

Haute Autorité de santé

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis de la Commission

16 mars 2005

OXYGENE MEDICINAL AIR LIQUIDE REUNION, 200 bar, gaz pour inhalation en bouteille

OXYGENE MEDICINAL AIR LIQUIDE REUNION, gaz pour inhalation pour évaporateur fixe

(liste des présentations en annexe)

Laboratoires AIR LIQUIDE REUNION

Oxygène médical

Date de l'AMM : 22 avril 2004

Motif de la demande : Inscription Collectivités dans les indications suivantes :

- **Correction des hypoxies d'étiologies diverses nécessitant une oxygénothérapie normobare ou hyperbare ;**
- **Alimentation des respirateurs en anesthésie réanimation ;**
- Vecteur des médicaments pour inhalation administrés par nébuliseur ;
- **Traitement des crises d'algies vasculaires de la face (AVF).**

Direction de l'évaluation des actes et des produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Oxygène médical

1.2. Originalité

La distribution de l'oxygène médicinal gazeux 200 bar et de l'oxygène médicinal liquide ne concerne que les territoires de l'Ile de la Réunion et de Mayotte.

1.3. Indication(s)

- Correction des hypoxies d'étiologies diverses nécessitant une oxygénothérapie normobare ou hyperbare ;
- Alimentation des respirateurs en anesthésie réanimation ;
- Vecteur des médicaments pour inhalation administrés par nébuliseur ;
- Traitement des crises d'algies vasculaires de la face (AVF).

1.4. Posologie

La posologie est fonction de l'état clinique du patient.

L'oxygénothérapie a pour but, dans tous les cas de maintenir une pression partielle artérielle en oxygène (PaO_2) supérieure à 60 mm Hg (soit 7,96 kPa) ou une saturation du sang artériel en oxygène supérieure ou égale à 90%.

Si l'oxygène est administré dilué à un autre gaz, sa concentration dans l'air inspiré (FiO_2) minimale doit être de 21%, elle peut aller jusqu'à 100%.

Oxygénothérapie normobare :

En ventilation spontanée :

- Chez le patient insuffisant respiratoire chronique : l'oxygène doit être administré à un faible débit de 0,5 à 2 litres/minute, à adapter en fonction de la gazométrie,
- Chez le patient en insuffisance respiratoire aiguë : l'oxygène doit être administré à un débit de 0,5 à 15 litres/minute, à adapter en fonction de la gazométrie.

Dans le traitement des algies vasculaires de la face :

- L'oxygène doit être administré à un débit de 7 litres/min pendant 15 minutes.
- L'administration doit commencer dès le début de la crise.

En ventilation assistée :

- La FiO_2 minimale est de 21% et peut aller jusqu'à 100%

Oxygénothérapie hyperbare :

- La durée des séances en caisson hyperbare à une pression de 2 à 3 atmosphères (soit 2,026 à 3,039 bar) est de 90 minutes à 2 heures. Ces séances peuvent être répétées 2 à 4 fois par jour en fonction de l'indication et de l'état clinique du patient.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005)

V	:	Divers
03	:	Tous autres médicaments
A	:	Tous autres médicaments
N	:	Gaz médicaux
01	:	Oxygène

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il s'agit des spécialités d'oxygène médical ayant les mêmes indications.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

2.3.1 Oxygénothérapie normobare :

- Correction des hypoxies

Il n'existe pas de médicament à même visée thérapeutique dans ce domaine.

- Algies vasculaires de la face

Le sumatriptan (IMIJECT 6 mg/0,5 ml, solution injectable pour voie sous-cutanée en seringue) est indiqué dans le traitement des crises d'AVF. La posologie maximale est de 2 injections par jour.

2.3.2 Oxygénothérapie hyperbare :

Il n'existe pas de médicament à même visée thérapeutique dans ce domaine.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

3.1.1 Oxygénothérapie normobare :

- Correction des hypoxies :

Aucune donnée d'efficacité n'a été fournie par le laboratoire dans ce domaine.
L'efficacité de ce produit a été établie de longue date.

- Algies vasculaires de la face

Quatre études publiées ont été présentées :

- 1 étude non comparative (Kudrow¹ 1981)
- 1 étude versus tartrate d'ergotamine sublingual (Kudrow 1981)
- 1 étude comparative oxygène versus air (Fogan² 1985)
- 1 étude d'acceptabilité du traitement (Ghallager³ 1996)

❑ Etude KUDROW 1 (1981) :

Etude non comparative ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'inhalation d'oxygène 100% (débit de 7l/min) chez 52 patients ayant une AVF et recevant ou non un traitement de fond.

Parmi les patients inclus, 33 avaient une forme d'AVF épisodique (dont 26 hommes) et 19 avaient une AVF chronique (19 hommes).

Le critère de jugement retenu a été le nombre de patients répondeurs, la réponse étant définie par la disparition complète ou presque complète de la douleur à 15 minutes sur au moins 7 des 10 crises traitées.

Résultats :

Parmi les 52 patients inclus, 39 (75%) patients ont été répondeurs.

Pour 93% des patients répondeurs, un soulagement a été obtenu en moins de 10 minutes.

❑ Etude KUDROW 2 (1981) :

L'objectif de l'étude a été de comparer, en cross-over, l'efficacité de l'inhalation d'oxygène médical (7l/min pendant 15 min) à celle de l'administration de tartrate

¹ Kudrow L. Response of cluster headache attacks to oxygen inhalation. Headache 1981 ; 21 : 1-4

² Fogan L. Treatment of cluster headache. A double blind comparison of oxygen versus air inhalation. Arch Neurol 1985; 42: 362-363

³ Gallagher RM, Mueller L, Ciervo CA. Analgesic use in cluster headache. Headache 1996; 36: 105-107

d'ergotamine (1 comprimé toutes les 15 min avec un maximum de 3 comprimés) chez 50 patients ayant une AVF.
Chaque patient a reçu lors de 10 crises, en séquence inverse, les 2 traitements.

Le critère de jugement était la disparition complète ou presque de la douleur en moins de 15 minutes dans au moins 7 crises sur 10.

Résultats : dans le groupe traité par oxygène, 82% des patients ont été répondeurs *versus* 70% avec le tartrate d'ergotamine. La différence entre les deux traitements n'a pas été significative.

La réponse au traitement est apparue plus rapidement dans les 6 minutes suivant le début du traitement chez les patients traités par oxygène (46%) que dans le groupe traité par ergotamine (28,6%).

❑ Etude FOGAN (1985) :

Objectif : l'étude visait à comparer l'efficacité de l'inhalation d'oxygène à celle de l'inhalation d'air sur 6 crises successives chez 19 patients ayant une algie vasculaire de la face.

En fin d'étude, la poursuite du traitement par l'un des 2 gaz était proposée aux patients inclus.

Méthodologie : étude randomisée, double aveugle, en cross-over.

Critère de jugement :

Evaluation par le patient de l'effet de l'inhalation sur la douleur sur une échelle de 0 à 3. (0 : aucune amélioration, 1 : faible amélioration, 2 : amélioration substantielle, 3 : amélioration complète)

Résultats :

Parmi les 19 patients, 11 ont reçu les 2 traitements pendant la période d'étude considérée. Six ont arrêté l'étude avant la fin ; 1 a reçu par erreur uniquement de l'oxygène et un autre uniquement de l'air.

Les résultats sont cependant issus de l'ensemble des patients lorsque des données étaient disponibles.

Parmi les 16 patients traités par oxygène, 9 ont eu des améliorations (soit substantielles, soit complètes) dans plus de 80% des crises d'AVF. Lors de l'inhalation d'air, 1 seul patient sur 14 a perçu une amélioration substantielle.

Le score moyen d'amélioration a été de $1,93 \pm 0,22$ sous oxygène vs. $0,77 \pm 0,23$ sous air.

Sur les 19 patients inclus, 5 ont accepté de poursuivre l'étude, choisissant l'oxygène comme traitement.

❑ Etude GALLAGHER (1996) :

Objectifs :

Evaluer, en situation pratique, l'efficacité de l'oxygène et / ou d'analgésiques dans le traitement de l'algie vasculaire de la face.

Déterminer si l'efficacité du traitement est un indicateur de sa poursuite.

Les analgésiques utilisés ont été des dérivés barbituriques.
L'oxygène était administré au débit de 8 litres par minute pendant 10 à 15 minutes.

Résultats :

Soixante patients ont été inclus dans l'étude parmi lesquels 51 ont accepté le traitement par oxygène et 48 le traitement par analgésiques.

Une amélioration significative a été observée chez 76% des patients (39/51) traités par oxygène et chez 21% (10/48) des patients traités par analgésiques¹.

Pour la poursuite du traitement, seuls 31% des patients traités par oxygène (16/51) ont souhaité poursuivre ce traitement contre 65% pour les patients traités par analgésiques.

Conclusion : malgré un soulagement obtenu chez environ 75% des patients traités par oxygène, la poursuite du traitement n'a été observée que chez 31% d'entre eux.

Selon l'analyse faite, la lourdeur de l'utilisation de l'oxygène comparativement à la facilité d'administration des analgésiques (malgré l'efficacité supérieure de l'oxygène), a été probablement un facteur limitant la poursuite du traitement.

3.1.2 Oxygénothérapie hyperbare :

Aucune donnée d'efficacité n'a été fournie par le laboratoire

L'efficacité de ce produit est établie de longue date.

3.2. Effets indésirables

Pour l'ensemble des indications:

- Chez l'insuffisant respiratoire chronique en particulier, possibilité de survenue d'apnée par dépression respiratoire (suppression soudaine du facteur stimulant hypoxique par la brusque augmentation de la PaO₂ au niveau des chémorécepteurs carotidiens et aortiques),
- L'inhalation de fortes concentrations d'oxygène peut être à l'origine de microatélectasies ou d'une augmentation des shunts intra-pulmonaires de 20 à 30%,
- Des crises convulsives ont été rapportées à la suite d'une administration de concentrations d'oxygène de 100% pendant plus de 6 heures en particulier en administration hyperbare,
- Chez les nouveaux-nés, en particulier les prématurés, exposés à de fortes concentrations d'oxygène (FiO₂ > 40% ; PaO₂ > 80 mmHg, ou de façon prolongée (plus de 10 jours avec une FiO₂ > 30%), risque de rétinopathie (fibroplasie rétrolentale) apparaissant après 3 à 6 semaines, pouvant régresser ou entraîner un décollement rétinien, voire une cécité permanente,
- L'oxygénothérapie hyperbare peut être à l'origine d'un barotraumatisme par hyperpression avec notamment un risque de rupture de la membrane tympanique voire de pneumothorax. Les patients soumis à une oxygénothérapie hyperbare en caisson peuvent être sujets à des crises de claustrophobie.

¹ soulagement non défini dans l'étude.

3.3. Conclusion

Dans la correction des hypoxies et l'oxygénothérapie hyperbare :

L'efficacité et la tolérance de l'oxygène dans ces indications sont établies de longue date.

Dans les Algies vasculaires de la face :

Les études d'efficacité présentées sont anciennes et de méthodologie ne répondant pas aux standards actuels (non comparative, absence de bras placebo, caractère non aveugle ...). Malgré leurs limites, ces divers résultats apparaissent cependant concordants en termes de soulagement de la douleur après administration d'oxygène. La réponse au traitement, très probablement surestimée du fait de ces imperfections méthodologiques, varierait entre 70 et 80% en termes de répondeurs selon les études.

En fait, l'efficacité de l'oxygénothérapie dans le traitement symptomatique de l'algie vasculaire de la face repose sur un usage établi par les praticiens depuis longtemps, avant même la mise sur le marché du sumatriptan.

La tolérance de l'oxygène a été peu détaillée dans les études mais aucun effet indésirable n'a été signalé.

Aucune étude comparative versus traitement de référence (sumatriptan) n'a été présentée. Dans les essais réalisés avec le sumatriptan (versus placebo notamment), de niveau de preuve supérieur à ceux présentés ici pour l'oxygène, 50% à 75% des patients étaient soulagés dans les 15 minutes suivant l'injection.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

4.1.1 Oxygénothérapie normobare :

- Correction des hypoxies :

Les pathologies concernées sont graves et évoluent vers un handicap, une dégradation marquée de la qualité de vie et peuvent engager le pronostic vital. En effet, une PaO_2 inférieure à 20 mm Hg est létale et des lésions tissulaires apparaissent pour une PaO_2 de l'ordre de 40 mmHg.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique pour des patients présentant une insuffisance respiratoire chronique à un stade avancé de la maladie.

Etant donné la gravité des conséquences de l'hypoxie, quelle que soit son origine, l'intérêt de l'oxygénothérapie est indiscutable à chaque fois que l'oxygénation du sang ou des tissus est insuffisante (PaO_2 inférieure à 60 mm Hg).

En dehors des conditions normales d'utilisation, l'oxygène médical peut entraîner des effets indésirables.

Le rapport efficacité/effet indésirable est important.

Il n'existe pas d'alternative thérapeutique à l'oxygène dans ces indications.

Le service médical rendu par l'oxygène médical dans ces indications est important.

- Algies vasculaires de la face:

L'algie vasculaire de la face est une affection invalidante caractérisée par la survenue périodique de crises durant de 15 à 180 minutes et associant douleur sévère, vasodilatation et signes neurovégétatifs (écoulement lacrymal, rhinorrhée, injection conjonctivale...). Cette affection touche habituellement l'homme entre 30 et 40 ans et altère de façon très marquée la qualité de vie.

La fréquence des crises varie de une fois tous les deux jours à huit par jour. Deux formes sont définies¹ :

- la forme épisodique (la plus fréquente : 90% des cas) : les crises surviennent par période de 7 jours à 1 an avec des intervalles sans crise d'au moins 1 mois. Le rythme des crises est très hétérogène d'un patient à l'autre, pouvant survenir après plusieurs années de rémission.
- la forme chronique plus rare : les crises surviennent alors pendant plus d'un an sans période de rémission ou avec une rémission d'une durée inférieure à 1 mois.

La physiopathologie de cette affection n'est pas totalement élucidée et les traitements sont symptomatiques.

En raison de sa bonne tolérance, l'index thérapeutique de l'oxygène médical est important. Le rapport efficacité / effets indésirables de l'oxygène médical dans cette indication est important.

Le sumatriptan par voie sous-cutanée constitue la seule alternative au traitement des crises d'AVF.

Le service médical rendu par l'oxygène médical dans cette indication est important.

4.1.2 Oxygénothérapie hyperbare :

L'oxygénothérapie hyperbare est utilisée dans le traitement de troubles importants comme : l'intoxication au monoxyde de carbone, la gangrène gazeuse à germes anaérobies, l'embolie gazeuse et le mal de caissons.

Les pathologies concernées sont graves et peuvent engager le pronostic vital.

Le rapport efficacité/effet indésirable est important.

Il n'existe pas d'alternative thérapeutique à ce produit dans ces indications.

Le service médical rendu par l'oxygène médical dans ces indications est important.

1. ¹ Critères IHS 2003.

4.2. Amélioration du service médical rendu

4.2.1 Oxygénothérapie normobare :

- Correction des hypoxies :

L'Amélioration du Service Médical Rendu est de niveau I dans cette indication

- Algies Vasculaires de la Face:

En l'absence de données comparatives, la Commission considère que l'oxygène médical n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport au sumatriptan injectable.

4.2.2 Oxygénothérapie hyperbare :

L'Amélioration du Service Médical Rendu est de niveau I dans cette indication

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1 Oxygénothérapie normobare :

- Correction des hypoxies :

L'oxygène médical peut être utilisé en urgence comme dans le cadre d'un traitement chronique, dans de très nombreuses pathologies.

Il peut être utilisé sur une courte période (lors d'une insuffisance respiratoire aiguë notamment) ou au long cours (insuffisance respiratoire chronique).

L'oxygénothérapie au long cours est délivrée chez des insuffisants respiratoires chroniques. Elle consiste en l'inhalation quotidienne, au moins 15 heures par jour, pour une durée supérieure à trois mois, d'un air enrichi en oxygène, en général par voie nasale et à un débit permettant de maintenir la PaO_2 supérieure à 60 mm Hg, ou une saturation en O_2 supérieure ou égale à 90% (RMO, 1995).

Une administration journalière à longue durée d'oxygène supérieure à 15 H/j améliore la survie (GOLD grade A, 2002)

La principale cause d'insuffisance respiratoire chronique est la bronchopathie chronique obstructive (BPCO). L'oxygénothérapie y est généralement introduite au stade III de la maladie (BPCO sévère), quand les critères suivants sont présents en état stable (RMO 1995, GOLD 2002, National Guideline Clearinghouse 2001) :

- $\text{PaO}_2 \leq 55 \text{ mmHg}$ ou $\text{SaO}_2 \leq 88\%$ (avec ou sans hypercapnie) ou
- $55 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ ou $\text{SaO}_2 \leq 89\%$ (en présence soit d'une hypertension pulmonaire, d'une polyglobulie ($\text{HT} \geq 55\%$), d'un cœur pulmonaire chronique ou encore d'une désaturation artérielle nocturne non apnéique quel que soit le niveau de la PaCO_2).

Il n'existe pas d'alternative thérapeutique à l'oxygène dans les indications d'hypoxémies.

- Algies vasculaires de la face :

Après avoir éliminé les facteurs déclenchant des crises (alcool notamment), le traitement des crises d'AVF repose sur l'utilisation du sumatriptan par voie sous-cutanée (les autres formes d'administration ne sont pas indiquées) ou sur l'inhalation d'oxygène médical par masque naso-buccal.

Il n'existe pas de recommandation sur l'administration préférentielle de l'un ou l'autre de ces traitements en première intention. Le choix est conditionné par les caractéristiques du patient (nombre de crises, pathologies sous-jacentes, traitement de fond) et du traitement (modalités d'administration, contre-indications, effets indésirables).

La facilité d'administration du sumatriptan en fait actuellement, en pratique, le traitement de première intention. Son usage est cependant limité par divers facteurs :

- l'existence d'une pathologie ischémique avérée ou potentielle, notamment chez les patients fumeurs, nombreux dans cette pathologie,
- un traitement de fond concomitant par méthysergide (interaction),
- la survenue d'effets indésirables sous sumatriptan,
- une fréquence des crises supérieure à 2 par jour.

En raison de sa bonne tolérance, l'oxygène peut également être utilisé en première intention. Son mode d'administration et le poids de l'appareillage associé sont, au regard des symptômes et de l'épidémiologie de la pathologie, des facteurs limitant son utilisation.

Dans les situations de contre-indication au sumatriptan, l'oxygénothérapie représente la seule alternative de traitement.

Les antalgiques (paracétamol, AINS dérivés morphiniques) ou les autres traitements de la crise de migraine ne sont pas indiqués pour le traitement de l'AVF.

4.3.2 Oxygénothérapie hyperbare :

L'oxygénothérapie hyperbare est utilisée en première intention dans le traitement d'urgence de troubles importants comme l'intoxication au monoxyde de carbone, la gangrène gazeuse à germes anaérobies, l'embolie gazeuse et le mal des caissons. Il n'existe pas d'alternative thérapeutique à ce produit dans ces indications.

4.4. Population cible

4.4.1 Oxygénothérapie normobare :

- Correction des hypoxies :

Aucune donnée épidémiologique n'est disponible dans cette indication pour cette population.

- Algies vasculaires de la face :

L'estimation de la population cible des patients susceptibles de bénéficier d'un traitement par oxygène est rendue délicate par l'insuffisance des données épidémiologiques ainsi que par l'expression clinique hétérogène de la pathologie.

La fréquence des périodes de crises est en effet très variable, certains patients pouvant n'avoir qu'un seul épisode de crise durant leur vie ou des épisodes séparés par plusieurs années. Dans des enquêtes de suivi à long terme, 27% des patients n'avaient eu qu'un seul épisode de crises. Cette variabilité peut engendrer une différence entre la population globale des patients ayant une AVF¹ (patient ayant eu au moins 1 épisode de crise inclus dans la population prévalente) et la sous-population des patients qui seront traités lors d'une crise.

Les prévalences en population générale, retrouvées dans la littérature varient de 0,01% [Orphanet 2002] à 0,1% [EMC 2004], soit de 6 000 à 60 000 patients dans la population française. L'écart pourrait être lié au sous diagnostic de la pathologie, qualifié d'important par les experts.

Comme évoqué dans la stratégie thérapeutique, l'oxygène médical peut être utilisé en première intention.

L'oxygène médical est particulièrement utile chez les patients insuffisamment soulagés par le sumatriptan ou dans les situations dans lesquelles le sumatriptan ne peut être utilisé, définies dans la stratégie thérapeutique. Le nombre de patients non-répondeurs ou insuffisamment répondeurs au sumatriptan, ayant des contre-indications primaires ou secondaires au sumatriptan, a été estimé à partir des résultats des essais cliniques, de données épidémiologiques sur les pathologies cardiovasculaires ischémiques et à partir d'avis d'experts. Ainsi, de 20 à 35 % des patients ayant une AVF seraient concernés.

Aucune donnée sur le nombre de patients ayant plus de 2 crises par jour n'a été trouvée (cependant une partie de ces patients pourrait être incluse dans la population des patients non répondeurs ou insuffisamment répondeurs au sumatriptan).

¹ Définie par la survenue d'au moins 5 crises répondant à certains critères (IHS 2003).

Ainsi:

- si une prévalence de 0,01% en population générale est retenue, le nombre de patients ayant une AVF en France serait de l'ordre de 6 000 patients dont 1 200 à 2 100 tireraient un bénéfice particulier du traitement par oxygène.

- si une prévalence de 0,1% en population générale est retenue, le nombre de patients ayant une AVF en France serait de l'ordre de 60 000 dont 12 000 à 21 000 tireraient un bénéfice particulier du traitement par oxygène.

Si l'on applique cette prévalence de 0,01% à la population de la Réunion et de Mayotte, on trouve que 80 patients sont concernés au total, chiffre passant à 800 si l'on retient la prévalence de 0,1%. Entre 16 et 160 patients tireraient alors un bénéfice particulier du traitement par oxygène (20% des patients).

4.4.2 Oxygénothérapie hyperbare :

Aucune donnée épidémiologique n'est disponible dans cette indication pour cette population.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

- Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications suivantes : correction des hypoxies d'étiologies diverses nécessitant une oxygénothérapie normobare ou hyperbare, alimentation des respirateurs en anesthésie réanimation et traitement des crises d'algies vasculaires de la face (AVF).

Conditionnement : les divers conditionnements d'oxygène sont adaptés pour les collectivités.

ANNEXE : Liste des présentations pour lesquelles l'inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités et divers services publics est sollicitée

CIP	Forme pharmaceutique	Dosage	Présentations
362 777- 4	Gaz pour inhalation	QS 200 bar	Oxygène en bouteille aluminium 2 l (0,4 m ³ de gaz), robinet en laiton à manodétendeur
362 778- 0	Gaz pour inhalation	QS 200 bar	Oxygène en bouteille acier ou aluminium 5 l (1 m ³ de gaz), robinet en laiton
362 780- 5	Gaz pour inhalation	QS 200 bar	Oxygène en bouteille aluminium 5 l (1 m ³ de gaz), robinet en laiton à manodétendeur
362 781- 1	Gaz pour inhalation	QS 200 bar	Oxygène en bouteille aluminium 15 l (3,2 m ³ de gaz), robinet en laiton
362 783- 4	Gaz pour inhalation	QS 200 bar	Oxygène en bouteille aluminium 15 l (3,2 m ³ de gaz), robinet en laiton à manodétendeur
362 784- 0	Gaz pour inhalation	QS 200 bar	Oxygène en bouteille acier 20 l (4,2 m ³ de gaz), robinet en laiton
363 952- 4	Gaz pour inhalation	QS 200 bar	Oxygène en bouteille acier 50 l (10,6 m ³ de gaz), robinet en laiton
565 096- 1	Gaz pour inhalation	QS 10 à 12 bar	Oxygène médicinal liquide pour évaporateur fixe par fraction de 100 litres (soit 85,4 m ³ de gaz sous une pression de 1 bar à 15 °C)