

## Protoxyde d'azote

Fiche toxicologique n°267 - Edition Juillet 2018

### Généralités

Formule :

N<sub>2</sub>O

### Substance(s)

| Formule Chimique | Détails                                                                                |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| N <sub>2</sub> O | Nom <b>Protoxyde d'azote</b>                                                           |
|                  | Numéro CAS <b>10024-97-2</b>                                                           |
|                  | Numéro CE <b>233-032-0</b>                                                             |
|                  | Numéro index <b>Non attribué</b>                                                       |
|                  | Synonymes <b>Oxyde de diazote , Oxyde nitreux , Monoxyde de diazote , Gaz hilarant</b> |

### Etiquette

Protoxyde d'azote

-

■ Cette substance doit être étiquetée conformément au règlement (CE) n° 1272/2008 dit "règlement CLP".

233-032-0

### Caractéristiques

### Utilisations

[2, 3, 6, 7]

Le protoxyde d'azote est utilisé dans les activités suivantes :

- agent analgésique et anesthésique par inhalation (seul ou en mélange avec d'autres anesthésiants) en dentisterie, chirurgie, médecine vétérinaire ;
- gaz propulseur dans le conditionnement d'aérosols (E 942) ;
- dans les laboratoires, comme agent comburant pour la flamme en spectrométrie d'absorption atomique ;
- dans l'industrie électronique dans la fabrication de semi-conducteurs ;
- en aérospatiale comme comburant pour moteur.

Le protoxyde d'azote est un puissant gaz à effet de serre (son potentiel de réchauffement est 310 fois celui du dioxyde de carbone) qui subsiste longtemps dans l'atmosphère. Les émissions de protoxyde d'azote proviennent essentiellement de l'utilisation d'engrais azotés (phénomènes de nitrification/dénitrification dans les sols cultivés), de déjections animales et de certains procédés industriels tels que la fabrication du glyoxal et des acides nitrique, adipique et glyoxylique.

Le protoxyde d'azote est également connu sous le nom de "gaz hilarant" ; inhalé, il procure euphorie, vertiges et distorsion de la voix.

### Propriétés physiques

[1 à 9]

Dans les conditions normales de température et de pression, le protoxyde d'azote est un gaz incolore, d'odeur et de saveur légèrement sucrées. Il est soluble dans l'eau (0,59 vol/vol à 25 °C), l'éthanol, le chloroforme, l'acide sulfurique.

| Nom Substance     | Détails                       |
|-------------------|-------------------------------|
| Protoxyde d'azote | Formule <b>N<sub>2</sub>O</b> |
|                   | N° CAS <b>10024-97-2</b>      |
|                   | Etat Physique <b>Gazeux</b>   |

|                                                  |                                                                  |
|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Masse molaire                                    | 44,01                                                            |
| Point de fusion                                  | -90,8 °C                                                         |
| Point d'ébullition                               | -88,5 °C                                                         |
| Densité                                          | 1,23 g/cm <sup>3</sup> à -89 °C                                  |
| Densité gaz / vapeur                             | 1,5 (air = 1)                                                    |
| Pression de vapeur                               | 5070 à 5850 kPa à 20 °C<br>> 7000 kPa à 50 °C                    |
| Point critique                                   | Température critique : 36,37 °C<br>Pression critique : 72,45 bar |
| Coefficient de partage n-octanol / eau (log Pow) | 0,4 à 25 °C                                                      |

À 25 °C et 101 kPa, 1 ppm = 1,80 mg/m<sup>3</sup>.

## Propriétés chimiques

[1, 5 à 8]

Le protoxyde d'azote est un produit stable dans les conditions normales de température et de pression.

À haute température (dès 575 °C ou même 300 °C pour le produit sous pression), il se décompose en azote et oxygène. Cette décomposition peut s'accélérer en présence de catalyseurs (platine, nickel, produits halogénés...). Elle peut alors se produire à des températures encore plus basses et entraîner une augmentation considérable de pression.

C'est un oxydant puissant qui est à l'origine de réactions qui peuvent devenir violentes (jusqu'à l'incendie ou l'explosion) au contact des matériaux combustibles (bois, papier, huiles, graisses), des gaz combustibles (ammoniac, monoxyde de carbone, hydrogène, sulfure de carbone, phosphine), de l'éther diéthylique, de l'aluminium en poudre, de l'hydrazine, de l'hydruure de lithium, du bore...

Le protoxyde d'azote ne réagit pas avec les métaux usuels tels l'acier inoxydable, le cuivre et ses alliages... Il ne réagit pas avec certains plastiques (polytétrafluoroéthylène (PTFE), polychlorotrifluoroéthylène (PCTFE), polychlorure de vinyle (PVC), polyamide (Nylon ®)...) mais peut attaquer certains élastomères comme le Viton ® ou Néoprène ® (gonflement important).

## VLEP et mesurages

### Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle (VLEP)

[11, 12]

Des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) dans l'air des lieux de travail ont été établies pour le protoxyde d'azote.

| Substance         | Pays                      | VLEP 8h (ppm) | VLEP 8h (mg/m <sup>3</sup> ) |
|-------------------|---------------------------|---------------|------------------------------|
| Protoxyde d'azote | Etats-Unis (ACGIH - 1987) | 50            | 90                           |
| Protoxyde d'azote | Allemagne (valeurs MAK)   | 100           | 180                          |

Plus spécifiquement, **des valeurs limites ont été établies pour le protoxyde d'azote dans l'air des lieux de travail où sont effectuées des anesthésies :**

- en France, la circulaire DGS/3A/667 bis du 10 octobre 1985 fixe à 25 ppm la valeur limite d'exposition durant la phase d'entretien de l'anesthésie ;
- aux États-Unis, le NIOSH recommande la valeur 25 ppm comme valeur limite de moyenne d'exposition au protoxyde d'azote durant la période d'administration de l'anesthésiant.

### Méthodes d'évaluation de l'exposition professionnelle

[13, 14]

- Prélèvement passif d'une durée supérieure à 1 heure [13] ou prélèvement actif à l'aide d'une pompe au débit de 5 mL/min sur une durée inférieure à 15 minutes [14] au travers d'un tube de désorption thermique, rempli d'une zéolithe (BaZSM5). Au cours du prélèvement passif, la température et l'humidité de l'air doivent obligatoirement être mesurées. Le tube est ensuite désorbé thermiquement et le dosage est effectué par chromatographie en phase gazeuse avec détection à l'aide d'un micro-catharomètre (TCD).

D'autres méthodes sont publiées mais elles ne permettent pas la mesure du protoxyde d'azote dans des conditions adaptées à l'évaluation des expositions professionnelles.

## Incendie - Explosion

[15]

Le protoxyde d'azote est un gaz ininflammable. C'est toutefois un puissant agent comburant qui permet et accélère la combustion (cf § Propriétés chimiques). Certains matériaux non combustibles peuvent le devenir dans une atmosphère enrichie en protoxyde d'azote.

En cas d'incendie dans un environnement où se situent des réservoirs de protoxyde d'azote, refroidir les contenants et avertir les équipes de secours de leur présence.

En raison des fumées toxiques et corrosives émises par la décomposition du protoxyde d'azote (oxyde nitrique (NO) et dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub>)), les personnes chargées de la lutte contre l'incendie seront équipées d'appareils de protection respiratoire autonomes isolants.

## Pathologie - Toxicologie

### Toxicocinétique - Métabolisme

[16]

Le protoxyde d'azote est principalement absorbé par inhalation puis rapidement distribué dans tous les tissus. Il n'est pas métabolisé et est vite éliminé par les poumons. Il passe la barrière placentaire.

#### Chez l'animal

Très peu d'informations sont disponibles chez l'animal.

Le protoxyde d'azote pénètre principalement par inhalation puis est rapidement absorbé et distribué dans tous les tissus, en particulier les tissus richement vascularisés dont le cerveau, le cœur, les reins, et les glandes endocrines. Le protoxyde d'azote est relativement peu réactif, il n'est pas métabolisé et vite éliminé par les poumons ; chez l'animal, un métabolisme rénal ou hépatique limité peut être décelé.

#### Chez l'homme

##### Absorption

Le protoxyde d'azote pénètre principalement par inhalation. Il est rapidement absorbé : le taux d'absorption dans les 2 premières minutes est d'environ 1 L/min pour une concentration de 80 %.

##### Distribution

Le protoxyde d'azote est distribué dans tous les tissus, en particulier les tissus richement vascularisés dont le cerveau, le cœur, les reins, et les glandes endocrines. L'équilibre sanguin est atteint environ 15 minutes après une exposition à une concentration de 70 % de protoxyde d'azote. Le protoxyde d'azote passe la barrière placentaire et apparaît chez le fœtus après 6 minutes avec un rapport de concentrations sanguines mère/fœtus de 0,6.

##### Métabolisme

Le protoxyde d'azote est relativement peu réactif ; il n'est pas métabolisé.

##### Élimination

Très volatile, le protoxyde d'azote est rapidement éliminé par les poumons, sous forme inchangée ; de faibles quantités passent dans les urines ou diffusent à travers la peau. L'élimination cutanée ne compte que pour 6 à 7 % de la quantité quittant les alvéoles. Seize heures après la fin de l'exposition, il est complètement éliminé du sang [10].

### Surveillance biologique de l'exposition

Le dosage du protoxyde d'azote urinaire en fin de poste et en fin de semaine (ou en fin de période d'exposition) a été proposé pour apprécier l'exposition au protoxyde d'azote dans une étude réalisée auprès de 145 professionnels travaillant en bloc opératoire (chirurgiens, anesthésistes, infirmières) ; une relation étroite entre les concentrations atmosphériques (médiane de 124,8 ppm) et urinaires (médiane de 76,7 µg/L) de protoxyde d'azote dans les échantillons recueillis après quatre heures d'exposition est retrouvée. Les concentrations urinaires de protoxyde d'azote correspondant aux niveaux atmosphériques de 25, 50 et 100 ppm étaient respectivement de 20 µg/L, 35 µg/L et 65 µg/L [17]. Dans une étude chez 121 sujets travaillant au bloc opératoire, la médiane des concentrations urinaires de protoxyde d'azote en fin de poste est de 10 µg/L avec des valeurs allant de 0,5 à 75 µg/L (concentration atmosphérique médiane des prélèvements individuels de protoxyde d'azote de 8,6 ppm, avec des valeurs allant de 0,2 à 123 ppm) [18].

Jusqu'en 2012, une valeur biologique d'interprétation (BAL ou *Biological Action Level*) avait été proposée pour le protoxyde d'azote urinaire par le FIOH ( *Finnish Institute of Occupational Health*) à 700 nmol/L (soit environ 31 µg/L) en fin de poste. Trois moments de prélèvement (avant exposition, au milieu et en fin de journée de travail) étaient conseillés en cas d'exposition continue sur la journée ; en cas d'exposition de quelques heures, un prélèvement immédiatement en fin d'exposition était préconisé [19].

Le dosage du protoxyde d'azote dans l'air expiré immédiatement en fin d'exposition a été proposé ; l'interprétation des résultats est délicate en raison de l'absence d'information précise sur la cinétique d'élimination du protoxyde d'azote dans l'air expiré ainsi que des difficultés techniques du recueil [20].

Il n'existe pas de valeur biologique d'interprétation pour ce paramètre pour la population professionnellement exposée.

### Mode d'action

[16]

Le protoxyde d'azote, 35 fois plus soluble que l'azote, s'échange avec celui-ci et diffuse dans les espaces corporels susceptibles de contenir de l'air. Cette diffusion augmente le volume de gaz emprisonné dans le corps et augmente la pression dans ces espaces clos (comme dans les sinus paranasaux, le péritoine ou les ventricules cérébraux).

Quand l'administration est discontinue, le protoxyde d'azote est libéré dans les alvéoles, diluant le gaz alvéolaire (en particulier l'oxygène) et pouvant conduire à une anoxie. Lors d'une anesthésie par protoxyde d'azote, les très fortes concentrations utilisées peuvent entraîner une hypoxie.

Le protoxyde d'azote exerce également un effet inhibiteur sur l'enzyme méthionine synthétase aux niveaux hépatique et cortical par inactivation de la vitamine B12 ; cet effet apparaît après 4 à 5 minutes chez le rat (1000 ppm) et 45 minutes chez l'homme (> 400 ppm). Le résultat est un déficit en méthionine et une capture de la molécule tétrahydrofolate sous forme de méthyl-tétrahydrofolate engendrant une déficience en vitamine B12, une baisse du pool intracellulaire de folates et une diminution de la synthèse des nucléotides et de l'ADN.

### Toxicité expérimentale

#### Toxicité aiguë

Il n'y a pas de donnée sur la toxicité aiguë du protoxyde d'azote.

Seule une CL50 de 160 mg/m<sup>3</sup>/6 h a été rapportée chez le rat. Cette valeur est sujette à caution car le rat supporte des concentrations bien plus élevées lors d'expositions répétées (700 000 ppm soit environ 1260 g/m<sup>3</sup> pendant 6 mois).

## Toxicité subchronique, chronique

[11]

**Chez le rat et la souris, les effets majeurs, en particulier neuropathie et myélotoxicité, sont liés au déficit en vitamine B12.**

Dans ces mêmes espèces, des effets toxiques ont été observés sur la formation des cellules sanguines et les fonctions du système immunitaire après exposition à de fortes concentrations.

Aucun effet sur l'hématopoïèse n'est rapporté chez des rats exposés à 10000 ppm de protoxyde d'azote, pendant 1 semaine ou 6 mois (i.e. 1 %, 6 h/j, 5 j/sem) [21].

À des concentrations supérieures, des effets sur la moelle osseuse sont observés dans les premiers jours d'exposition, allant jusqu'à l'arrêt de la division cellulaire. Ainsi, chez des rats exposés en continu à 80 % N<sub>2</sub>O (800 000 ppm) + 20 % O<sub>2</sub>, pendant 2, 4 ou 6 jours, le nombre de globules blancs n'est pas modifié après 2 jours d'exposition mais il est fortement diminué après 4 et 6 jours. La distribution des types cellulaires est aussi impactée : au 6<sup>ème</sup> jour d'exposition, les granulocytes ont totalement disparu. Une hypoplasie progressive est rapportée dans la moelle osseuse des fémurs examinés : au 6<sup>ème</sup> jour, le nombre d'espaces vides est augmenté et les mitoses sont arrêtées [22]. Chez le singe, aucun effet hématologique n'est rapporté à 150 000 ppm de protoxyde d'azote pendant 8 semaines en continu [23].

Les primates sont plus sensibles que les rongeurs aux effets du protoxyde d'azote sur le système nerveux. Le singe (150 000 ppm en continu pendant 2 semaines) développe une incoordination musculaire dans les premiers jours avec ataxie progressive. Si l'administration est prolongée au-delà de 2 semaines, il se produit une atteinte irréversible du tissu nerveux dans la moelle épinière (dégénérescence et démyélinisation) [23]. Chez le rat, aucun signe neurologique n'est observé jusqu'à des concentrations de 700 000 ppm pendant 6 mois (fréquence d'exposition non connue).

## Effets génotoxiques

[11]

**Les tests réalisés *in vitro* et *in vivo* sont généralement négatifs. Seuls un test de mutation génique *in vitro* et un test de létalité récessive liée au sexe *in vivo* sont positifs.**

*In vitro*

Les tests *in vitro* donnent des résultats en général négatifs (Ames sur *S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535 ; échanges entre chromatides sœurs sur cellules ovariennes de hamster chinois ou lymphocytes humains). Seul un test de mutation génique HGPRT sur cellules V79 de hamster produit des résultats positifs.

*In vivo*

Un test d'induction d'anomalies spermatiques chez la souris (80 % i.e. 800 000 ppm, 4h/j, pendant 5 jours) et un test de létalité récessive liée au sexe chez la drosophile (exposition pendant 1 heure, 40 et 80 % N<sub>2</sub>O) ont donné des résultats négatifs ; cependant, ce dernier test est positif à très forte concentration (99 %).

## Effets cancérogènes

**Aucun effet cancérogène n'a été mis en évidence chez le rat ou la souris par inhalation.**

Le protoxyde d'azote n'est pas cancérogène pour le rat (10 ppm halothane + 500 ppm de protoxyde d'azote, 7 h/j, 5 j/sem, pendant 104 semaines) ou la souris (100 000 ppm (10 %) ou 400 000 ppm (40 %), 4 h/j, 5 j/sem, pendant 78 semaines) [24, 25].

## Effets sur la reproduction

**Des lésions testiculaires, une perturbation des cycles œstraux, une baisse de la fertilité et des effets sur le développement (embryotoxicité, fœtotoxicité et tératogénicité) sont décrits chez le rat mais absents chez la souris.**

### Fertilité

Les effets sur les systèmes reproducteurs mâle et femelle varient selon l'espèce :

- chez le rat mâle, des lésions testiculaires (atrophie des tubes séminifères, diminution du nombre de spermatozoïdes matures et apparition de cellules multinucléées) sont observées suite à une exposition à une concentration de 200 000 ppm de protoxyde d'azote de façon continue ou 8 h/j pendant 35 jours ; ces effets sont réversibles après l'arrêt de l'exposition [26] ;
- chez des rats femelles exposés à 500 (8 h/j, 5 j/sem, pendant 35 jours) ou à 300 000 ppm de protoxyde d'azote (8 h/j, pendant 4 jours), une perturbation transitoire du cycle œstral (allongement de la durée du proœstrus) est observée [10, 27] ;
- chez la souris, aucun effet sur les spermatozoïdes, les testicules ou le nombre moyen d'ovocytes n'est observé jusqu'à des concentrations de 800 000 ppm de protoxyde d'azote (4 h/j, 5 j/sem, pendant 4 à 14 semaines) [28, 29].

Une baisse de 50 % de la fertilité est mesurée chez des rats femelles exposés à 300 000 ppm de protoxyde d'azote (8 h/j pendant 4 jours) [27].

### Développement

[12]

Chez le rat, l'exposition à une dose unique de 500 000 ou 750 000 ppm de protoxyde d'azote, continue pendant 24 heures, au 8<sup>ème</sup> ou au 9<sup>ème</sup> jour de gestation, est embryotoxique et tératogène : des augmentations du taux des résorptions précoces et tardives, des anomalies et des malformations squelettiques et viscérales ont été observées. Suite à une exposition continue chez le rat, le protoxyde d'azote est embryotoxique (résorptions), fœtotoxique (baisse de poids, retard d'ossification) et tératogène (anomalies du squelette) à faible dose (1000 ppm du 1<sup>er</sup> au 19<sup>ème</sup> jour de gestation) ; aucun effet n'est rapporté à la plus faible concentration testée, soit 500 ppm [30]. Des effets similaires sont aussi rapportés pour des concentrations plus fortes non toxiques pour les mères (500 000 ppm pendant 2, 4 ou 6 jours à partir du 8<sup>ème</sup> jour de gestation) [31].

En revanche, aucun effet sur la taille des portées, le nombre de résorptions ou d'anomalies squelettiques et viscérales n'est observé chez des rats exposés 24 h/j, du 11<sup>ème</sup> au 15<sup>ème</sup> ou du 16<sup>ème</sup> au 20<sup>ème</sup> jour de gestation, la période critique d'exposition du 9<sup>ème</sup> jour de gestation n'étant pas incluse [32].

Lors d'expositions intermittentes (rats, de 4 à 8 h/j), aucun effet sur le développement des fœtus n'est observé jusqu'à 1000 ppm (exposition du 10<sup>ème</sup> au 19<sup>ème</sup> jour de gestation). Les concentrations supérieures à 5000 ppm ont entraîné une baisse de la taille et du poids des fœtus, ainsi qu'une diminution de la taille des portées ; aucun effet tératogène n'est rapporté.

A partir de ces résultats, une NOAEC de 500 ppm (soit 0,5 %) a été déterminée pour les effets embryotoxiques, fœtotoxiques et tératogènes.

Chez la souris, aucun effet n'est montré sur le développement après exposition des mères jusqu'à des concentrations de 500 000 ppm de protoxyde d'azote (4 h/j, du 6<sup>ème</sup> au 15<sup>ème</sup> jour de gestation) [33].

## Toxicité sur l'Homme

Les intoxications aiguës avec le protoxyde d'azote peuvent provoquer des troubles digestifs, neurologiques ou irritatifs non spécifiques pouvant aller jusqu'à des atteintes respiratoires ou cardiaques lors de fortes expositions. L'exposition répétée au protoxyde d'azote peut entraîner des atteintes neurologiques ou hématologiques ; des atteintes hépatiques et rénales ont également été rapportées. Les données disponibles ne permettent pas de conclure quant à la génotoxicité et la cancérogénicité du protoxyde d'azote chez l'homme. Il existe des signaux d'alertes forts pour la fertilité (avortements) et le développement fœtal (anomalies congénitales) même si les données sont controversées.

## Toxicité aiguë

[12, 34 à 36]

Par inhalation, des symptômes rapidement réversibles (durée non précisée) à type de nausées, vomissements, douleurs abdominales, toux, obstruction respiratoire mécanique, diminution des performances mentales et de la dextérité manuelle ont pu être observés. A des concentrations anesthésiantes (non précisées), des effets cardiodépresseurs et des troubles du rythme cardiaque ont également été rapportés.

Le protoxyde d'azote peut entraîner des phénomènes de dépendance.

Des tests effectués chez 24 volontaires exposés au protoxyde d'azote à 50 ppm pendant 4 heures n'ont pas mis en évidence d'effets neurologiques aux tests psychométriques (analyse du temps de réaction, du stress, des tâches audiovisuelles, etc.). Une tendance non significative était observée pour des effets non spécifiques : somnolence, fatigue physique, fatigue mentale et bonne santé générale (évalués à l'aide d'une échelle visuelle analogique).

Des atteintes hématologiques (anémie mégalo-blastique, leucopénie) dépendantes de la durée d'exposition ont été observées suite à des anesthésies de 2 à 24 heures à des concentrations de protoxyde d'azote de 500 000 à 700 000 ppm.

L'inhalation de protoxyde d'azote peut entraîner une irritation oculaire et des voies aériennes supérieures.

Aucune donnée n'est disponible sur le potentiel sensibilisant du protoxyde d'azote

## Toxicité chronique

[12]

Brodsky, dans une enquête auprès de plus de 30 000 dentistes et 30 000 assistants dentaires aux États-Unis, a montré une augmentation des troubles neurologiques lors d'expositions chroniques (exposition cumulée de plus de 3000 heures sur 10 ans d'exercice). Les symptômes (engourdissements, fourmillements et faiblesses musculaires) étaient quatre fois plus fréquents chez les dentistes et trois fois plus fréquents chez les assistants dentaires que chez les témoins [37].

Dans une autre publication sur la même population, effectuée par questionnaires postaux auprès de 36 650 dentistes (hommes) et 30 547 assistantes dentaires, les sujets fortement exposés aux anesthésiques ont présenté une augmentation des pathologies rénales (lithiases et infections urinaires) et hépatiques (toutes anomalies) chez les dentistes et chez les assistantes dentaires [38].

L'exposition prolongée, dans le cadre d'abus de protoxyde d'azote (toxicomanie), peut également être responsable de manifestations neurologiques telles que des myélonéuropathies (consommation de 40 000 litres de protoxyde d'azote à 50 % pendant une période de 3 mois). Ce type d'atteinte a également été rapporté lors d'expositions professionnelles (niveaux et durée d'exposition non précisés).

Des dépressions médullaires importantes associées à des modifications de la formule sanguine (leucopénies et thrombopénies, anémies mégalo-blastiques) ont été observées chez des patients exposés à des doses importantes (500 000 ppm sur 24 heures ou par intermittence 90 heures en 23 jours).

## Effets génotoxiques

[39]

Plusieurs études rapportent une augmentation du nombre d'échanges de chromatides sœurs (SCE), de micronoyaux et d'aberrations chromosomiques chez le personnel soignant exposé aux gaz anesthésiques (dont du protoxyde d'azote), les niveaux d'exposition étant très rarement indiqués.

Dans l'étude de Hoerauf *et al.*, une augmentation significative de la fréquence d'échanges de chromatides sœur est retrouvée chez des sujets étant exposés simultanément au protoxyde d'azote et à de l'isoflurane (niveaux de concentration moyens sur 8 heures de 11,8 et 0,5 ppm respectivement).

Lewinska *et al.* ont mené une étude auprès de 46 infirmières exposées au protoxyde d'azote (à des concentrations entre 36 et 2308 mg/m<sup>3</sup> (soit 19,7 et 1261 ppm) mais également à du sévoflurane et de l'isoflurane (à des concentrations ne dépassant pas la valeur limite d'exposition de 18 mg/m<sup>3</sup>). Les sujets exposés présentaient un nombre significativement plus élevé de micronoyaux comparés aux témoins (28 infirmières travaillant dans le même hôpital mais non exposées aux gaz anesthésiques ou à d'autres substances génotoxiques présumées) ; l'augmentation du nombre de micronoyaux était corrélée à l'intensité de l'exposition (supérieure à 278 ppm ;  $r = 0,6$ ,  $p = 0,00007$ ) et à la durée d'exposition (supérieure à 20 ans ;  $r = 0,6$ ,  $p = 0,0001$ ). L'analyse par hybridation fluorescente *in situ* (FISH) des aberrations chromosomiques a révélé un effet proaneugénique (aneuploïdie).

Cependant, dans toutes ces études, les sujets étaient exposés à divers anesthésiques (dont du protoxyde d'azote) ainsi qu'à d'autres produits (désinfectants,...) et/ou à des rayonnements ionisants. Aucune étude ne permet d'affirmer le rôle du protoxyde d'azote dans l'apparition de ces effets génotoxiques.

## Effets cancérogènes

[11, 40, 41]

Plusieurs études épidémiologiques ont signalé des fréquences élevées de cancers (leucémie et lymphome notamment) chez le personnel d'anesthésie. Aucune de ces études ne contient d'informations sur les durées ou les niveaux d'exposition.

En 1980, l'étude (enquête postale) de Cohen *et al.* s'est intéressée à l'association entre l'incidence du cancer et une exposition professionnelle aux gaz anesthésiques dont le protoxyde d'azote de 36 650 dentistes (hommes) et 30 547 assistantes dentaires (femmes). Parmi les dentistes ayant utilisé du protoxyde d'azote, 18,7 % étaient co-exposés à d'autres anesthésiques halogénés. Aucune augmentation significative de la fréquence de cancers (tous cancers confondus) n'a été observée chez les dentistes et leurs assistantes. Une analyse par type de cancer chez les assistantes fortement exposées (soit plus de 8h/sem) indique une augmentation significative du taux de cancers du col de l'utérus ( $p=0,04$ ) mais les niveaux d'exposition n'étaient pas rapportés.

Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) considère que l' **exposition aux anesthésiques volatils** est inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'homme.

## Effets sur la reproduction

[46]

### Fertilité

En 1987, Rowland *et al.* réalisent une vaste enquête rétrospective auprès de 7 000 assistantes dentaires en âge de procréer (18-39 ans) exposées au protoxyde d'azote (exposition appréciée sur le nombre d'heures par semaine travaillé dans une pièce où est utilisé du protoxyde d'azote avec présence ou non d'un système d'évacuation). Au total, 60 assistantes étaient exposées au protoxyde d'azote sans système d'évacuation, 121 avec système d'évacuation et 203 n'étaient pas exposées. Après ajustement sur l'âge, les antécédents gynécologiques et la consommation de tabac, une exposition au protoxyde d'azote déclarée supérieure à 5 h/sem sans système de captage (n=19) était associée à une diminution significative de la fertilité (évaluée par le nombre de cycles sans contraception nécessaire à l'obtention d'une grossesse : taux de 0,41 [0,23-0,74 p=0,003]). Aucune relation n'a été mise en évidence pour une durée d'exposition inférieure à 5 h/sem (n=41) ou lorsqu'un système d'évacuation était présent (type de système non précisé). L'interprétation des résultats est délicate en raison de biais, notamment de sélection ou de réponse [42].

Dans une autre étude réalisée en Suède auprès de 3985 sages-femmes, une baisse significative (0,63 ; 95 % CI : 0,43-0,94) du taux de fertilité a été rapportée chez 4,2 % des sages-femmes enceintes ayant réalisé plus de 30 accouchements par mois pendant lesquels du protoxyde d'azote était utilisé [43].

### Développement

En 1985, Baden s'est intéressé à 11 enquêtes épidémiologiques réalisées auprès du personnel exposé aux gaz anesthésiques et de leurs conjoints (dates de publication non précisées). Neuf d'entre elles rapportent des augmentations (significativité non précisée) du nombre d'avortements spontanés chez le personnel féminin professionnellement exposé ; une augmentation du nombre d'avortements spontanés a également été observée chez les épouses d'hommes professionnellement exposés dans 2 des 5 études [11].

Une méta-analyse réalisée à partir de l'examen de 19 études épidémiologiques publiées entre 1984 et 1992, dont deux études cas-témoins, conduit à un risque relatif modérément mais significativement augmenté (1,48 ; IC 95 % : 1,4 – 1,58) d'avortements spontanés chez les femmes exposées (infirmières, médecins, techniciennes, assistantes dentaires, vétérinaires et assistantes vétérinaires) [44].

Une autre méta-analyse portant sur 14 études publiées entre 1966 et 2009 rapporte également un risque relatif augmenté, à la limite de la significativité, (1,27 ; IC 95 % : 0,99 - 1,63) d'avortements spontanés pour les personnels exposés aux gaz anesthésiques [45].

D'autres revues de la littérature aboutissent à des conclusions différentes, à savoir l'absence de relation entre l'exposition aux anesthésiques et le risque d'avortements spontanés ou d'anomalies congénitales. À noter le manque d'information sur les gaz incriminés ou sur les niveaux d'exposition dans la plupart de ces études.

En 2011, une étude s'est intéressée à la survenue d'anomalies congénitales (viscérales et squelettiques) chez 9433 infirmières potentiellement exposées à des gaz anesthésiques entre 1990 et 2000. Parmi les 517 enfants de mères potentiellement exposées au protoxyde d'azote au cours de l'année civile de leur premier trimestre de grossesse, 50 (9,7 %) ont présenté des anomalies congénitales ; les anomalies de la peau, des tissus sous-cutanés et des phanères (cheveux, ongles) étaient significativement augmentées. Pour le protoxyde d'azote (comme pour la plupart des gaz halogénés), le risque de survenue d'anomalies congénitales était significativement plus élevé chez les infirmières les plus exposées (OR 1.82 [95 % IC 1.11-2.99]). Les gaz anesthésiques comprenaient du protoxyde d'azote et des gaz halogénés comme le desflurane, l'enflurane, le fluoroxène, l'halothane, l'isoflurane, le méthoxyflurane et le sévoflurane [47].

En 1980, une enquête postale a été menée auprès de 36 650 dentistes (hommes) et 30 547 assistantes dentaire (femmes) susceptibles d'avoir été exposés professionnellement à des gaz anesthésiques (protoxyde d'azote, trilène, halothane, fluothane ou « autres » gaz). Les données étaient ajustées en fonction de l'âge, du statut tabagique et des antécédents de grossesse. L'exposition était considérée comme importante au-delà de 8h/sem (déclaration par les répondants) ; le niveau d'exposition cumulé a été calculé en nombre d'heures sur les 10 dernières années (0, < 3000 heures et > 3000 heures). Une augmentation significative du taux d'avortements spontanés (16,0+/-1,39 chez les exposées vs 8,1+/-0,49 pour le groupe témoin ; p<0,01) et d'anomalies congénitales (sans précision) ; (5,5+/-0,55 chez les exposées vs 3,5+/-0,34 pour le groupe témoin ; p=0,02) a été mise en évidence chez les assistantes exposées au protoxyde d'azote seul (environ 600) comparées aux non exposées (environ 3000). Une augmentation significative du taux d'avortements spontanés a également été observée chez les épouses de dentistes les plus exposés (aux gaz anesthésiques) l'année précédant la conception (taux de 10,2+/-1,0 vs 6,7+/-0,3 pour le groupe témoin ; p<0,01) [38].

L'étude de Rowland *et al.*, citée plus haut, rapporte également une augmentation du risque d'avortements spontanés pour les assistantes travaillant plus de 5 heures par semaine sans système de captage (50 % soit 5 sur 10 vs 8 % sur les 315 autres grossesses) sans plus de précision [42].

En 1996, Axelsson *et al.* publient une étude réalisée en Suède auprès de 3985 sages-femmes, exposées au protoxyde d'azote (trois catégories d'exposition : aucune utilisation, utilisation dans 50 % des accouchements, utilisation dans plus de 50 % des accouchements). Un risque d'avortement spontané significativement augmenté (OR 1.45 [95 % IC 1,01-2,06]) a été mis en évidence chez les salariées dont le temps de travail était supérieur à un mi-temps, en situation de sous-effectif. Dans le groupe le plus exposé au protoxyde d'azote, le risque d'avortement spontané est augmenté mais non significatif (OR de 1,17 [95 % IC 0,84-1,62]). En ne s'intéressant qu'aux sages-femmes exposées au protoxyde d'azote et ayant travaillé pendant leur 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse, le risque d'avortement spontané n'est pas significativement augmenté (OR 0,95 [0,62-1,47]) [48].

Une autre publication sur la même population fait mention d'une baisse du poids de naissance (en moyenne 77 grammes) des nouveaux-nés dont les mères ont été exposées (sans autre précision) au protoxyde d'azote (par rapport aux nouveaux-nés de mères non exposées) [49].

Bien que les niveaux d'exposition soient rarement disponibles, que d'autres facteurs de risque puissent exister (co-expositions, station debout prolongée, stress, ..), et que ces résultats soient controversés (risque d'anomalies congénitales et d'avortements spontanés dans les études anciennes ; non confirmé dans les études plus récentes avec des expositions aux gaz anesthésiques plus faibles), il existe des signaux d'alerte forts d'atteintes au développement foetal (avortements spontanés et anomalies congénitales) lors d'une exposition professionnelle chronique au protoxyde d'azote.

En 2001, l'ACGIH conclut qu'il existe suffisamment de preuves qualitatives pour conclure que le protoxyde d'azote constitue un danger pour la reproduction.

## Réglementation

Rappel : La réglementation citée est celle en vigueur à la date d'édition de cette fiche : juillet 2018

Les textes cités se rapportent essentiellement à la prévention du risque en milieu professionnel et sont issus du Code du travail et du Code de la sécurité sociale. Les rubriques "Protection de la population", "Protection de l'environnement" et "Transport" ne sont que très partiellement renseignées.

## Sécurité et santé au travail

### Mesures de prévention des risques chimiques (agents chimiques dangereux)

- Articles R. 4412-1 à R. 4412-57 du Code du travail.
- Circulaire DRT du ministère du travail n° 12 du 24 mai 2006 (non parue au JO).

### Aération et assainissement des locaux

- Articles R. 4222-1 à R. 4222-26 du Code du travail.
- Circulaire du ministère du Travail du 9 mai 1985 (non parue au JO).
- Arrêtés des 8 et 9 octobre 1987 (JO du 22 octobre 1987) et du 24 décembre 1993 (JO du 29 décembre 1993) relatifs aux contrôles des installations.

### Prévention des incendies et des explosions

- Articles R. 4227-1 à R. 4227-41 du Code du travail.

### Maladies à caractère professionnel

- Articles L. 461-6 et D. 461-1 et annexe du Code de la sécurité sociale : déclaration médicale de ces affections.

### Entreprises extérieures

- Article R. 4512-7 du Code du travail et arrêté du 19 mars 1993 (JO du 27 mars 1993) fixant la liste des travaux dangereux pour lesquels il est établi par écrit un plan de prévention.

### Classification et étiquetage

#### a) **substance** protoxyde d'azote

Le règlement CLP (règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 (JOUE L 353 du 31 décembre 2008)) introduit dans l'Union européenne le système général harmonisé de classification et d'étiquetage ou SGH. Le protoxyde d'azote n'est pas inscrite à l'annexe VI du règlement CLP et ne possède pas de classification et d'étiquetage officiels harmonisés au niveau de l'Union Européenne.

Cependant certains industriels proposent l'autoclassification suivante :

- Gaz comburants, catégorie 1 ; H270
- Gaz sous pression : Gaz comprimés, Gaz liquéfié, Gaz dissous ; H280
- Toxicité spécifique pour certains organes cibles – Exposition unique, catégorie 3 ; H336

Pour plus d'informations, se reporter au site de l'ECHA ( <https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals> ).

#### b) **mélanges** (préparations) contenant du protoxyde d'azote :

- Règlement (CE) n° 1272/2008 modifié

## Protection de la population

Se reporter aux règlements modifiés (CE) 1907/2006 (REACH) et (CE) 1272/2008 (CLP). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé de la santé.

## Protection de l'environnement

Installations classées pour la protection de l'environnement : les installations ayant des activités, ou utilisant des substances, présentant un risque pour l'environnement peuvent être soumises au régime ICPE.

Pour consulter des informations thématiques sur les installations classées, veuillez consulter le site ( <https://aida.ineris.fr> ) ou le ministère chargé de l'environnement et ses services (DREAL (Directions Régionales de l'Environnement, de l'Aménagement et du logement) ou les CCI (Chambres de Commerce et d'Industrie)).

## Transport

Se reporter entre autre à l'Accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route (dit " Accord ADR ") en vigueur ( <https://unece.org/fr/about-adr> ). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé du transport.

## Recommandations

### Au point de vue technique

- Information et formation des travailleurs
  - **Instruire le personnel** des risques présentés par la substance, des précautions à observer ainsi que des mesures d'hygiène à mettre en place et d'urgence à prendre en cas d'accident.
  - **Former les opérateurs** à la manipulation des moyens d'extinction (extincteurs, robinet d'incendie armé...).
  - Ne pas **fumer, vapoter, boire ou manger** sur les lieux de travail.

- Manipulation
  - Pour la manutention et l'utilisation des bouteilles de gaz comprimé, se conformer **strictement** aux prescriptions du fabricant.
  - Éviter tout contact de produit avec la peau et les yeux. **Éviter l'inhalation involontaire** du gaz. Effectuer en **appareil clos** toute opération industrielle qui s'y prête. Dans tous les cas, prévoir une **aspiration du gaz à sa source d'émission**, ainsi qu'une **ventilation** des lieux de travail conformément à la réglementation en vigueur [50].
  - **Réduire** le nombre de personnes exposées au protoxyde d'azote.
  - Éviter tout rejet atmosphérique de protoxyde d'azote.
  - Faire contrôler **régulièrement** l'exposition atmosphérique des salariés au protoxyde d'azote (§ Méthodes de détection et de détermination dans l'air). Prévoir un système d'alarme et un arrêt automatique de l'installation dès que la concentration dépasse la valeur limite d'exposition.
  - Soumettre les installations à un entretien préventif régulier axé notamment sur l'étanchéité.
  - Au besoin, les espaces dans lesquels la substance est stockée et/ou manipulée doivent faire l'objet d'une signalisation [51].
  - Ne jamais procéder à des travaux sur ou dans des cuves et réservoirs contenant ou ayant contenu du protoxyde d'azote sans prendre les précautions d'usage [52].
- Équipements de Protection Individuelle (EPI) ; le choix des EPI dépend des conditions au poste de travail et de l'évaluation des risques professionnels.
  - Appareils de protection respiratoire : Leurs choix dépendent des conditions de travail ; si un appareil filtrant peut être utilisé, il doit être muni d'un filtre de type NO lors de la manipulation de la substance [54].
  - Gants : Le point 8 de la FDS peut renseigner quant à la nature des matériaux pouvant être utilisés pour la manipulation des récipients contenant du protoxyde d'azote.
  - Vêtements de protection : Quand leur utilisation est nécessaire (**en complément du vêtement de travail**), leurs choix dépendent de **l'état physique** de la substance. **Seul le fabricant** peut confirmer la protection effective d'un vêtement contre la substance. Dans le cas de vêtements réutilisables, il convient de **se conformer strictement à la notice du fabricant** [53].
  - Lunettes de sécurité : Le point 8 de la FDS peut renseigner quant à la nature des protection oculaires pouvant être utilisées lors de la manipulation de cette substance [55].
- Stockage
  - Stocker le protoxyde d'azote dans des locaux **frais et sous ventilation mécanique permanente**. Tenir à l'écart de la chaleur, des surfaces chaudes, de toute source d'inflammation (étincelles, flammes nues, rayons solaires...).
  - Le protoxyde d'azote est disponible sous la forme d'un gaz comprimé liquéfié (à une pression de 50 kPa et à une température de 21 °C) ou d'un liquide réfrigéré (à une pression comprise entre 20 et 25 bars et à une température d'environ -20 °C). Il est alors stocké dans des bouteilles ou réservoirs en acier [5]. Dans tous les cas, il convient de s'assurer auprès du fournisseur de la substance ou du matériau de stockage de la **bonne compatibilité** entre le matériau envisagé et la substance stockée.
  - Stocker les récipients en position verticale, fermement maintenus pour éviter tout risque de chute ou de choc.
  - **Fermer soigneusement** les récipients et les étiqueter conformément à la réglementation.
  - Mettre à disposition dans ou à proximité immédiate du local/zone de stockage des moyens d'extinction adaptés à l'ensemble des produits stockés.
  - **Séparer** le protoxyde d'azote des produits combustibles ou inflammables. Si possible, le stocker **à l'écart** des autres produits chimiques dangereux.
- En cas d'urgence
  - En cas de fuite, **aérer** la zone et **évacuer** le personnel en ne faisant intervenir **que** des opérateurs **entraînés et munis d'un équipement de protection approprié**. Supprimer toute source d'inflammation potentielle.
  - Des appareils de protection respiratoires isolants autonomes sont à prévoir **à proximité et à l'extérieur** des locaux pour les interventions d'urgence.
  - Prévoir l'installation de **fontaines oculaires** et de **douches de sécurité**.
  - Si ces mesures ne peuvent pas être réalisées sans risque de sur-accident ou si elles ne sont pas suffisantes, contacter les équipes de secours interne ou externe au site.

## Au point de vue médical

### Suivi médical

- **Lors des visites initiales et périodiques :**
  - **Examen clinique :** Rechercher particulièrement des signes cliniques d'atteinte neurologique.
  - **Examens complémentaires :** La fréquence des examens médicaux périodiques et la nécessité ou non d'effectuer des examens complémentaires (NFS, bilan hépatique...) 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.
- **Fertilité / Femmes enceintes et/ou allaitantes :**
  - On exposera le moins possible à cette substance les femmes désireuses de débiter une grossesse en raison de signaux d'alerte pour la fertilité et le développement.
  - Des difficultés de conception chez l'homme et/ou la femme seront systématiquement recherchées à l'interrogatoire. Si de telles difficultés existent, le rôle de l'exposition professionnelle doit être évalué.
  - Si nécessaire, une orientation vers une consultation spécialisée sera proposée en fournissant toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits.
  - Si malgré tout, une exposition durant la grossesse se produisait, informer la personne qui prend en charge le suivi de cette grossesse, en lui fournissant toutes les données concernant les conditions d'exposition ainsi que les données toxicologiques.
  - Informer les salarié(e)s exposé(e)s des dangers de cette substance pour la fertilité et la grossesse et de l'importance du respect des mesures de prévention.
  - Rappeler aux femmes en âge de procréer l'intérêt de déclarer le plus tôt possible leur grossesse à l'employeur, et d'avertir le médecin du travail.

### Conduite à tenir en cas d'urgence



- **En cas d'inhalation massive**, appeler rapidement un centre antipoison. Transporter la victime en dehors de la zone polluée en prenant les précautions nécessaires pour les sauveteurs. Si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité et mettre en œuvre, s'il y a lieu, des manœuvres de réanimation. Si la victime est consciente, la maintenir au maximum au repos. Si nécessaire, retirer les vêtements souillés (avec des gants adaptés) et commencer une décontamination cutanée et oculaire (laver immédiatement et abondamment à grande eau pendant au moins 15 minutes). En cas de symptômes, consulter rapidement un médecin.

## Bibliographie

- 1 | Protoxyde d'azote N40 (093AGIS) - Protoxyde d'azote (réfrigéré) (093BGIS). Fiche de données de sécurité. Air Liquide, 2015 (<https://www.airliquide.com/fr/fiches-securite>).
- 2 | Protoxyde d'azote. L'Encyclopédie des gaz Air Liquide (<https://encyclopedia.airliquide.com/fr/>).
- 3 | Le protoxyde d'azote (N<sub>2</sub>O), dossier ADEME ; 2018 (<http://www.ademe.fr/>).
- 4 | Nitrous oxide, Nitrous oxide refrigerated liquid. Cartes ERICard (<http://www.ericards.net/>).
- 5 | Safe practices for storage and handling of nitrous oxide. European Industrial Gases Association, Doc 176/16 (<https://www.eiga.eu/>).
- 6 | Nitrous oxide. In : Gestis-databank on hazardous substances. BGIA, 2014 (<http://www.dguv.de/ifa/gestis/gestis-stoffdatenbank/index-2.jsp>).
- 7 | Nitrous oxide. In : HSDB. NLM, 2016 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>).
- 8 | Nitrous oxide. International Chemical Safety Card. IPCS, CEC, ICSC 0067, 2015 (<https://www.cdc.gov/niosh/ipcs/>).
- 9 | Dinitrogen oxide.Registration dossier. ECHA, 2017 (<https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals>).
- 10 | Protoxyde d'azote. In : Répertoire Toxicologique. CNESST, 2001. (<http://www.csst.qc.ca/prevention/reptox/pages/repertoire-toxicologique.aspx>).
- 11 | Nitrous oxide. 2001. In : TLVs and BEIs. Cincinnati : ACGIH ; 2017.
- 12 | Nitrous oxide. In : List of MAK and BAT values 2015. Maximum concentrations and biological tolerance values at the workplace. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), 2015.
- 13 | Protoxyde d'azote. Méthanol M-415. In : MétroPol. Métrologie des polluants. INRS, 2017 (<http://www.inrs.fr/publications/bdd/metropol.html>).
- 14 | Protoxyde d'azote. Méthanol M-416. In : MétroPol. Métrologie des polluants. INRS, 2017 (<http://www.inrs.fr/publications/bdd/metropol.html>).
- 15 | Les extincteurs d'incendie portatifs, mobiles et fixes. Brochure ED 6054. INRS, 2014 (<http://www.inrs.fr>).
- 16 | Nitrous oxide – Poison Information Monograph n°38 IPCS-INCHEM ; 1991.
- 17 | Imbriani M, Ghitto S, Pezzagno G et al. Nitrous oxide (N<sub>2</sub>O) in urine as biological index of exposure in operating room personnel. *Applied Industrial Hygiene*. 1988 ; 3(8) : 223-226.
- 18 | Accorsi A, Valenti S, Barbieri A, Raffi GB et al. - Proposal for single and mixture biological exposure limits for sevoflurane and nitrous oxide at low occupational exposure levels. *Int Arch Occup Environ Health*. 2003 ; 76 : 129-136.
- 19 | Nitrous oxide. Biomonitoring of exposure to chemicals. Guideline for specimen collection 2011-2012. FIOH ; 2012 : 62p.
- 20 | Pete-Bonneton C. Evaluation 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 d'exercice, Médecine, Lyon 1. 2015 : 113p.
- 21 | Cleanton-Jones P, Austin JC, Banks D, Vieira E et al. – Effect of intermittent exposure to a low concentration of nitrous oxide on haematopoiesis in rats. *Br J Anaesth*. 1977 ; 49 : 223-226.
- 22 | Green CD et Eastwood DW – Effects of nitrous oxide inhalation on hematopoiesis in rats. *Anesthesiol*. 1963 ; 24 : 341-345.
- 23 | Dinn JJ, Weir DG, McCann S, Reed B et al. – Methyl groupe deficiency in nerve tissue : a hypothesis to explain the lesion of subacute combined degeneration. *Irish J Med Sci*. 1980 ; 149 : 1-4.
- 24 | Coate WB, Kapp RW et Lewis TR – Chronic exposure to low concentrations of Halothane-Nitrous oxide : reproductive and cytogenetic effects in rats. *Anesthesiol*. 1979 ; 50 : 310-31
- 25 | Baden JM, Kundomal YR, Luttopp ME, Mazze RI et al. – Carcinogen bioassay of nitrous oxide in mice. *Anesthesiol*. 1986 ; 64(6) : 747-750.
- 26 | Kriple BJ, Kelman AD, Shah NK Balogh K et al. – Testicular reaction to prolonged exposure to nitrous oxide. *Anesthesiol*. 1976 ; 44 : 104-113.
- 27 | Kugel G, Letelier C, Zive MA et King JC – Nitrous oxide and infertility. *Anesth Prog*. 1990 ; 37 : 176-180.
- 28 | Mazze RI, Rice SA, Wyrobek AJ, Felton JS et al. - Germ cell studies in mice after prolonged exposure to nitrous oxide. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1983 ; 67 : 370-375.
- 29 | Rice SA, Mazze RI et Baden JM - Effects of subchronic intermittent exposure to nitrous oxide in Swiss Webster mice. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 1985 ; 6(2) : 271-282.
- 30 | Viera E et Cleanton-Jones P - A study of spermatozoa from rats exposed to 0.5 % N<sub>2</sub>O. *J Dental Res*. 1980 ; 59 : 947.
- 31 | Fink BR, Shepard TH et Blandau RJ - Teratogenic activity of nitrous oxide. *Nature*. 1967 ; 214 : 146-148.
- 32 | Tassinari MS, Mullen PJ et Moore PA - The effects of nitrous oxide after exposure during middle and late gestation. *Toxicol Ind Health*. 1986 ; 2 : 261-271.
- 33 | Rice SA - Effect of prenatal N<sub>2</sub>O exposure on startle reflex reactivity. *Teratology*. 1990 ; 42 : 373-381 .
- 34 | Boiano JM, Steege AL, Sweeney. MH Exposure control practices for administering nitrous oxide : A survey of dentists, dental hygienists, and dental assistants, *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*. 14(6) ; 2017 : 409-16.
- 35 | Venables H, Cherry N, Waldron HA et al. Effects of trace levels of nitrous oxide on psychomotor performance. *Scandinavian journal of work, environment & health*. 1983 ; 391-396.
- 36 | Hazardous Substance Fact Sheet : Nitrous Oxide. New Jersey Department of Health and Senior Services. 2004.

- 37 | Brodsky JB, Cohen EN, Brown JB et al. Exposure to nitrous oxide and neurologic disease among dental professionals. *Anesthesia and analgesia*. 1981 ; 60(5) : 297-301.
- 38 | Cohen EN, Brown BW, Wu ML, Whitcher CE et al. Occupational disease in dentistry and chronic exposure to trace anesthetic gases. *The Journal of the American Dental Association*. 1980 ; 101(1) : 21-31.
- 39 | Montelius J. Scientific Basis for Swedish Occupational Standards XXVII. 2006 : 70 p.
- 40 | Edling, C. Anesthetic gases as an occupational hazard - a review. *Scandinavian journal of work, environment & health*. 1980 : 85-93.
- 41 | Anesthetics, volatile – IARC summaries and evaluations. Supplement 7. IARC ; 1987 : 93-95.
- 42 | 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. *New England Journal of Medicine*. 327(14) ; 1992 : 993-97.
- 43 | Ahlberg G, Axelsson G, Bodin L. Shift work, nitrous oxide exposure and subfertility among Swedish midwives. *International journal of epidemiology*. 1996 ; 25(4) : 783-90.
- 44 | Boivin JF. Risk of spontaneous abortion in women occupationally exposed to anaesthetic gases : a meta-analysis. *Occupational and Environmental Medicine*. 1997 ; 54(8) : 541-48.
- 45 | Quansah R, Jaakkola JJ. Occupational exposures and adverse pregnancy outcomes among nurses : a systematic review and meta-analysis. *Journal of Women's Health*. 2010 ; 19(10) : 1851-1862.
- 46 | Protoxyde d'azote. DEM 076. In : DEMETER. INRS, 2010 ( <http://www.inrs.fr/publications/bdd/demeter.html>).
- 47 | Teschke K, Abanto Z, Arbour L, Beking K et al. Exposure to anesthetic gases and congenital anomalies in offspring of female registered nurses. *American journal of industrial medicine*. 2011 ; 54(2), 118-27.
- 48 | Axelsson G, Ahlberg G, Bodin L. Shift work, nitrous oxide exposure, and spontaneous abortion among Swedish midwives. *Occupational and environmental medicine*. 1996 ; 53(6) : 374-78.
- 49 | Bodin L, Axelsson G, Ahlberg G. The association of shift work and nitrous oxide exposure in pregnancy with birth weight and gestational age. *Epidemiology*. 10(4) ; 1999 : 429-36.
- 50 | Principes généraux de ventilation. Guide pratique de ventilation ED 695. INRS, 2015 ( <http://www.inrs.fr>).
- 51 | Signalisation de santé et de sécurité au travail - Réglementation. Brochure ED 6293. INRS, juillet 2017 ( <http://www.inrs.fr>).
- 52 | Cuves et réservoirs. Interventions à l'extérieur ou à l'intérieur des équipements fixes utilisés pour contenir ou véhiculer des produits gazeux, liquides ou solides. Recommandation CNAMTS R 435. Assurance Maladie, 2008 ( <http://www.ameli.fr/employeurs/prevention/recommandations-textes-de-bonnes-pratiques.php>).
- 53 | Quels vêtements de protection contre le risque chimique. Fiche pratique de sécurité ED 127. INRS, mars 2015 ( <http://www.inrs.fr>).
- 54 | Les appareils de protection respiratoire - Choix et utilisation. Brochure ED 6106. INRS, juillet 2017 ( <http://www.inrs.fr>).
- 55 | Les équipements de protection individuelle des yeux et du visage - Choix et utilisation. Brochure ED 798. INRS, décembre 2009 ( <http://www.inrs.fr>).

## Historique des révisions

|                                                            |              |
|------------------------------------------------------------|--------------|
| 1 <sup>re</sup> édition                                    | 2007         |
| 2 <sup>e</sup> édition (Mise à jour partielle)             | 2015         |
| ■ Etiquette                                                |              |
| ■ Réglementation (§ « Classification et étiquetage »)      | 2016         |
| 3 <sup>e</sup> édition (mise à jour partielle)             |              |
| ■ Complétude des références bibliographiques (réf 33 à 42) | Juillet 2018 |
| 4 <sup>e</sup> édition (mise à jour complète)              |              |