibliographiques | Protocole | |
| Vieira E, Cleaton-Jones P, Moyes D - Effects of intermittent 0.5% nitrous oxide/air (v/v) on the fertility of male rats and the post-natal growth of their offspring. <i>Anaesthesia.</i> 1983 ; 38 (4) : 319-23. | <i>Étude</i> : fertilité <i>Voie d'exposition</i> : inhalation <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : mâle <i>Substance</i> : protoxyde d'azote | <i>Doses</i> : 5 000 ppm (0,5 %) <i>Modalité de traitement</i> : 6h/j, 5j/sem. pendant 30 jours <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : - <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 3 |
| | Description des principaux effets observés Les auteurs ont observé une baisse significative de la taille des portées chez les femelles non traitées accouplées avec des mâles traités, immédiatement après l'arrêt de l'exposition au protoxyde d'azote. Ces portées ont donné naissance à des rats nettement plus petits, présentant une baisse de croissance postnatale par rapport au groupe témoin. Le même protocole réalisé 6 mois après l'arrêt de l'exposition des mâles n'a donné lieu à aucun effet visible. Cette étude démontre la réversibilité des effets du protoxyde d'azote sur la fertilité des rats mâles. | |

| Références bibliographiques | Protocole | |
|---|---|---|
| Kugel C, Letelier M, Atallah H, Zive M - Chronic low level nitrous oxide exposure and infertility. <i>J Dent Res.</i> 1989 ; 68 : 313. | <i>Étude</i> : fertilité <i>Voie d'exposition</i> : inhalation <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : protoxyde d'azote | <i>Doses</i> : 500 ppm <i>Modalité de traitement</i> : 8h/j, 5j/sem. pendant 35 jours. <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : - <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 3 |
| Description des principaux effets observés | | |
| <p>Une perturbation transitoire du cycle œstral a été observée chez toutes les femelles exposées. Seules 6 des 12 femelles traitées accouplées avec des mâles témoins ont donné naissance à une portée (versus 12/12 dans le groupe témoin). Cependant, l'exposition n'a eu aucune incidence sur la taille des portées ou sur le poids de naissance des ratons.</p> <p>Le protoxyde d'azote agirait sur l'ovulation en modifiant l'expression de l'hormone de libération des gonadotrophines (LH-RH) au niveau de l'hypothalamus.</p> | | |

Synthèse des données animales

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.

| Références bibliographiques | Protocole | |
|---|--|--|
| Vieira E, Cleaton-Jones P, Moyes D - Effects of low intermittent concentrations of nitrous oxide on the developing rat fetus. <i>Br J Anaesth.</i> 1983 ; 55 (1) : 67-69. | <i>Étude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : inhalation <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : protoxyde d'azote | <i>Doses</i> : 0,025 ; 0,05 ; 0,1 et 0,5 % (250, 500, 1 000 et 5 000 ppm, 457, 915, 1 830 et 3 660 mg/m ³) <i>Modalité de traitement</i> : 6 h/j, 5 jours/sem. <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j1-j19 <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 2 |
| Description des principaux effets observés | | |
| <p>Une baisse significative de la taille des portées a été observée uniquement dans le groupe exposé à la plus forte dose, soit 5 000 ppm.</p> <p>Des résultats comparables ont été obtenus entre la taille des portées du groupe témoin et celles des groupes exposés à moins de 5 000 ppm de protoxyde d'azote. Par ailleurs, aucune incidence de l'augmentation du nombre de résorptions ou d'anomalies du squelette ou des viscères n'a été observée.</p> <p>La DSENO sur le développement est de 1 000 ppm (exposition intermittente).</p> <p>Cette étude confirme, selon les auteurs, que l'exposition intermittente au protoxyde d'azote augmente la limite de concentration à laquelle des effets sur le développement sont observés.</p> | | |
| Références bibliographiques | Protocole | |
| Vieira E, Cleaton-Jones P, Austin JC, Moyes DG et al. - Effects of low concentrations of nitrous oxide on rat fetuses. <i>Anesth Analg.</i> 1980 ; 59 (3) : 175-77. | <i>Étude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : inhalation <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : protoxyde d'azote | <i>Doses</i> : 0,025 ; 0,05 et 0,1 % (250, 500 et 1 000 ppm, 457, 915 et 1 830 mg/m ³) <i>Modalité de traitement</i> : 23 h/j <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j1-j19 <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 2 |
| Description des principaux effets observés | | |
| <p>Les auteurs décrivent à la plus forte dose de 1 000 ppm, une baisse significative de la taille des portées, ainsi qu'une augmentation du taux de résorption fœtale (perte d'un fœtus chez 4 des 12 femelles).</p> <p>Une baisse significative de la distance vertex-coccyx des fœtus exposés à la plus forte dose a également été observée, par comparaison au groupe témoin et également aux autres groupes exposés au protoxyde d'azote.</p> | | |

| | | |
|---|--|---|
| | <p>Les auteurs n'ont observé aucun effet du traitement aux doses de 250 et 500 ppm sur le développement embryonnaire et fœtal.</p> <p>La DSENO sur le développement est de 500 ppm (exposition en continue).</p> <p>La limite de 0,003 % (30 ppm) chez l'homme, suggérée par Whitcher et al. se situe selon eux, très en dessous de la valeur sans effet chez l'humain. Les auteurs précisent par ailleurs, que des expositions à des concentrations supérieures, en particulier dans le cas d'expositions intermittentes comme c'est le cas en milieu hospitalier, peuvent également être sans danger, bien qu'il faille prendre en considération la sensibilité des fœtus à certains stades du développement.</p> | |
| Références bibliographiques | Protocole | |
| <p>Fujinaga M, Baden JM, Yhap EO, Mazze RI - Reproductive and teratogenic effects of nitrous oxide, isoflurane, and their combination in Sprague-Dawley rats. <i>Anesthesiology</i>. 1987 ; 67 (6) : 960-64.</p> | <p><i>Étude</i> : développement prénatal</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : inhalation</p> <p><i>Animal</i> : rat</p> <p><i>Sexe</i> : femelle</p> <p><i>Substance</i> : protoxyde d'azote</p> | <p><i>Doses</i> : 50 % (500 000 ppm)</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : 24 heures</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j8</p> <p><i>BPL</i> : nd</p> <p><i>Méthode OCDE</i> : nd</p> <p><i>Cotation Klimisch</i> : 3</p> |
| | <p>Description des principaux effets observés</p> <p>Les femelles ont observé une stature figée au cours de la phase d'exposition. Une baisse transitoire du poids des femelles a été notée au 12^{ème} jour de gestation, ainsi qu'à j20 (césarienne).</p> <p>Le traitement a entraîné une augmentation significative de l'incidence des résorptions précoces et tardives, conduisant à des pertes fœtales très supérieures (25,9 ± 28) à celles des témoins (4,9 ± 10,3).</p> <p>Des malformations du squelette et des viscères ont significativement été observées sur la descendance du groupe traité au protoxyde d'azote.</p> | |
| Références bibliographiques | Protocole | |
| <p>Mazze RI, Fujinaga M, Rice SA, Harris SB et al. - Reproductive and teratogenic effects of nitrous oxide, halothane, isoflurane, and enflurane in Sprague-Dawley rats. <i>Anesthesiology</i>. 1986 ; 64 (3) : 339-44.</p> | <p><i>Étude</i> : développement prénatal</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : inhalation</p> <p><i>Animal</i> : rat</p> <p><i>Sexe</i> : femelle</p> <p><i>Substance</i> : protoxyde d'azote</p> | <p><i>Doses</i> : 75 % (750 000 ppm)</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : 6h/j</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j14 - j16 (période I) ou j11 - j13 (période II) ou j8 - j10 (période III)</p> <p><i>BPL</i> : non</p> <p><i>Méthode OCDE</i> : nd</p> <p><i>Cotation Klimisch</i> : 3</p> |
| | <p>Description des principaux effets observés</p> <p>Les animaux sont restés conscients tout au long des différentes phases d'exposition.</p> <p>Les femelles exposées ont présenté une baisse de croissance pondérale uniquement dans le groupe exposé de j14 à j16 (période I).</p> <p>Une augmentation significative du nombre des résorptions embryonnaires a été observée dans ce même groupe, de même qu'une baisse de poids des fœtus.</p> <p>Aucune malformation, anomalie viscérale ou squelettique n'a été décrite dans les différents groupes d'animaux exposés à cette forte dose de protoxyde d'azote.</p> <p>Les auteurs en ont conclu que le protoxyde d'azote n'était pas un agent tératogène, mais était associé à une mortalité embryonnaire.</p> | |
| Références bibliographiques | Protocole | |
| <p>Rodier PM, Koëter HB - General activity from weaning to maturity in mice exposed to halothane or nitrous oxide. <i>Neurobehav Toxicol Teratol</i>. 1986 ; 8 (2) : 195-99.</p> | <p><i>Étude</i> : développement pré et post-natal</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : inhalation</p> <p><i>Animal</i> : souris</p> <p><i>Sexe</i> : femelle</p> <p><i>Substance</i> : protoxyde d'azote</p> | <p><i>Doses</i> : 75 % (750 000 ppm)</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : 6 ou 4 heures</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j14 (6 h.) ou 2^{ème} jour post-natal (4 h.)</p> <p><i>BPL</i> : nd</p> <p><i>Méthode OCDE</i> : nd</p> <p><i>Cotation Klimisch</i> : 3</p> |
| | <p>Description des principaux effets observés</p> <p>Seul le traitement réalisé <i>in utero</i> a eu une incidence sur la croissance pondérale des petits au 2^{ème} jour post-natal. L'observation des animaux jusqu'au 24^{ème} jour après la naissance n'a pas mis en évidence d'autres différences de poids entre les animaux traités ou non au protoxyde d'azote.</p> | |

| | |
|---|---|
| <p>or halothane: prenatal vs. postnatal exposure. <i>Neurobehav Toxicol Teratol.</i> 1986 ; 8 (2) : 189-94.</p> | <p>Par contre, les auteurs ont constaté chez tous les animaux exposés un retard du décollement des oreilles, alors que l'ouverture des yeux a été retardée uniquement chez les animaux exposés après la naissance.</p> <p>Les tests de locomotion ont montré une activité réduite ou modifiée chez les animaux traités au protoxyde d'azote, généralement plus marquée dans le groupe exposé en période prénatale (ces tests ont été réalisés entre les 8 et 13^{èmes} jours qui ont suivi la naissance).</p> <p>L'exposition post-natale au protoxyde d'azote a eu pour effet une baisse de la moyenne des scores obtenus aux différents tests d'activité générale chez les animaux âgés de 20 à 23 jours, particulièrement marquée chez les mâles. À partir des stades jeunes adultes (45 à 48 jours) et adultes matures (6 mois), les résultats aux tests d'activités de ces mêmes animaux étaient en moyenne comparables à ceux obtenus par les animaux du groupe témoin. Les auteurs ont toute fois noté chez les jeunes adultes une répartition variable des scores dans les différentes catégories.</p> <p>Les effets du protoxyde d'azote sont visibles bien après l'arrêt de l'exposition, et ne peuvent s'expliquer, d'après les auteurs, par la présence de protoxyde d'azote ou de ses métabolites.</p> |
|---|---|

| | |
|--|---|
| Références bibliographiques | Protocole |
| Vieira E - Effect of the chronic administration of nitrous oxide 0.5% to gravid rats. <i>Br J Anaesth.</i> 1979 ; 51 (4) : 283-87. | <p><i>Étude</i> : développement prénatal <i>Doses</i> : 0,5 % (5 000 ppm, 9 150 mg/m³)</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : inhalation <i>Modalité de traitement</i> : 23 h/j</p> <p><i>Animal</i> : rat <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j1-j19</p> <p><i>Sexe</i> : femelle <i>BPL</i> : nd</p> <p><i>Substance</i> : protoxyde d'azote <i>Méthode OCDE</i> : nd</p> <p style="text-align:right"><i>Cotation Klimisch</i> : 3</p> |
| | Description des principaux effets observés |
| | L'exposition au protoxyde d'azote a entraîné une diminution significative de la taille des portées et une très forte augmentation du taux des résorptions par comparaison au groupe témoin. Une baisse de poids des fœtus et une augmentation de la fréquence des anomalies du squelette (9 %) ont également été observées chez les fœtus exposés <i>in utero</i> par comparaison au groupe témoin. |

| | |
|--|---|
| Références bibliographiques | Protocole |
| Pope WD, Halsey MJ, Lansdown AB, Simmonds A et al. - Fetotoxicity in rats following chronic exposure to halothane, nitrous oxide, or methoxyflurane. <i>Anesthesiology.</i> 1978 ; 48 (1) : 11-16. | <p><i>Étude</i> : développement prénatal <i>Doses</i> : 1, 10 et 50 % (10 000, 100 000 et 500 000 ppm)</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : inhalation <i>Modalité de traitement</i> : 8 h/j</p> <p><i>Animal</i> : rat <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j1-j21</p> <p><i>Sexe</i> : femelle <i>BPL</i> : nd</p> <p><i>Substance</i> : protoxyde d'azote <i>Méthode OCDE</i> : nd</p> <p style="text-align:right"><i>Cotation Klimisch</i> : 3</p> |
| | Description des principaux effets observés |
| | <p>Les auteurs ont observé une augmentation des pertes fœtales d'une significativité discutable dans les groupes exposés à 1 ou 10 % de protoxyde. Par ailleurs, la plus forte dose n'a mis en évidence aucune augmentation significative du nombre de pertes fœtales par comparaison aux différents groupes témoins.</p> <p>Aux deux plus fortes doses sub-anesthésiques, les auteurs ont observé une baisse significative du poids des fœtus, accompagnée d'une diminution significative de la distance vertex-coccyx des fœtus.</p> <p>La DSENO sur le développement est de 1 % (10 000 ppm).</p> |

Synthèse des données animales

Les tests réalisés à fortes concentrations ont montré des effets toxiques sur l'embryon et le fœtus. L'exposition post-natale n'est pas sans effet sur les fonctions psychomotrices (*a priori* réversible).

| | |
|-----------------------------------|--|
| Autres données pertinentes | Test <i>in vitro</i> négatif sur cellules ovariennes de Hamster chinois (White AE, Takehisa S, Egel EI 2 nd , Wolff S et al. – Sister chromatid exchanges induced by inhaled anesthetics. <i>Anesthesiology.</i> 1979 ; 50 (5) : 426-30). |
|-----------------------------------|--|

COMMENTAIRES

- Chez l'animal, le protoxyde d'azote entraîne une baisse de la fertilité aussi bien chez le mâle que chez la femelle. Il est embryotoxique et augmente l'incidence des résorptions, ainsi que des anomalies du squelette et des viscères à très fortes concentrations.
- Sur la base des données épidémiologiques et de la justification des valeurs limites actuellement applicables au poste de travail, on peut considérer qu'en cas de respect des mesures de prévention préconisées et des valeurs limites, il n'y a probablement pas de risque accru d'avortement spontané ou de malformation. En revanche, il est probable que de fortes expositions au protoxyde d'azote limitent la fertilité.
- En France, le groupe pluridisciplinaire « Anesthésie et qualité de l'air » a rédigé un guide pour la prévention des expositions professionnelles aux gaz et vapeurs anesthésiques édité par la CRAMIF. Des experts français, après avoir rappelé les difficultés à établir un éventuel lien de causalité entre expositions professionnelles et troubles de la reproduction, concluent à un effet nocif probable des gaz anesthésiques incitant à maîtriser les niveaux d'exposition (Guide pour prévenir les expositions professionnelles aux gaz et vapeurs anesthésiques. DTE 101. Paris : CRAMIF ; 1996 : 62 p.)

CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

Fertilité

Les effets du protoxyde d'azote sur la fertilité masculine ont été testés selon des études de bonne qualité chez l'animal, mais cependant insuffisantes pour couvrir toutes les phases de la reproduction. Des signaux d'alerte notables ont été détectés : diminution de la taille des portées lors d'une exposition des mâles (réversible à l'arrêt de l'exposition).

Par ailleurs, 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.

Par conséquent, une recherche de substitution de cette substance est recommandée. Si la substitution est impossible, il faudra évaluer précisément les risques de pénétration dans l'organisme. Dans le cas où le produit est susceptible de pénétrer dans l'organisme, on évaluera le niveau d'exposition selon les règles de l'art. Les résultats devront être inférieurs à la valeur proposée par la Commission nationale d'anesthésiologie soit 25 ppm (45 mg/m³). Les contacts cutanés seront également évités.

Des difficultés de conception seront systématiquement recherchées à l'interrogatoire durant les visites de médecine du travail, dans les deux sexes. 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.

Exposition durant la grossesse

Le protoxyde d'azote a été testé selon des études de bonne qualité chez les rongeurs, qui montrent une augmentation des résorptions. Des malformations lors d'exposition à fortes doses sont observées mais dans des études de qualité plus discutables. De plus, les études disponibles chez l'Homme relatent des avortements. Bien que ces résultats humains soient controversés, ils contribuent à conclure qu'il existe des signaux d'alerte forts d'atteinte au développement foetal lors d'une exposition au protoxyde d'azote.

Ainsi, une recherche de substitution de cette substance est recommandée. Si la substitution est impossible, il faudra évaluer précisément les risques de pénétration dans l'organisme. Dans le cas où le produit est susceptible de pénétrer dans l'organisme, on évaluera le niveau d'exposition selon les règles de l'art. Les résultats devront être inférieurs à NOAEL/100, soit 10 ppm en prenant en compte l'étude de

Vieira (Klimisch 2 et exposition idem milieu professionnel). Les contacts cutanés seront également évités.

Les conditions de travail devront être suffisamment sûres pour éviter tout risque accidentel susceptible de dépasser ces doses même sur un temps court (quelques heures). En l'absence de mesures précises d'exposition, il est conseillé de ne pas exposer une femme enceinte à ce produit et ce durant toute la grossesse.

Si malgré tout, une exposition au-delà des valeurs tolérées se produisait durant la grossesse, il serait nécessaire d'informer la personne qui prend en charge le suivi de cette grossesse. Toutes les données concernant les conditions d'exposition lui seront fournies ainsi que les données toxicologiques. Les signaux d'alerte précédemment cités lui seront signalés. La conduite à tenir sera discutée entre ce spécialiste et le médecin du travail.

Exposition durant l'allaitement

Nous n'avons retrouvé aucune étude publiée chez l'homme sur les risques pour l'enfant en cas d'exposition de la mère pendant l'allaitement. Dans le doute, on évitera d'exposer une femme allaitant à des niveaux supérieurs à ceux autorisés durant la grossesse. En cas de signes cliniques chez l'enfant (sommolence, troubles digestifs...), une consultation pédiatrique est conseillée.

Les règles générales de prévention du risque chimique s'appliquent. Notamment l'employeur doit, pour toute activité susceptible de présenter un risque d'exposition, procéder à l'évaluation des risques encourus pour la santé (art. R. 4412-5 du Code du Travail). Il prend en compte entre autres « la nature, le degré et la durée d'exposition, les conditions dans lesquelles se déroulent les activités ».

L'employeur définit et applique les mesures de prévention visant à supprimer ou à réduire au minimum le risque d'exposition à des agents chimiques dangereux. Si les résultats de l'évaluation révèlent un risque pour la santé, ce risque doit être supprimé (art. R. 4412-15 du Code du Travail).

En cas d'impossibilité, la substitution par un autre agent chimique moins dangereux est préconisée. Si elle n'est pas possible, l'émission de polluants doit être réduite au maximum, les polluants captés à la source, et en dernier lieu des mesures de protection individuelle doivent être proposées.

RÉSULTATS DE LA STRATÉGIE BIBLIOGRAPHIQUE (niveau 2) Protoxyde d'azote (2007, actualisation 2009)

| Sources d'information | Date du dossier ou de la bibliographie |
|---|--|
| ECB Risk assessment Summary risk assessment report | Pas sur LP |
| IUCLID | 18/02/2000 |
| Étiquetage | Aucun |
| NTP CERHR | Aucun |
| NTP Organ systems toxicity abstracts | |
| NTP TER | Aucun |
| NTP RDGT | Aucun |
| NTP RACB | Aucun |
| CSST | Format complet (01/05/2001) |
| ATSDR | Aucun |
| EPA / OPPT | Aucun |
| IRSST | Aucun |
| Arbete och Hälsa | 2006 |
| TOXNET | |
| HSDB | 24-06/2005 |
| CCRIS | 27/08/1985 |
| GENE-TOX | 07/04/1998 |
| IRIS | Aucun |
| Bases de données bibliographiques | Février 2009 |
| INRS-Biblio | |
| Toxline | |
| DART | |
| Medline | |
| Reprotox | |
| CISME (CD docis) | |
| INCHEM | |
| ICSC | 05/2003 |
| EHC | 1997 |
| CICADS | Aucun |
| HSG | Aucun |
| PIM | 1992 |
| SIDS | Aucun |
| NIOSH | |
| HEALTH GUIDELINES | 27/04/1999 |
| POCKET GUIDE | 09/2005 |
| RTECS (par pocket guide) | 08/2006 |
| Ouvrages spécifiques reproduction | |
| Shepard et Thomas | 2001 |
| Lewis | 1991 |
| Frazier et Hage | 1998 |
| Ouvrages de toxicologie | |
| Patty's toxicology | 2001 |
| Lauwerys | 1999 |
| SAX'S | 2004 |

Seules les recherches dans les bases de données bibliographiques (INRS-Biblio, Dart, Toxline, Medline) et dans les dossiers d'expertise (ECB, CERHR, NTP, ATSDR, Dossier étiquetage européen) ont été réactualisées en février 2009 et les articles apportant des informations nouvelles pris en compte dans la rédaction de la fiche.