

Aurez-vous un sans faute à votre "permis d'utilisation" de Protoxyde d'Azote ?



Ceci est une bouteille de protoxyde d'azote médical.

Question 1 : Quelle est LA proposition EXACTE ?

Cette bouteille contient un gaz ...

- A. destiné à être inhalé ?
- B. dont les principales indications sont l'anesthésie et l'analgésie ?
- C. cryogénique à usage technique ?
- D. devant être mélangé avec de l'oxygène ?

Question 2 : Quelle est LA proposition EXACTE ?

La flèche du manodétendeur de cette bouteille est dans la zone jaune. Cette bouteille ...

- A. est une bouteille pleine
- B. est une bouteille en partie remplie
- C. est une bouteille vide
- D. je ne sais pas

Question 3 : Quelle est LA proposition EXACTE ?

Cette bouteille peut servir à l'anesthésie d'un patient.

- A. oui
- B. non
- C. je ne sais pas



Réponses

Question 1 / Réponse C : Ceci est une bouteille de protoxyde d'azote médical ... cryogénique, à usage technique !

Le protoxyde d'azote inhalé au cours d'une anesthésie est considéré comme un médicament (il dispose d'une AMM et répond à l'article L. 511 du Code de la Santé Publique *). Un tel gaz est dit **MEDICINAL** (exemple : **protoxyde d'azote médical**).

D'autres gaz sont considérés comme des dispositifs médicaux (ils disposent d'un marquage CE **).

Ces gaz sont qualifiés de **MEDICAUX** (exemple, ici : **protoxyde d'azote médical cryogénique**) ¹.

NB : En pratique, seul le protoxyde d'azote "médicament" est qualifié de médicinal.

Le protoxyde d'azote médical cryogénique est utilisé pour refroidir les sondes de cryochirurgie en contact avec les tissus (en se détendant, le protoxyde d'azote produit du froid qui refroidit la cryode). Etant considéré comme un dispositif médical, il est inscrit sur la bouteille qu'il ne doit pas être inhalé.

Dans cet exemple, ce qui distingue ces deux gaz réside dans la teneur en eau du produit (plus sec pour le gaz cryogénique).

Question 2 / Réponse D : On ne peut pas le savoir ainsi.

Dans la bouteille, le protoxyde d'azote se trouve à 90 % à l'état liquide et 10 % à l'état gazeux. Lors de son administration, le renouvellement de la phase gazeuse à partir de la phase liquide s'effectue à pression constante. Ainsi, le manodétendeur indique constamment une pression de 44 bars (qui correspond à la pression de remplissage, à température constante) jusqu'à ce que la bouteille soit complètement vide, ce qui se manifeste par une chute instantanée de la pression. Seule la pesée permet d'estimer la quantité de gaz restant dans une bouteille de protoxyde d'azote, obtenue par différence avec le poids de la bouteille vide (l'indication de la tare est gravée sur la bouteille).

Par ailleurs, les repères "**zone verte**", "**zone jaune**" ou "**zone rouge**" indiqués sur les manodétendeurs ne sont pas toujours adaptés (ici, 44 bars se trouvent dans la zone jaune, en lisière de la zone rouge, alors que la bouteille est peut-être pleine).

Pour les produits conditionnés sous forme totalement gazeuse (exemple : oxygène), la pression lue sur le manomètre correspond bien à la réserve en gaz dans la bouteille.

Question 3 / Réponse B : Non, d'un point de vue réglementaire.

La sangle de maintien de la bouteille empêche de lire convenablement les inscriptions portées sur la bouteille (conception maladroite). Il n'apparaît plus que **protoxyde d'azote médical**, appellation peu différente de **médicinal** et portant à confusion.

Les conditions d'utilisation du protoxyde d'azote médical cryogénique, gaz à usage technique, ne prévoient pas l'administration à un patient à des fins d'anesthésie. ***

Cet article fait suite à la découverte fortuite d'une bouteille de protoxyde d'azote médical cryogénique sur un respirateur.

Toujours s'assurer de l'identification précise du gaz !

Avez-vous fait un sans faute à votre permis d'utilisation de protoxyde d'azote ?

* L'article L.511 du Code de la Santé Publique constitue la base juridique de la définition du médicament.

** Conformément à l'article L655 de la Directive 93/42 CEE du 14/06/93

*** Dans notre exemple, l'emploi de protoxyde d'azote cryogénique en mélange inhalatoire serait sans conséquence. Cette notion n'est pas extrapolable à d'autres gaz.

1. Air Liquide Santé. Les gaz à usage médical et les gaz d'analyses. Ref GAZ.0010.0-07/2001.

Prendre en compte la baisse mutuelle d'efficacité du tramadol et de l'ondansétron lorsqu'ils sont associés

• Effets cliniques constatés/Contextes

La diminution de l'activité antalgique du tramadol et de l'action antiémétique de l'ondansétron dans la prévention des nausées et vomissements postopératoires (NVPO) a été rapportée¹ :

- Après chirurgie ORL (mastoïdectomie, chirurgie du nez) ou chirurgie orthopédique (laminectomie), la comparaison des besoins en antalgiques avec ou sans ondansétron^(*) et de la fréquence de survenue des nausées et vomissements est influencée de manière défavorable par l'association^{2,3}.

(*) évalués par la consommation en tramadol chez des patients contrôlant eux-mêmes leur analgésie (PCA).

⇒ augmentation de la consommation de tramadol lorsqu'il est associé à l'ondansétron (jusqu'à 50 % d'augmentation)

⇒ fréquence des NVPO sous ondansétron équivalente, voire supérieure, à celle obtenue sous placebo.
cf encadré

- Après chirurgie dentaire, par comparaison entre l'association tramadol + métoclopramide et tramadol + ondansétron⁴.

⇒ fréquence des nausées et vomissements plus importante lorsque le tramadol est associé à l'ondansétron.

• Comment réagir ?

Prendre en charge les nausées et vomissements postopératoires :

Les NVPO peuvent être liés aux suites opératoires (type de chirurgie, stress, douleurs importantes, ...).

Dans cette indication, l'ondansétron est l'antiémétique recommandé. Son efficacité est jugée supérieure à celle du métoclopramide^{5,6}. **cf encadré**

Changer d'antalgique :

Soulager le patient de ses douleurs est la priorité. L'administration orale de 5 à 15 mg de morphine permet un niveau d'antalgie équivalent à 100 mg de tramadol, sans interaction connue avec l'ondansétron, en cas de nausées et vomissements.

Les antalgiques morphiniques induisent également des nausées et vomissements. Mais, en postopératoire, le tramadol est plus souvent associé à ces troubles que la morphine à équidose (selon les études, jusqu'à 50 % des patients ressentent cet effet indésirable sous tramadol; le taux couramment considéré pour la morphine est de 30 %)^{7,8}.

Deux essais comparatifs en double aveugle ont comparé l'efficacité de l'ondansétron et du métoclopramide⁵.

- Essai portant sur 746 patients souffrant de NVPO : 59 % des patients sous ondansétron n'ont eu aucun vomissement contre 41 % des patients sous métoclopramide ($p < 0,001$). La nécessité de recourir à une prise complémentaire a aussi été moindre dans le groupe ondansétron (26 % vs 39 % ; $p < 0,001$).

- Essai portant sur 120 patients présentant des nausées et vomissements dans les quatre premières heures postopératoires : 67,5 % des patients sous ondansétron n'ont présenté aucun épisode de nausées et vomissements contre 40 % sous métoclopramide ($p = 0,02$) et 17,5 % sous placebo.

Cette interaction n'est signalée que dans l'édition électronique du Vidal® 2007, pour la spécialité Topalgic® LP 100 mg. Elle ne figure pas dans les autres monographies du tramadol (par exemple, Topalgic® 50 mg), ni dans celles du Zophren® (ondansétron), quelque soit le support d'édition.

Ni le thesaurus des interactions médicamenteuses, mis à jour en juin 2007 par l'Afssaps (www.agmed.sante.gouv.fr), ni la base de données Thériaque® (www.theriaque.org) ne mentionnent d'interaction entre ces deux molécules.

Les études qui ont mis en évidence cet effet n'ont pas été conçues dans cet objectif et présentent parfois des limites. Cependant, dans la réalité pratique, ce phénomène ne semble pas que théorique.

Si les conséquences de cette interaction ne sont pas véritablement graves pour le patient, elles peuvent altérer la qualité de sa prise en charge, ainsi que sa perception de l'adéquation des soins qui lui sont prodigués.

Penser à cette interaction peut guider dans le choix d'une stratégie antalgique et améliorer le confort et la satisfaction du patient.

**Pour en savoir plus sur le mécanisme de cette interaction
voir page 4 ⇒**

**François-Xavier Rose
Pharmacien**

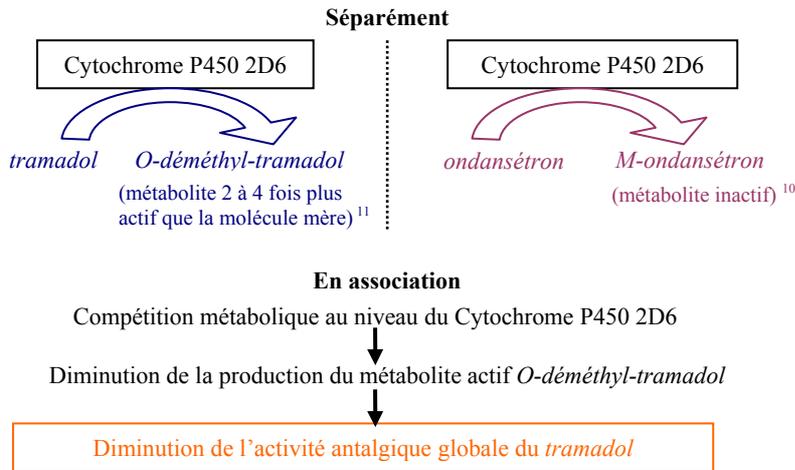
Références

1. B. Hammonds, DA Sidebotham, BJ Anderson. Aspects of tramadol and ondansetron interactions. *Acute Pain* 2003 ; 5 : 31-34.
2. JL De Witte, B. Schoenmaekers, DI Sessler, T. Deloof. The analgesic efficacy of tramadol is impaired by concurrent administration of ondansetron. *Anesthesia Analgesia* 2001 ; 92 : 1319-21.
3. R. Arcioni, M. Della Rocca, S. Romano, R. Romano, P. Pietropaoli, A. Gasparetto. Ondansetron inhibits the analgesic effects of tramadol: a possible 5-HT₃ spinal receptor involvement in acute pain in humans. *Anesthesia analgesia* 2002 ; 94 : 1553-7.
4. IJ Broome, HM Robb, Y. Girgis, GJ Wardall. The use of tramadol following day-case oral surgery. *Anaesthesia* 1999 ; 54 : 289-92.
5. Prescrire Rédaction. Ondansétron en postopératoire. *La Revue Prescrire* 1997 ; 17 (173) : 333-34.
6. Therapeutic Guidelines: Drugs used for prophylaxis and treatment of post operative nausea and vomiting. Revised Sept 2006 (eTG 22, July 2007).
7. Micromedex® Health Care Series. Drugdex®. Tramadol. Consulté le 16/07/2007.
8. O. Perrin, R. Carbaj. Effets des anti-inflammatoires non stéroïdiens sur les effets secondaires de la morphine administrée par PCA. Notes sur l'article rapporté par Marret et al. dans *Anesthesiology* 2005 ; 102 : 1249-60. Centre National de Ressources de Lutte contre la Douleur. http://www.cnrld.fr/article.php3?id_article=255
9. U. Stammer, F. Stüber. Analgesic efficacy of tramadol if coadministered with ondansetron. Letter to the editor. *Anesthesia Analgesia* 2001 ; 93 : 1623-8.
10. Micromedex® Health Care Series. Drugdex®. Ondansetron. Consulté le 16/07/2007.
11. Zamudol LP®. Monographie Vidal® 2007.

Interaction tramadol/ondansétron : mécanismes théoriques probables ^{1,9}

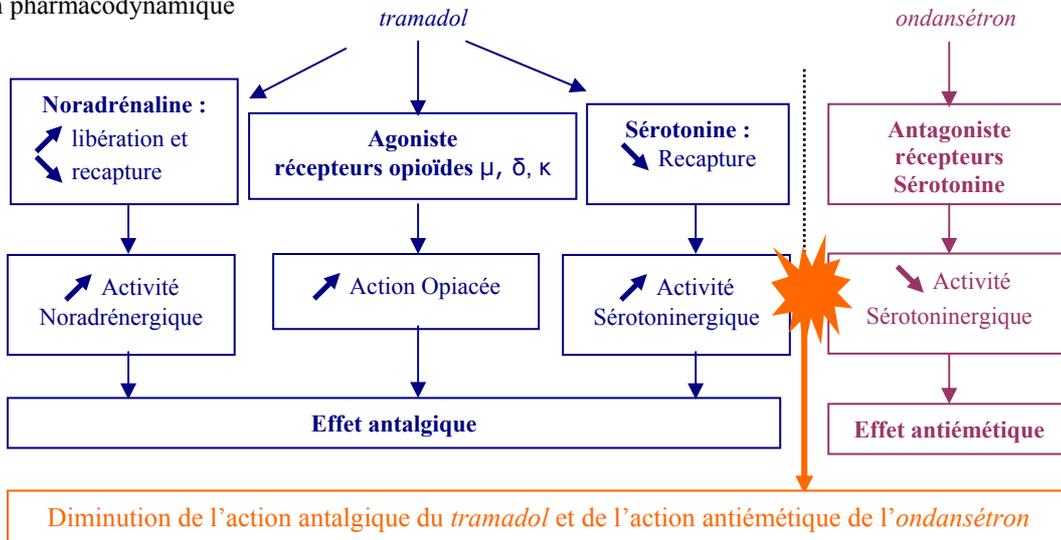
- **Diminution de l'efficacité antalgique du tramadol :**

✓ Interaction pharmacocinétique :



- **Diminution mutuelle de l'efficacité antalgique du tramadol et de l'action antiémétique de l'ondansétron :**

✓ Interaction pharmacodynamique



- **Diminution de l'efficacité ressentie du tramadol et de l'ondansétron :**

✓ Interaction "iatrogénique"

