

INSPQ

INSTITUT NATIONAL
DE SANTÉ PUBLIQUE
DU QUÉBEC

Évaluation de l'exposition des inhalothérapeutes enceintes au bromure d'ipratropium et au sulfate de salbutamol

RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT

NOVEMBRE 2024

RAPPORT DE RECHERCHE

AUTEURS ET AUTRICES

Lise Goulet, médecin-conseil

Mathieu Valcke, toxicologue

Direction de la santé environnementale, au travail et de la toxicologie, Institut national de santé publique du Québec

Rahul Gaydhani, hygiéniste du travail

Direction de santé publique, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal

Sophie Therrien, conseillère en hygiène du travail

Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Nord-de-l'Île-de-Montréal

SOUS LA COORDINATION DE

Marie-Pascale Sassine, chef d'unité scientifique

Direction de la santé environnementale, au travail et de la toxicologie

COLLABORATION

Membres du Groupe de travail en inhalothérapie (GTI) de l'Institut national de santé publique du Québec :

Sylvie Bédard, conseillère en santé et en sécurité du travail (SST)

Association paritaire pour la santé et la sécurité du travail du secteur affaires sociales (ASSTSAS)

Francine Codère, médecin responsable, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Estrie

Marie Ducharme, médecin désignée, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Gaspésie-Iles-de-la-Madeleine

Geneviève Fortin, pharmacienne, Centre IMAGE, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

Nicole Laberge, inhalothérapeute, représentante de l'OPIQ, adjointe à la direction des services multidisciplinaires, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

RÉVISION

Martine Blaquière, médecin-conseil, programme Pour une maternité sans danger

Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal

Sami Haddad, directeur

École de santé publique de l'Université de Montréal - Département de santé environnementale et santé au travail

Mylène Trottier, médecin-conseil

Direction de la santé environnementale, au travail et de la toxicologie, Institut national de santé publique du Québec

Les réviseur(e)s ont été conviés à apporter des commentaires sur la version préfinale de ce document et en conséquence, n'en ont pas révisé ni endossé le contenu final.

Les auteur(-trice)s, les membres du comité scientifique et les réviseur(e)s ont dûment rempli leurs déclarations d'intérêts et aucune situation à risque de conflits d'intérêts réels, apparents ou potentiels n'a été relevée.

MISE EN PAGE

Ève-Audrey Abona, agente administrative

Marie-Cécile Gladel, agente administrative

Direction de la santé environnementale, au travail et de la toxicologie

Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue ou en écrivant un courriel à : droits.dauteur.inspq@inspq.qc.ca.

Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

Dépôt légal – 4^e trimestre 2024

Bibliothèque et Archives nationales du Québec

ISBN : 978-2-550-98328-6 (PDF)

© Gouvernement du Québec (2024)

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient tous les membres de l'Ordre professionnel des inhalothérapeutes du Québec (OPIQ) qui ont participé à ce projet depuis ses tout débuts. Un merci tout particulier est adressé à Daniel Lépine, inhalothérapeute de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal (HSCM) du Centre intégré universitaire du Nord-de-l'Île de-Montréal, qui a collaboré aux deux phases de la deuxième étape du projet soit la caractérisation des particules émises lors de l'administration de médicaments en aérosols par nébulisation, effectuée par l'Institut Robert Sauvé en santé et sécurité du travail (IRSST), et l'échantillonnage environnemental en milieu de soins pour adultes. Merci également à Jocelyn Vachon et à Josée Prud'homme, respectivement président sortant et directrice générale et secrétaire de l'OPIQ, pour leurs commentaires et l'aide qu'ils ont fournis pour la réalisation du sondage effectué auprès des responsables de services d'inhalothérapie du Québec. La collaboration étroite des chercheurs et professionnels de l'IRSST mérite d'être soulignée notamment celle de Geneviève Marchand, Yves Cloutier, Simon Aubin et Sébastien Gagné. Enfin, merci aux membres du Groupe scientifique maternité et travail (GSMT) de l'INSPQ, les docteur(e)s Stéphane Caron, Agathe Croteau et Mylène Trottier, pour leur soutien indéfectible tout au long de ce projet.

Financement

L'analyse des données d'échantillonnage environnemental a été rendue possible grâce au soutien financier de la Table de concertation nationale en santé au travail (TCNSAT).

AVANT-PROPOS

L'Institut national de santé publique du Québec est le centre d'expertise et de référence en matière de santé publique au Québec. Sa mission est de soutenir le ministre de la Santé et des Services sociaux dans sa mission de santé publique. L'Institut a également comme mission, dans la mesure déterminée par le mandat que lui confie le ministre, de soutenir Santé Québec, la Régie régionale de la santé et des services sociaux du Nunavik, le Conseil cri de la santé et des services sociaux de la Baie James et les établissements, dans l'exercice de leur mission de santé publique.

La collection *Recherche et développement* rassemble sous une même bannière une variété de productions scientifiques qui apportent de nouvelles connaissances techniques, méthodologiques ou autres d'intérêt large au corpus de savoirs scientifiques existants.

Ce rapport de recherche porte sur l'exposition des inhalothérapeutes enceintes au bromure d'ipratropium et au sulfate de salbutamol administrés en aérosols par nébulisation et a pour but d'estimer la dose de médicament qui se retrouve dans la circulation sanguine de la travailleuse enceinte.

Il a été élaboré à la demande de la Communauté médicale provinciale d'harmonisation du programme Pour une maternité sans danger (CMPH-PMSD), dans le cadre du partenariat CMPH-PMSD et INSPQ, et a bénéficié d'un financement de la Table de concertation nationale en santé au travail (TCNSAT).

Le document s'adresse aux médecins désignés du programme PMSD, aux équipes de santé au travail du Réseau de santé publique en santé au travail (RSPSAT) et aux inhalothérapeutes.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX	V
LISTE DES FIGURES	VI
LISTE DES SIGLES ET ACRONYMES	VII
FAITS SAILLANTS	1
SOMMAIRE	3
1 MISE EN CONTEXTE	7
2 ÉTAPES DE LA DÉMARCHÉ	8
2.1 Première étape : identification des médicaments à prioriser	8
2.2 Deuxième étape : caractérisation d'un poste de travail d'inhalothérapeute	8
2.3 Troisième étape : modélisation pharmacocinétique	10
3 MÉTHODOLOGIE	11
3.1 Évaluation de l'exposition de l'inhalothérapeute	11
3.1.1 Buts et objectifs	11
3.1.2 Identification d'un milieu de soins pour adultes	11
3.1.3 Description de tâche de l'inhalothérapeute	11
3.1.4 Médicament administré (TEVA-COMBO Sterinebs® ou Combivent® UDV)	12
3.1.5 Normes environnementales	13
3.2 Modélisation pharmacocinétique	18
3.2.1 Mise au point d'un modèle pharmacocinétique à base physiologique	18
3.2.2 Évaluation de la robustesse du modèle	21
3.2.3 Simulation du scénario de référence	22
4 RÉSULTATS	24
4.1 Évaluation de l'exposition de l'inhalothérapeute	24
4.1.1 Déroulement des traitements et des prélèvements	24
4.1.2 Résultats des analyses	28
4.2 Modélisation pharmacocinétique	34
4.2.1 Évaluation de la robustesse du modèle pharmacocinétique à base physiologique	34
5 DISCUSSION	41

6	CONCLUSION.....	45
7	RÉFÉRENCES.....	46
ANNEXE 1	RÉSULTATS DU SONDAGE AUPRÈS DES SERVICES D'INHALOTHÉRAPIE DES CENTRES HOSPITALIERS DU QUÉBEC	48
ANNEXE 2	FICHE DE DONNÉES DE SÉCURITÉ (FDS) COMBIVENT® RESPIMAT® SOLUTION POUR INHALATION (BROMURE D'IPRATROPIUM ET SULFATE DE SALBUTAMOL) BOEINGHER INGELGEIM.....	62
ANNEXE 3	CALCUL DES EQM (EXPOSITION QUOTIDIENNE MOYENNE)	80

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Valeurs limites internes pour le bromure d'ipratropium et le sulfate de salbutamol.....	14
Tableau 2	Scénarios modélisés d'exposition de l'inhalothérapeute enceinte au sulfate de salbutamol	23
Tableau 3	Déroulement des traitements au bromure d'ipratropium (BI) et au sulfate de salbutamol (SA)	24
Tableau 4	Paramètres et déroulement des prélèvements de bromure d'ipratropium (BI) et de sulfate de salbutamol (SA).....	26
Tableau 5	Concentrations de bromure d'ipratropium (BI) dans les prélèvements individuels et cumulatifs	28
Tableau 6	Concentrations de bromure d'ipratropium (BI) dans les prélèvements individuels en fonction du nombre de changements d'air à l'heure	29
Tableau 7	Concentrations de sulfate de salbutamol (SA) dans les prélèvements individuels et cumulatifs	30
Tableau 8	Concentrations de sulfate de salbutamol (SA) dans les prélèvements individuels en fonction de la ventilation.....	31
Tableau 9	Concentrations de bromure d'ipratropium (BI) et de sulfate de salbutamol (SA), valeurs de référence et type de ventilation.....	33
Tableau 10	Mesures de dose interne modélisées chez l'inhalothérapeute enceinte et son fœtus pour chaque scénario d'exposition au salbutamol dans le cadre de ses fonctions professionnelles	39
Tableau 11	Proportion des dépassements des valeurs de Cmax, QM et SSC du scénario de référence selon des simulations probabilistes de Monte-Carlo des trois mesures de dose interne chez la femme enceinte	40

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Représentation conceptuelle du modèle PBPK élaboré pour la présente étude	20
Figure 2	Simulations sur 12 heures de l'évolution de la concentration plasmatique de salbutamol « moyen » (courbe mauve) et du R-salbutamol, pharmacologiquement actif (courbe bleue), après l'inhalation par un adulte moyen d'une dose aérosolisée de 600 µg, suivant la séquence d'administration de Ward <i>et al.</i> (2000).....	35
Figure 3	Simulation hebdomadaire de l'évolution de la concentration plasmatique de salbutamol après l'inhalation d'une concentration aérienne équivalente à la VEMP-8 heures de 10 µg/m ³ de salbutamol racémique pour une exposition continue de 8 heures par jour, répétée 5 jours par semaine	37
Figure 4	Simulations de l'évolution de la concentration plasmatique de salbutamol durant 24 heures chez l'inhalothérapeute enceinte (profil bleu) et son foetus (profil mauve) pour le scénario d'exposition maximale (A, 20 épisodes d'exposition de 15 minutes répartis également au cours d'une journée de travail de 8 heures, à une concentration aérienne de 16,1 µg/m ³ de salbutamol) et minimale (B, 7 épisodes d'exposition de 15 minutes distribués aléatoirement sur une journée de travail de 8 heures, à une concentration aérienne de 4,33 µg/m ³ de salbutamol)	38

LISTE DES SIGLES ET ACRONYMES

ACGIH	American Conference of Governmental Industrial Hygienists
ASSTSAS	Association paritaire pour la santé et la sécurité du travail du secteur des affaires sociales
BI	Bromure d'ipratropium
BIEL	Boehringer Ingelheim Exposure Limit
BIPC	Boehringer Ingelheim Pregnancy Category
CAH	Changements d'air à l'heure
CAS	Chemical Abstracts Service
Centre IMAGE	Centre Info-Médicaments en Allaitement et Grossesse
CHU	Centre hospitalier universitaire
CIUSSS	Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux
Cmax	Concentration sanguine maximale
CMPH-PMSD	Communauté médicale provinciale d'harmonisation du programme Pour une maternité sans danger
COV	Composés organiques volatils
CSA	Association canadienne de normalisation
EQM	Exposition quotidienne moyenne
FDS	Fiches de données de sécurité
FIQ	Fédération interprofessionnelle de la santé du Québec
GTI	Groupe de travail en inhalothérapie de l'Institut national de santé publique du Québec
GSK	GlaxoSmithKline
HEPA	High-efficiency particulate air
HSCM	Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal
IC 95 %	Intervalle de confiance à 95 %
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
IRSST	Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail
MPOC	Maladie pulmonaire obstructive chronique
OHC	Occupational Health Category
OPIQ	Ordre professionnel des inhalothérapeutes du Québec

PBPK	Physiologically based pharmacokinetic
PMSD	Pour une maternité sans danger
PTFE	Polytétrafluoroéthylène
QM	Quantité métabolisée
RSPSAT	Réseau de santé publique en santé au travail
SA	Sulfate de salbutamol
SI	Soins intensifs
SIMDUT	Système d'information des matières dangereuses utilisées au travail
SSC	Surface sous la courbe
SST	Santé et sécurité du travail
TCNSAT	Table nationale de concertation en santé au travail
US	Unités de soins
VEA	Valeur d'exposition admissible
VECD	Valeur d'exposition de courte durée
VEMP	Valeur d'exposition moyenne pondérée
VMR	Valeur minimale rapportée

FAITS SAILLANTS

À la demande de la Communauté médicale provinciale d'harmonisation du programme Pour une maternité sans danger (CMPH-PMSD), le Groupe de travail en inhalothérapie (GTI) de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) a procédé à la caractérisation environnementale d'un poste de travail d'inhalothérapeute lors de l'administration de bromure d'ipratropium et de sulfate de salbutamol en aérosols par nébulisation. Cette caractérisation a été réalisée à l'aide d'échantillons de l'air ambiant dans lesquels les concentrations de particules et de médicaments ont été mesurées. Une modélisation pharmacocinétique a complété la caractérisation environnementale dans le but d'estimer la dose de médicament qui se retrouve dans la circulation sanguine de l'inhalothérapeute enceinte. En l'absence d'un modèle pour le bromure d'ipratropium, seul le sulfate de salbutamol a été modélisé.

Principaux résultats

- Les inhalothérapeutes sont exposé(e)s au bromure d'ipratropium et au sulfate de salbutamol lorsqu'ils ou elles administrent ces médicaments en aérosols par nébulisation. Les résultats de l'échantillonnage environnemental révèlent qu'à chaque prélèvement, les deux médicaments ont été détectés dans la zone respiratoire de l'inhalothérapeute.
- Le niveau d'exposition ponctuelle des inhalothérapeutes varie d'un traitement à l'autre. Il est influencé par l'état de santé respiratoire du patient, le système utilisé pour l'administration du médicament, le masque troué générant le plus de particules dans l'air ambiant, le système de ventilation en place et la survenue d'événements pendant le traitement.
- Le niveau d'exposition cumulative varie également, cette fois-ci en fonction des niveaux d'exposition ponctuelle et du nombre de traitements administrés pendant le quart de travail.
- Comme le bromure d'ipratropium et le sulfate de salbutamol ne sont pas des substances réglementées par le Règlement sur la santé et la sécurité du travail en vigueur au Québec, les valeurs de référence des fabricants pour les travailleurs et les travailleuses ont été utilisées à titre comparatif. Dans tous les cas, les concentrations mesurées et leurs paramètres statistiques étaient inférieurs aux valeurs de référence. Cependant, en l'absence d'informations fournies par les fabricants, une question demeure à savoir si ces valeurs de référence sont sécuritaires durant la grossesse.
- À la lumière des résultats de la modélisation pharmacocinétique du devenir du sulfate de salbutamol dans l'organisme de l'inhalothérapeute enceinte et de son fœtus, les probabilités de dépassement des niveaux présumés sans risque pour leur santé sont nettement plus élevées lors du pic saisonnier qui correspond à la saison grippale, durant laquelle un plus grand nombre de patients sont traités en inhalothérapie. Pour demeurer sous les valeurs de niveaux ci-haut mentionnés, la fréquence des traitements de sulfate de salbutamol en aérosols par nébulisation administrés par une inhalothérapeute enceinte ne devrait pas excéder cinq traitements par demi-journée, ou huit traitements par jour.

Limites

La démarche comporte des limites liées à l'échantillonnage environnemental des médicaments qui pour l'instant n'a été effectué qu'en milieu de soins pour adultes. Aucune mesure n'a été prise en milieu de soins pédiatriques. À ceci s'ajoutent les conditions environnementales particulières qui prévalaient au moment de l'échantillonnage fait en contexte pandémique, le petit nombre d'échantillons recueillis, le nombre maximal de traitements administrés pendant une journée d'échantillonnage qui n'a pas excédé six traitements et les limites inhérentes à la modélisation pharmacocinétique. Ces limites doivent être prises en compte lors de la généralisation des résultats à des contextes autres que ceux qui prévalaient au moment du projet.

Conclusion

Dans une optique de prévention, pour diminuer l'exposition des inhalothérapeutes enceintes, les milieux de soins pourront miser sur la présence d'un système de ventilation efficace dans les locaux où les traitements en aérosols par nébulisation sont administrés, sur un nombre de traitements maximal par quart de travail et sur l'emploi de filtres HEPA sur les embouts buccaux.

SOMMAIRE

CONTEXTE

À la demande de la Communauté médicale provinciale d'harmonisation du programme Pour une maternité sans danger (CMPH-PMSD), l'Institut national de santé publique du Québec a procédé à l'évaluation de l'exposition des inhalothérapeutes enceintes à des médicaments administrés en aérosolthérapie par nébulisation. Plus spécifiquement, la question posée par la CMPH-PMSD était la suivante : « *Quelle dose de médicament se retrouve dans la circulation sanguine de l'inhalothérapeute enceinte lorsqu'elle administre des médicaments en aérosolthérapie par nébulisation?* ».

MÉTHODOLOGIE

Pour répondre à la question qui lui était posée, l'INSPQ a mis sur pied le Groupe de travail en inhalothérapie (GTI)¹, un groupe multidisciplinaire et multiorganisationnel. Sur le plan opérationnel, le GTI a procédé en trois étapes.

La première étape a consisté à identifier les médicaments qui feraient l'objet d'une évaluation plus poussée. En collaboration avec l'Ordre professionnel des inhalothérapeutes du Québec (OPIQ), un sondage a été effectué auprès de 20 responsables de 23 services d'inhalothérapie. Le sondage avait pour but de documenter la journée type de l'inhalothérapeute qui administre le bromure d'ipratropium, le sulfate de salbutamol et la tobramycine en aérosolthérapie par nébulisation. Le taux de réponse a été estimé à 40 %. Au terme du sondage, deux médicaments ont été retenus pour les étapes ultérieures du projet : le bromure d'ipratropium et le sulfate de salbutamol notamment en raison de leur utilisation fréquente en milieu de soins.

Après avoir identifié les médicaments qui seraient évalués, la deuxième étape a été amorcée dans le but de procéder à la caractérisation environnementale d'un poste de travail d'inhalothérapeute. L'étape s'est déroulée en deux phases.

Dans un premier temps, l'expertise de l'Institut Robert Sauvé en santé et sécurité du travail (IRSST) a été mise à contribution afin de caractériser les particules émises dans le milieu ambiant lors de l'administration de substances en aérosols, de déterminer les facteurs favorisant la production d'aérosols et d'évaluer la granulométrie des particules. L'expertise faite en milieu de soins a révélé que les inhalothérapeutes étaient exposé(e)s à des particules dont la taille est inférieure à 1 µm et que des facteurs tels que le système utilisé pour l'administration des traitements (masque troué ou embout buccal muni d'un filtre HEPA) et le système de ventilation

¹ Composition du GTI : Lise Goulet, médecin-conseil, INSPQ, responsable du groupe de travail; Sylvie Bédard, conseillère en SST, ASSTSAS, Francine Codère, médecin responsable, CIUSSS Estrie; Marie Ducharme, médecin désignée, CIUSSS Gaspésie-Iles-de-la-Madeleine; Geneviève Fortin, pharmacienne, Centre IMAGE, CHU Sainte-Justine; Rahul Gaydhani, hygiéniste du travail, Direction de santé publique, CIUSSS Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal; Nicole Laberge, inhalothérapeute, représentante de l'OPIQ, adjointe à la direction des services multidisciplinaires, CHU Sainte-Justine; Sophie Therrien, conseillère en hygiène du travail, CIUSSS Nord-de-l'Île-de-Montréal et Mathieu Valcke, toxicologue, INSPQ.

en place devraient être pris en considération lors d'un échantillonnage environnemental. Dans un deuxième temps, la caractérisation d'un poste d'inhalothérapeute a donc été complétée par un échantillonnage environnemental en milieu de soins pour adultes.

Enfin, une modélisation pharmacocinétique à base physiologique (PBPK) a été utilisée dans le but d'estimer la dose interne de sulfate de salbutamol chez la travailleuse enceinte et son fœtus en prenant en compte les résultats du sondage, notamment en ce qui a trait à la fréquence d'utilisation des deux médicaments dans les milieux de soins, et les concentrations mesurées dans l'air ambiant lors de l'échantillonnage environnemental. À ce jour, le sulfate de salbutamol est le seul des deux médicaments testés pour lequel un tel modèle a été publié dans la littérature scientifique.

RÉSULTATS

Au terme de sept journées d'échantillonnage en milieu de soins pour adultes, 29 prélèvements ont été effectués dans l'air ambiant, 11 pour le bromure d'ipratropium et 18 pour le sulfate de salbutamol. L'existence d'un modèle pharmacocinétique pour le sulfate de salbutamol, publié en 2019, explique le plus grand nombre d'échantillons prélevés pour ce médicament.

Les résultats de l'échantillonnage révèlent qu'à chaque prélèvement, les deux médicaments ont été détectés dans la zone respiratoire de l'inhalothérapeute. Pour chaque médicament, une grande variabilité dans les concentrations mesurées est observée. Des facteurs tels que la ventilation et les événements survenus pendant le traitement peuvent expliquer en partie cette variabilité. En ce qui a trait à la ventilation, un constat se dégage. Alors que les concentrations moyennes de sulfate de salbutamol sont comparables en l'absence ou en présence d'un système de ventilation mécanique (6-7 CAH), la concentration de bromure d'ipratropium mesurée dans un local ventilé à 26 CAH ($0,85 \mu\text{g}/\text{m}^3$) se situe en deçà de la concentration moyenne des six prélèvements effectués dans des locaux ventilés à 6-7 CAH ($2,99 \mu\text{g}/\text{m}^3$) et de la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % autour de la moyenne ($1,92 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Il n'est donc pas exclu qu'un système de ventilation plus efficace puisse réduire le niveau d'exposition de l'inhalothérapeute. Enfin, pour ce qui est des événements survenus pendant le traitement, le fait de devoir replacer le masque (ex. patient agité) a été associé aux concentrations les plus élevées mesurées pour le bromure d'ipratropium et pour le sulfate de salbutamol.

Comme le bromure d'ipratropium et le sulfate de salbutamol ne sont pas des substances réglementées par le Règlement sur la santé et la sécurité du travail en vigueur au Québec, les valeurs de référence des fabricants (Boehringer Ingelheim, GSK et Pfizer) pour leurs travailleurs et travailleuses ont été utilisées à titre comparatif. Dans tous les cas, les concentrations mesurées et leurs paramètres statistiques, notamment la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % autour de la moyenne, étaient inférieurs aux valeurs de référence. Boehringer Ingelheim est le seul fabricant qui se prononce sur le caractère sécuritaire pour la grossesse des valeurs limites d'exposition-8 heures qu'il propose pour le bromure d'ipratropium et le sulfate de salbutamol. Cependant il n'a pas été possible de savoir sur quelles bases cette affirmation est fondée.

Les résultats de la modélisation pharmacocinétique du devenir du sulfate de salbutamol dans l'organisme de l'inhalothérapeute enceinte et de son fœtus, suggèrent que lors du pic saisonnier, en saison grippale, les probabilités de dépassement des niveaux présumés sans risque pour leur santé sont nettement plus élevées. Durant cette période, jusqu'à 20 traitements peuvent être administrés pendant un quart de travail. Pour demeurer sous les valeurs des niveaux ci-haut mentionnés, la fréquence des traitements de sulfate de salbutamol en aérosols par nébulisation administrés par une inhalothérapeute enceinte ne devrait pas excéder cinq traitements par demi-journée, ou huit traitements par jour.

La démarche entreprise a ses forces et ses limites. Ses principales forces résident en : 1) le choix des médicaments à échantillonner validé par sondage auprès d'inhalothérapeutes en pratique active dans des établissements de santé; 2) un échantillonnage fait en milieu de soins, dans un contexte thérapeutique réel; 3) une méthodologie rigoureuse validée par les experts de l'IRSST; 4) la quantification de l'exposition spécifique à deux médicaments, le bromure d'ipratropium et le sulfate de salbutamol, et le repérage de valeurs de référence et 5) le recours à un modèle pharmacocinétique ayant été validé.

La démarche comporte également des limites. Ainsi, pour l'instant, l'échantillonnage n'a été effectué qu'en milieu de soins pour adultes. Aucune mesure n'a été prise en milieu de soins pédiatriques. Autres limites : les conditions environnementales particulières qui prévalaient au moment de l'échantillonnage fait en contexte pandémique, le petit nombre d'échantillons recueillis et le nombre maximal de traitements administrés pendant une journée d'échantillonnage qui n'a pas excédé six traitements. Enfin, la modélisation pharmacocinétique comporte des incertitudes qui viendront nuancer l'interprétation de ses résultats.

CONCLUSION

L'échantillonnage environnemental et la modélisation pharmacocinétique ont apporté des éléments de réponse à la question posée par les médecins de la CMPH-PMSD : « *Quelle dose de médicament se retrouve dans la circulation sanguine de l'inhalothérapeute enceinte lorsqu'elle administre des médicaments en aérosolthérapie par nébulisation?* ». Les inhalothérapeutes sont exposé(e)s au bromure d'ipratropium et au sulfate de salbutamol lorsqu'ils ou elles administrent ces médicaments en aérosols par nébulisation. Leur niveau d'exposition varie d'un traitement à l'autre. Il est influencé par l'état de santé respiratoire du patient, le système utilisé pour l'administration du médicament, le masque troué générant le plus de particules dans l'air ambiant, le système de ventilation en place et la survenue d'événements pendant le traitement. Le niveau d'exposition cumulative, à la fin du quart de travail, varie également, cette fois-ci en fonction des niveaux d'exposition pour chaque traitement et du nombre de traitements administrés pendant le quart de travail.

Bien que les concentrations mesurées par échantillonnage et celles estimées par la modélisation dans certaines conditions d'exposition se situent en deçà des valeurs de référence proposées par les fabricants, une question demeure à savoir si les valeurs de référence sont sécuritaires pour la grossesse. Aussi, dans une optique de prévention, pour diminuer l'exposition des

inhalothérapeutes enceintes, les milieux de soins pourront miser sur la présence d'un système de ventilation efficace dans les locaux où les traitements en aérosols par nébulisation sont administrés, sur un nombre de traitements maximal par quart de travail et sur l'emploi de filtres HEPA sur les embouts buccaux.

La généralisation des résultats devra prendre en compte les conditions per pandémiques et expérimentales dans lesquelles l'échantillonnage s'est déroulé et les caractéristiques de la clientèle, une clientèle adulte, qui diffèrent de celles de la clientèle pédiatrique. Enfin, les résultats ne peuvent être extrapolés à l'administration d'autres médicaments que ceux qui ont été étudiés.

1 MISE EN CONTEXTE

À la demande de la Communauté médicale provinciale d'harmonisation du programme Pour une maternité sans danger (CMPH-PMSD), l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) a procédé à l'évaluation de l'exposition des inhalothérapeutes enceintes à des médicaments administrés en aérosolthérapie par nébulisation. Plus spécifiquement, la question posée par la CMPH-PMSD était la suivante : « *Quelle dose de médicament se retrouve dans la circulation sanguine de l'inhalothérapeute enceinte lorsqu'elle administre des médicaments en aérosolthérapie par nébulisation?* ».

Pour répondre à la question qui lui était posée, l'INSPQ a mis sur pied le Groupe de travail en inhalothérapie (GTI)², un groupe multidisciplinaire et multiorganisationnel. Sur le plan opérationnel, le GTI a procédé en trois étapes. La première étape a consisté à identifier les médicaments qui feraient l'objet d'une évaluation plus poussée, la deuxième, à caractériser un poste de travail d'inhalothérapeute lors de l'administration de bromure d'ipratropium et de sulfate de salbutamol et la troisième, à estimer à l'aide d'une modélisation pharmacocinétique les concentrations systémiques de sulfate de salbutamol chez une travailleuse enceinte. À ce jour, dans la littérature scientifique, seul le sulfate de salbutamol a fait l'objet d'une modélisation pharmacocinétique.

L'échantillonnage environnemental et la modélisation pharmacocinétique ont apporté des éléments de réponse à la question posée par les médecins de la CMPH-PMSD, éléments qui pourront être pris en compte dans les recommandations émises lors des demandes formulées par les inhalothérapeutes enceintes dans le cadre du programme *Pour une maternité sans danger*.

² Composition du GTI : Lise Goulet, médecin-conseil, INSPQ, responsable du groupe de travail; Sylvie Bédard, conseillère en SST, ASSTSAS; Francine Codère, médecin responsable, CIUSSS Estrie; Marie Ducharme, médecin désignée, CIUSSS Gaspésie-Iles-de-la-Madeleine; Geneviève Fortin, pharmacienne, Centre IMAGE, CHU Sainte-Justine; Rahul Gaydhani, hygiéniste du travail, Direction de santé publique, CIUSSS Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal; Nicole Laberge, inhalothérapeute, représentante de l'OPIQ, adjointe à la direction des services multidisciplinaires, CHU Sainte-Justine; Sophie Therrien, conseillère en hygiène du travail, CIUSSS Nord-de-l'Île-de-Montréal et Mathieu Valcke, toxicologue, INSPQ.

2 ÉTAPES DE LA DÉMARCHE

2.1 Première étape : identification des médicaments à prioriser

La première étape s'est déroulée en deux temps. Dans un premier temps, à partir de la liste des médicaments administrés par l'inhalothérapeute dans les établissements de santé du Québec (1), le GTI s'est doté de critères de priorisation qui ont pris en compte la fréquence et les conditions d'utilisation du médicament, sa demi-vie, la faisabilité de procéder à un dosage biologique et environnemental (méthodes et coûts des analyses) et l'existence d'une norme environnementale. Au terme de l'exercice, trois médicaments ont été retenus : Sulfate de Salbutamol (Ventolin®), Bromure d'ipratropium (Atrovent®) et Tobramycine (Nebcin®).

Dans un deuxième temps, un sondage a été effectué auprès de 50 responsables de services d'inhalothérapie dans les établissements de santé du Québec (annexe 1). Le sondage avait comme objectifs de documenter : 1. les pratiques de réaffectation des inhalothérapeutes enceintes exposées aux aérosols et 2. la journée type de l'inhalothérapeute qui administre le bromure d'ipratropium, le sulfate de salbutamol et la tobramycine en aérosolthérapie par nébulisation. Bien que ne faisant pas partie de son mandat, le GTI a voulu connaître également les pratiques de réaffectation d'une inhalothérapeute enceinte exposée à des gaz anesthésiants.

Vingt responsables de 23 services d'inhalothérapie distribués dans huit régions sociosanitaires ont répondu au sondage (taux de réponse : 40 %). Au moment de l'enquête, en 2019, ces huit régions employaient 72,5 % des inhalothérapeutes membres de l'OPIQ³. Dix des 23 services (43,5 %) se retrouvaient dans la région de Montréal, région employant 33,4 % des membres de l'ordre. Les résultats de l'enquête sont venus confirmer l'indication de prioriser l'évaluation de l'exposition au bromure d'ipratropium et au sulfate de salbutamol qui sont utilisés beaucoup plus fréquemment dans les milieux de soins que la tobramycine et pour lesquels il existe des valeurs de référence environnementales. De plus, comme nous le verrons plus loin, l'enquête a fourni des informations fort utiles pour la modélisation pharmacocinétique.

2.2 Deuxième étape : caractérisation d'un poste de travail d'inhalothérapeute

Après avoir identifié les médicaments qui feraient l'objet d'une évaluation plus poussée, la deuxième étape a été amorcée dans le but de caractériser un poste de travail d'inhalothérapeute, en milieu de soins. L'étape s'est déroulée en deux phases.

Phase 1 : expertise de l'IRSST

Une demande d'expertise a été acheminée à l'Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST) dans le but de caractériser les particules émises dans le milieu ambiant lors de l'administration de substances (médicaments ou produits) par les inhalothérapeutes, de

³ https://www.opiq.qc.ca/wp-content/uploads/2020/11/opiq_e-rapport2020_VF_Site.pdf

déterminer les facteurs favorisant la production d'aérosols et d'évaluer la granulométrie des particules émises. Quatre substances ont été étudiées : le sulfate de salbutamol, le bromure d'ipratropium, l'épinéphrine et la métacholine. L'expertise a été réalisée en milieu de soins pour adultes et en milieu de soins pédiatriques.

Le rapport d'expertise a révélé que le système utilisé lors des traitements d'aérosolthérapie par nébulisation a une influence significative tant sur la concentration des particules émises dans l'air ambiant que sur leur dimension. Deux systèmes d'administration des médicaments/produits ont été évalués, le masque troué et l'embout buccal muni d'un filtre HEPA. Quel que soit le système, le mode⁴ de la dimension des particules émises est inférieur à 1 µm. L'embout buccal produit des particules de plus petites dimensions. Toutefois, la différence entre les médianes des particules émises par les deux systèmes ne dépasse pas 0,15 µm. L'administration avec le masque troué est celle qui génère les concentrations de particules les plus élevées et par conséquent une exposition potentielle plus grande pour l'inhalothérapeute. De plus, des particules ayant un diamètre aussi petit ont la capacité de se déplacer sur de longues distances et donc de se disperser dans les locaux adjacents.

Autre constat tiré du rapport d'expertise de l'IRSST : les concentrations de particules les plus élevées ont été observées dans les locaux non ventilés mécaniquement. Ceci démontre qu'une bonne connaissance de la ventilation et des écoulements d'air est nécessaire à une approche préventive de l'exposition des travailleurs et travailleuses, dans ce cas-ci, des inhalothérapeutes. Enfin, l'étude faite par l'IRSST a montré que le nombre de particules émises ne variait pas d'un usager à l'autre, adulte ou enfant, pas plus qu'il ne variait selon les substances administrées ou leurs concentrations. Fait important à noter, l'analyse effectuée par l'IRSST nous a renseigné sur les caractéristiques des particules et leur concentration dans l'air ambiant (nombre de particules/cm³) et non sur la concentration environnementale spécifique à chaque substance (µg/m³).

L'expertise faite en situation réelle (milieu de soins) est donc venue préciser les facteurs à prendre en considération lors de l'échantillonnage environnemental, soit le système utilisé pour l'administration des traitements (masque troué ou embout buccal muni d'un filtre HEPA) et le système de ventilation en place (2).

Phase 2 : évaluation de l'exposition de l'inhalothérapeute

Toujours en collaboration avec l'IRSST, la phase 2 de la caractérisation d'un poste de travail d'inhalothérapeute, c'est-à-dire l'évaluation de l'exposition de l'inhalothérapeute au bromure d'ipratropium et au sulfate de salbutamol a été réalisée en milieu de soins pour adultes.

⁴ Le mode est la valeur la plus souvent observée dans un ensemble de données. Il est une mesure de tendance centrale, tout comme la moyenne et la médiane.

2.3 Troisième étape : modélisation pharmacocinétique

La troisième étape de la démarche a consisté en une modélisation pharmacocinétique à base physiologique (PBPK : *physiologically based pharmacokinetic*) du sulfate de salbutamol chez les inhalothérapeutes enceintes exposées dans le cadre de leurs fonctions. À ce jour, le sulfate de salbutamol est le seul des deux médicaments étudiés pour lequel un tel modèle a été publié dans la littérature scientifique. L'objectif de la modélisation était d'estimer la dose interne de sulfate de salbutamol chez la travailleuse enceinte et son fœtus en utilisant les résultats du sondage et les concentrations mesurées dans l'air ambiant lors de l'échantillonnage environnemental.

3 MÉTHODOLOGIE

3.1 Évaluation de l'exposition de l'inhalothérapeute

3.1.1 Buts et objectifs

Dans le but de caractériser un poste de travail d'inhalothérapeute lors de l'administration de bromure d'ipratropium (BI) et de sulfate de salbutamol (SA) en aérosolthérapie par nébulisation, l'évaluation de l'exposition a poursuivi deux objectifs :

- Mesurer la concentration de bromure d'ipratropium (BI) et de sulfate de salbutamol (SA) dans la zone respiratoire de l'inhalothérapeute lors d'un traitement d'aérosolthérapie par nébulisation.
- Estimer, chez l'inhalothérapeute, l'exposition quotidienne moyenne (EQM) à ces deux médicaments.

3.1.2 Identification d'un milieu de soins pour adultes

Au Québec, l'aérosolthérapie par nébulisation doit être amorcée et administrée sous surveillance médicale dans un établissement hospitalier selon les indications et procédures du laboratoire de physiologie respiratoire.

L'évaluation en milieu de soins pour adultes a été effectuée grâce à l'étroite collaboration des inhalothérapeutes du service des activités respiratoires de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal (HSCM) du Centre intégré universitaire du Nord-de-l'Île de Montréal, et du personnel du service d'entretien et d'exploitation des immeubles du même établissement. La collaboration avec les équipes de l'HSCM avait été établie dès la phase 1 de la deuxième étape de la démarche, l'expertise de l'IRSST.

3.1.3 Description de tâche de l'inhalothérapeute

En lien avec les conclusions du rapport d'expertise de l'IRSST, l'emploi du masque troué, système qui génère les concentrations de particules les plus élevées (« worst case scenario »), a été retenu pour les fins de l'évaluation.

Un traitement d'aérosolthérapie par nébulisation est administré à l'aide d'un nébuliseur muni d'un récipient qui transforme la suspension liquide du médicament en aérosol (photo 1). Le nébuliseur est relié à de l'oxygène, à une extrémité, et à l'autre extrémité, à un masque troué qui est appliqué sur le visage de l'utilisateur qui reçoit ainsi le médicament en inhalation (photo 2).



Photo 1 : nébuliseur et masque troué.
Source : IRSST, 2018.



Photo 2 : aérosolthérapie par nébulisation.
Source : FIQ, Spécial inhalothérapeute, 2018.

Selon les règles de bonnes pratiques, un traitement d'aérosolthérapie par nébulisation avec masque troué s'effectue de la façon suivante. L'inhalothérapeute déverse le contenu de la fiole de médicament dans le nébuliseur, positionne le masque sur le visage de l'utilisateur puis actionne l'apport en oxygène (débit de 7 l/min). Pendant le traitement, l'inhalothérapeute peut rester tout près de l'utilisateur pour aider à maintenir la pièce faciale en place (ex. usager agité), ou s'éloigner pour accomplir d'autres tâches si son aide n'est pas requise. La durée d'une nébulisation est d'environ dix minutes. Si l'on ajoute le temps nécessaire à la préparation du matériel et à sa disposition, à la fin du traitement, la tâche prend en moyenne une quinzaine de minutes.

3.1.4 Médicament administré (TEVA-COMBO Sterinebs® ou Combivent® UDV)

Type de molécules

La solution pour inhalation TEVA-COMBO Sterinebs® ou Combivent® UDV est une formulation pharmaceutique combinée⁵. Elle se présente dans une fiole en plastique qui renferme 0,50 mg de bromure d'ipratropium (sous forme monohydratée) et 2,5 mg de sulfate de salbutamol, dans une solution isotonique de 2,5 ml, sans agent de conservation.

⁵ Monographies des produits : TEVA-COMBO Sterinebs®, 2016 https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00033894.PDF
Combivent® UDV, 2015 https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00032888.PDF

Indications thérapeutiques

Chez l'adulte, le TEVA-COMBO Sterinebs® ou le Combivent® UDV est indiqué pour le traitement du bronchospasme chez les personnes atteintes de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) et chez les asthmatiques nécessitant le bromure d'ipratropium et le sulfate de salbutamol comme traitement régulier. L'indication de procéder à un traitement en aérosols par nébulisation dépendra de l'évaluation faite par l'inhalothérapeute en ce qui a trait au degré d'autonomie du patient déterminé par son état psychomoteur (ex. : agité, comateux, motricité inadéquate) et sa compréhension du déroulement du traitement, de même qu'à des paramètres cliniques tels que le degré d'hypoxie, la fréquence respiratoire et la sévérité de la dyspnée.

3.1.5 Normes environnementales

Au Québec, le Règlement sur la santé et la sécurité du travail (3) ne stipule pas de valeur d'exposition admissible (VEA) pour le bromure d'ipratropium et le sulfate de salbutamol. Il en va de même pour le Centre canadien d'hygiène et de sécurité au travail (4) et le Code canadien du travail (5) qui réfèrent aux valeurs de l'American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH).

En l'absence de valeurs réglementaires, les valeurs limites internes qu'utilisent les fabricants du médicament peuvent servir de guide. Des fiches de données de sécurité (FDS) ont retenu notre attention. Elles sont de provenance européenne, là où les médicaments sont inclus dans le Système de Gestion Harmonisée contrairement au Canada où ils sont partiellement exclus du SIMDUT (Système d'information des matières dangereuses utilisées au travail) (6). En effet, dans le SIMDUT, seule la matière première utilisée pour fabriquer un médicament est couverte par la réglementation.

Le tableau 1 présente les valeurs limites d'exposition proposées par les fabricants du bromure d'ipratropium, Boehringer-Ingelheim, GSK (GlaxoSmithKline) et Pfizer, et du sulfate de salbutamol, Boehringer-Ingelheim et GSK (GlaxoSmithKline). Seul Boehringer-Ingelheim propose, pour les deux médicaments, des valeurs de référence pour une exposition d'une durée de 15 minutes, 60 minutes et 8 heures. La valeur d'exposition moyenne pondérée (VEMP) du bromure d'ipratropium est trois fois plus élevée pour Boehringer-Ingelheim ($3 \mu\text{g}/\text{m}^3$) que pour Pfizer ($1 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Enfin, les fiches de données de sécurité (FDS) publiées par Boehringer-Ingelheim pour le marché européen (EU) indiquent que, pour le bromure d'ipratropium et le sulfate de salbutamol, il ne devrait pas y avoir de risque pour l'enfant à naître si la VEMP (BIEL⁶) n'est pas dépassée. Cependant la compagnie ne mentionne pas dans ses FDS quels effets sur la santé foëto-maternelle ont été étudiés ni comment elle en est venue à une telle conclusion.

⁶ BIEL : Boehringer Ingelheim Exposure Limit (internal value). Valeur d'exposition moyenne pondérée (VEMP 8 heures) pour les travailleurs et travailleuses de l'entreprise.

Tableau 1 Valeurs limites internes pour le bromure d'ipratropium et le sulfate de salbutamol

Substance	Numéro CAS	Valeurs limites		Source ^a
Bromure d'ipratropium	22254-24-6 66985-17-9 (sous forme monohydratée)	BIEL (VEMP 8 heures)	3 µg/m ³	Boehringer Ingelheim 2019-10-28
		BIPC (catégorie de risque pour la grossesse)	1b	
		VECD (15 minutes)	12 µg/m ³	
		VECD (60 minutes)	6 µg/m ³	
		VEMP (8 heures)	2 µg/m ³	GSK 2014-04-01
		VEMP (8 heures)	1 µg/m ³	Pfizer 2012-04-10
Sulfate de salbutamol	18559-94-9 51022-70-9 (sous forme de sulfate)	BIEL (VEMP 8 heures)	10 µg/m ³	Boehringer Ingelheim 2019-10-28
		BIPC (catégorie de risque pour la grossesse)	1b	
		VECD (15 minutes, 2 fois)	40 µg/m ³	
		VECD (60 minutes, 1 fois)	20 µg/m ³	
		VEMP (8 heures); OHC : 4	10 µg/m ³	GSK, 2014-01-20

Numéro CAS : numéro unique de la substance chimique attribué par le CAS (Chemical Abstracts Service).

^a Fiche de données de sécurité (FDS) :

Boehringer Ingelheim : Combivent® Respimat® (bromure d'ipratropium et sulfate de salbutamol) (annexe 2).

GSK (GlaxoSmithKline) : Respontin nebulés® (bromure d'ipratropium)

<https://www.msdsdigital.com/system/files/GSKSDS002630.pdf>; Ventolin® (sulfate de salbutamol)

<https://lkstevens-wa.safeschoolssds.com/document/repo/0474246b-2aaf-4d89-8971-fcda2a279460>

Pfizer : Ipravent® (bromure d'ipratropium)

https://cdn.pfizer.com/pfizercom/products/material_safety_data/PZ00696.pdf

BIEL : Boehringer Ingelheim Exposure Limit (*internal value*). Valeur limite d'exposition (8 heures) pour les travailleurs et travailleuses de l'entreprise.

BIPC : Boehringer Ingelheim Pregnancy Category. Catégorie pour la grossesse : Boehringer Ingelheim inscrit cette valeur limite d'exposition (BIEL) dans la catégorie 1b pour la grossesse et indique « qu'aucun risque ou danger pour l'enfant à naître n'est attendu lorsque l'exposition ne dépasse par la BIEL. Il y a évidence chez les animaux et/ou les humains que cette matière a le potentiel de causer un dommage à l'enfant à naître si les niveaux d'exposition dépassent la valeur de la BIEL. ».

VEMP : valeur d'exposition moyenne pondérée.

VECD : valeur d'exposition de courte durée.

OHC : Occupational Health Category. *Occupational Health Categorization Systems for Active Pharmaceutical Ingredients*. « Dans tous les systèmes de catégorisation OHC couramment utilisés, la catégorie 1 représente les composés les moins dangereux, tandis que les composés de catégorie 4 ou 5 (selon le schéma propre à l'entreprise) sont considérés comme très puissants et ont les niveaux d'exposition professionnelle acceptables les plus faibles et exigent les niveaux les plus élevés d'équipement technique, administratif et de protection individuelle ». Stratégie d'échantillonnage <https://affygility.com/potent-compound-corner/2019/12/02/occupational-health-categorization-vs-ghs-health-hazard-categories.html>

Préparation de l'échantillonnage

Dans le but d'assurer un contrôle qualité de la stratégie d'échantillonnage établie par le sous-groupe de travail-hygiène du GTI⁷, l'expertise des professionnels des laboratoires de l'IRSST et du Bureau Veritas (Lake Zurich, Illinois)⁸ a été mise à contribution. ClicLab©, l'application informatisée de l'IRSST, a assuré la gestion des échantillons. Avant l'échantillonnage, l'application a permis de commander les cassettes auprès du laboratoire Bureau Veritas, par l'entremise de l'IRSST.

Conformément aux méthodes prescrites par Bureau Veritas⁹, l'échantillonnage devait se faire par prélèvement actif d'au minimum 30 litres d'air à un débit recommandé de 2 l/min sur un filtre de polytétrafluoroéthylène (PTFE). Le matériel pour effectuer les prélèvements consistait en cassettes munies de filtres PTFE d'un diamètre de 25 mm et d'une porosité de 1 micron. Puisque le filtre PTFE comporte un enchevêtrement de fibres formant des canaux non linéaires pour le passage de l'air, même les particules plus petites seront captées par l'impaction ou l'interception. La même cassette convient à l'un ou l'autre des deux médicaments. Des pompes SKC AirChek Touch modèle 220-5000TC et un débitmètre de type Defender 510-M ont également été utilisés.

En lien avec les constats du rapport d'expertise de l'IRSST, une attention particulière a été portée au type de ventilation présent dans la pièce où le traitement en aérosolthérapie par nébulisation était administré. En collaboration avec le service de l'entretien et de l'exploitation des immeubles de l'HSCM, une caractérisation sommaire des paramètres des systèmes de ventilation en place a été réalisée.

L'échantillonnage a consisté en une prise de mesures individuelles (traitement d'une durée d'environ 15 minutes) et de mesures cumulatives (durée de l'ensemble des traitements administrés à différents moments pendant le quart de travail) dans les chambres où les traitements ont été administrés. Trois types de chambres ayant des systèmes de ventilation mécanique différents ont été ciblés soit des chambres avec systèmes de ventilation à pression négative avec un taux élevé de changements d'air à l'heure (CAH), des chambres avec systèmes de ventilation répondant aux critères de la norme CSA¹⁰ (norme de l'Association canadienne de normalisation) (7) et des chambres sans système de ventilation.

⁷ Composition du sous-groupe de travail-hygiène du GTI : Sylvie Bédard, conseillère en SST, ASSTSAS, Rahul Gaydhani, hygiéniste du travail, Direction de santé publique, CIUSSS Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal et Sophie Therrien, conseillère en hygiène du travail, CIUSSS Nord-de-l'Île-de-Montréal. Sous la coordination de Lise Goulet, médecin-conseil, INSPQ, responsable du GTI.

⁸ Bureau Veritas est le laboratoire qui a effectué l'analyse des échantillons en partenariat avec l'équipe de l'IRSST.

⁹ Bureau Veritas Laboratories; Méthodes 3M Method P3. LM64 (bromure d'ipratropium) et NAT 2003-05775 (in-house) (salbutamol); juillet 2021.

¹⁰ La norme canadienne CSA Z 317.2 « Systèmes de chauffage, de ventilation et de conditionnement d'air (CVCA) dans les établissements de soins de santé : exigences particulières » fixe à 6 le nombre minimal de renouvellements d'air frais à l'heure et à 20 le nombre de renouvellements d'air total à l'heure dans les salles d'opération

<https://www.cchst.ca/oshanswers/prevention/ventilation/units.html?=&wbdisable=true#:~:text=La%20norme%20canadienne%20CSA%20Z,heure%20dans%20les%20salles%20d>

Outils d'observation

Plusieurs outils ont été développés, notamment une grille de collecte de données pour faciliter la prise de notes de l'inhalothérapeute lors des traitements. La grille contient des paramètres tels que la localisation du patient, une brève évaluation de son autonomie, la durée du traitement et le cas échéant, la survenue d'un incident technique pendant le traitement.

Échantillonnage

L'échantillonnage a eu lieu en deux temps, à l'été 2021 (échantillonnage de sulfate de salbutamol (SA) et de bromure d'ipratropium (BI) dans des locaux avec ventilation mécanique) puis au printemps 2022 (échantillonnage de sulfate de salbutamol (SA) seulement, dans des locaux sans ventilation mécanique), dans un contexte où des mesures particulières étaient en vigueur en raison de la pandémie de COVID-19. Chaque nébulisation a donc été administrée dans une chambre avec un seul patient et la porte de la chambre a été maintenue fermée pendant toute la durée du traitement. L'inhalothérapeute a eu comme consigne de demeurer à proximité du patient du début à la fin du traitement, à environ un mètre et demi.

En raison de la pandémie et des mesures préventives en place, les intervenants en hygiène du travail n'ont pas pu suivre l'inhalothérapeute qui a accepté de noter les événements pouvant être d'intérêt pour l'interprétation des résultats.

La séquence des prélèvements a été adaptée à l'horaire établi en fonction des ordonnances médicales. Les prélèvements ont été planifiés sur sept quarts de travail de jour, avec l'aide de l'inhalothérapeute participant. Les quarts de travail étaient d'une durée de huit heures incluant une pause d'une heure pour le dîner.

Pour chaque journée d'échantillonnage, selon les médicaments échantillonnés, des témoins ont été utilisés pour le BI et le SA. Les témoins ont été pris dans le même lot que les échantillons. Ils ont subi les mêmes manipulations que les échantillons (ouverture, scellage et transport) mais n'ont pas servi à échantillonner. L'échantillon témoin sert à vérifier les possibilités de contamination durant l'ensemble du processus d'échantillonnage et d'analyse.

Sur le terrain, l'inhalothérapeute a porté en tout temps deux filtres en poste personnel, localisés dans la zone respiratoire, à moins de 30 cm du nez. La présence concomitante de BI et de SA n'engendre pas d'interférence au niveau de l'analyse d'une substance ou de l'autre. Cependant comme l'analyse simultanée des deux substances sur le même filtre n'est pas possible, les deux substances ont dû être échantillonnées sur des filtres distincts (information fournie par Bureau Veritas). Cette disposition en train-double consistait donc en deux filtres, chacun lié à une pompe personnelle portée par l'inhalothérapeute et paramétrée pour aspirer l'air à un débit de 2 l/min et étalonnée à l'aide du débitmètre au début du quart de travail. Les débits ont été vérifiés au dîner et à la fin du quart de travail. Aucun prélèvement ne durait moins de 15 minutes.

La disposition en train-double a permis, pour certaines périodes du quart de travail de l'inhalothérapeute, de procéder à :

- Des prélèvements simultanés pour chacune des deux substances (prélèvements cumulatifs de durée identique).
- Des prélèvements simultanés pour une seule substance (prélèvements individuels et cumulatifs, de durée différente).

Analyse des échantillons

Les paramètres d'échantillonnage suivants ont été transmis à l'IRSST via ClicLab© : numéro d'identification du filtre, analyte (substance analysée), date d'échantillonnage, débit et durée du prélèvement, et température ambiante.

L'analyse de laboratoire a été réalisée par chromatographie en phase liquide avec spectrométrie de masse en tandem (LC-MS : Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry). La valeur minimale rapportée (VMR) du bromure d'ipratropium est de 0,6 nanogramme et celle du sulfate de salbutamol est de 3 nanogrammes. Les résultats des analyses ont été déposés par l'IRSST dans ClicLab©.

Analyse statistique des données

Pour chaque prélèvement, les données suivantes ont été recueillies : la durée en minutes (min), le volume en litres (L) et la masse rapportée en nanogrammes (ng). Ces données ont permis de calculer la concentration (masse/volume) exprimée en microgrammes par mètre cube ($\mu\text{g}/\text{m}^3$).

Des mesures de tendance centrale ont été calculées pour chaque médicament (concentration médiane, moyenne et écart-type) de même qu'un intervalle de confiance à 95 % autour de la moyenne. La comparaison des moyennes a été effectuée à l'aide du test t de Student (bilatéral), au seuil de signification statistique de 0,05.

L'exposition quotidienne moyenne (EQM) pour une période de 8 heures de travail a été estimée à partir des concentrations mesurées pour chacun des deux types de prélèvements, cumulatifs et individuels. Lorsque dans la même journée d'échantillonnage, des prélèvements cumulatifs et individuels ont été effectués pour un même médicament, deux EQM ont été calculées. L'EQM calculée à partir du résultat du prélèvement cumulatif permet d'apprécier l'influence collective de tous les traitements sur l'exposition de l'inhalothérapeute, alors que l'EQM calculée à partir des résultats des prélèvements individuels permet de prendre en compte la contribution de chaque traitement individuel à l'exposition globale de l'inhalothérapeute. L'EQM ayant la valeur la plus élevée a alors été comparée aux valeurs limites de référence. Le calcul des EQM est détaillé à l'annexe 3.

Caractéristiques des systèmes de ventilation

Les caractéristiques des systèmes de ventilation ont été validées avec l'équipe du service de l'entretien et de l'exploitation des immeubles de la direction des services techniques de l'HSCM. Pour chaque local dans lequel l'échantillonnage a été effectué, des informations relatives au taux de changements d'air à l'heure et à la présence ou non d'un système de ventilation à pression négative ont ainsi été obtenues.

3.2 Modélisation pharmacocinétique

L'approche suivie afin de répondre à la question de départ a consisté à comparer la concentration sanguine potentiellement atteinte en situation de travail des inhalothérapeutes enceintes avec les concentrations sanguines attendues chez un adulte « moyen » c'est-à-dire un adulte qui présente des caractéristiques moyennes entre celles de l'homme et celles de la femme adulte, et qui est exposé selon les conditions que sous-tend la VEMP-8 heures ($10 \mu\text{g}/\text{m}^3$) prescrite pour le sulfate de salbutamol par Boehringer Ingelheim. Cette approche s'est déroulée en cinq étapes soit 1) la mise au point d'un modèle pharmacocinétique à base physiologique (PBPK) simple, adéquat pour l'objectif visé; 2) l'évaluation de la robustesse du modèle mis au point; 3) la modélisation du scénario de référence d'exposition à la VEMP-8 heures du sulfate de salbutamol; 4) l'ajustement du modèle aux spécificités physiologiques de la femme enceinte et 5) la simulation avec le modèle de mesures de doses internes de sulfate de salbutamol résultant de divers scénarios d'exposition chez l'inhalothérapeute enceinte. La comparaison de ces mesures avec les doses internes simulées pour le scénario de référence a finalement été faite afin de porter un jugement sur le risque pour l'inhalothérapeute enceinte exposée au sulfate de salbutamol dans le cadre de ses fonctions professionnelles.

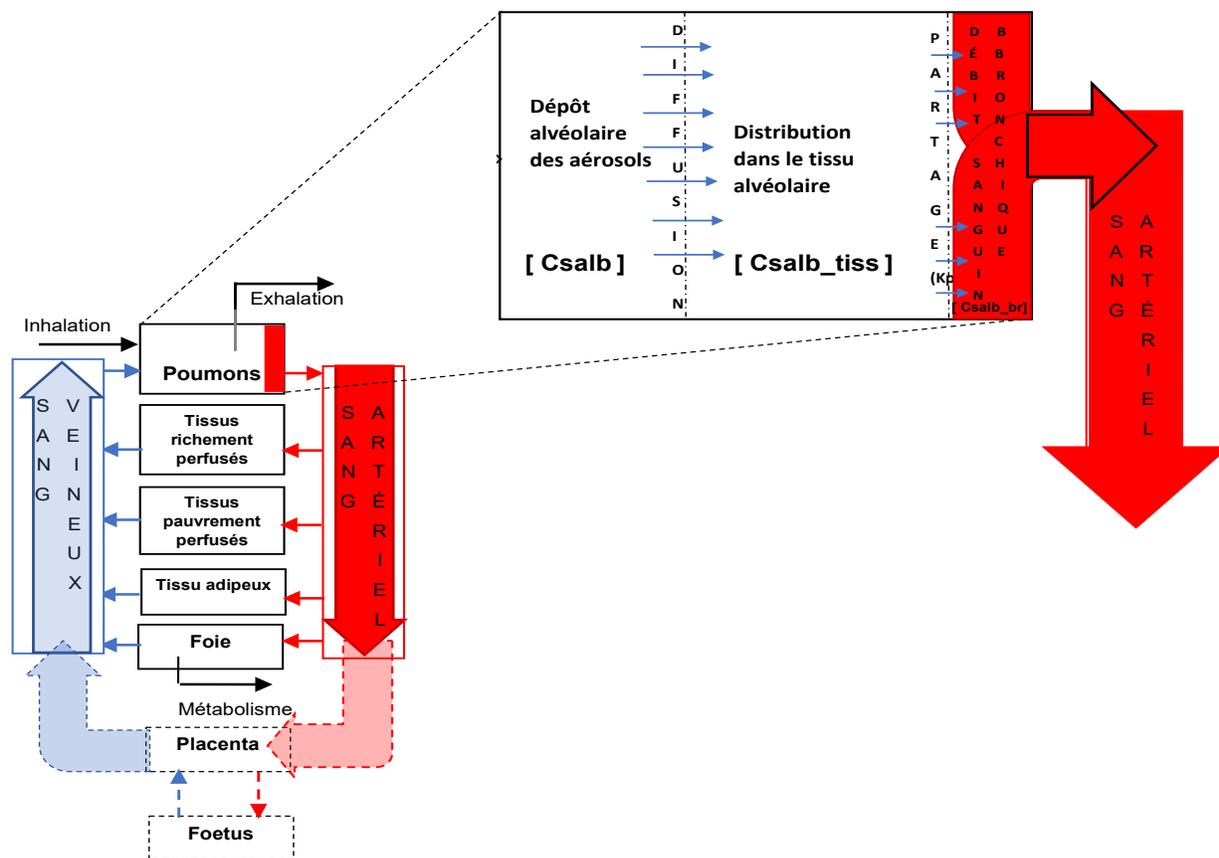
3.2.1 Mise au point d'un modèle pharmacocinétique à base physiologique

Un modèle PBPK consiste en une conceptualisation mathématique de différents compartiments de l'organisme pertinents à la représentation de l'évolution d'un xénobiotique (contaminant chimique ou médicament) s'y retrouvant, reliés entre eux par la circulation sanguine. Les portes d'entrée (inhalation, ingestion, contact cutané, intraveineuse, intrapéritonéale) du xénobiotique sont également représentées, tout comme les voies d'élimination (métabolisme hépatique, clairance urinaire, pulmonaire, fécale, etc.). Des équations mathématiques représentant les volumes et débits sanguins des différents compartiments ainsi que les paramètres de clairance sont inclus. Un modèle PBPK permet de simuler en continu la cinétique dans le temps du xénobiotique (ou de ses métabolites) depuis son absorption jusqu'à son élimination, en passant par sa distribution dans les tissus et son métabolisme. Il inclut également l'organe cible de l'action du xénobiotique, afin d'alimenter l'évaluation de l'effet physiologique attendu à condition d'exposition donnée (8).

Le modèle PBPK publié par Boger et Fridén en 2019 pour le sulfate de salbutamol a été adapté pour les fins de la présente modélisation (9). En effet, ce modèle codé avec le logiciel MatLab™ a initialement été développé à des fins d'optimisation du traitement pharmacologique au salbutamol chez des patients souffrant d'asthme. À ce titre, il comprend un niveau de détails très élevé quant à la représentation des multiples générations de l'arbre trachéobronchique afin d'y simuler la cinétique des aérosols de salbutamol au sein même des diverses sections du tissu pulmonaire. Puisque l'objectif du présent travail ne visait qu'à simuler des concentrations sanguines de salbutamol pour divers scénarios d'exposition, indépendamment de sa répartition dans les tissus pulmonaires, un tel niveau de détails n'était pas nécessaire. Qui plus est, sa codification en MatLab™ requiert une maîtrise élevée des spécificités de ce logiciel. Par conséquent, le modèle publié a été transcrit en Microsoft Excel™, beaucoup plus convivial, et simplifié au niveau du compartiment pulmonaire.

Pour ce faire, la structure du modèle PBPK de Valcke et Krishnan (2011) construit en Microsoft Excel™ pour représenter la cinétique de composés organiques volatils chez des individus adultes « moyens » et des femmes enceintes (et leurs fœtus) a été utilisée au départ (10). Plus précisément, les équations utilisées dans Valcke et Krishnan (2011) pour calculer – à âge, poids corporel et taille donnés – les débits sanguins et volumes associés à chaque compartiment physiologique du modèle ont été reprises. Pour la portion du modèle spécifique à la grossesse, les valeurs des paramètres caractérisant les échanges sanguins entre le placenta et le fœtus et le débit sanguin placentaire ont toutefois été modifiées pour des paramètres plus récents (11,12). Par ailleurs, ce sont les valeurs propres au salbutamol (Boger et Fridén 2019) qui ont été incorporées en ce qui a trait aux paramètres biochimiques du modèle, soit les coefficients de partage et la clairance métabolique, en lieu et place des valeurs des composés organiques volatils (COV) initiaux. Toutefois, plutôt que de simplement simuler le passage des COV dans la circulation sanguine pulmonaire sur la base d'un équilibre dicté par les coefficients de partage sang : air, il a été nécessaire de modifier légèrement la structure du modèle initial de manière à représenter, au moyen d'équations différentielles, la progression des aérosols au cours de leur circulation dans l'arbre respiratoire avant leur dépôt sur les surfaces des alvéoles pulmonaires, puis leur incorporation dans la circulation sanguine bronchique (figure 1).

Figure 1 Représentation conceptuelle du modèle PBPK élaboré pour la présente étude



La structure de base du modèle de Valcke et Krishnan (2011) représentant l'inhalation chez l'adulte « moyen » (homme ou femme) de composés organiques volatils sous forme gazeuse (en bas à gauche) a été utilisée; les compartiments en pointillés illustrent les structures nécessaires à la représentation de la grossesse. Afin de tenir compte du comportement particulier de la forme aérosolisée du sulfate de salbutamol inhalé, les spécificités illustrées dans l'agrandissement ont été ajoutées, permettant de calculer la concentration de salbutamol dans l'espace alvéolaire ([Csalb]), dans le tissu alvéolaire ([Csalb_tiss]) et dans le sang bronchique ([Csalb_br]).

Ainsi, la variation de la quantité de salbutamol se trouvant dans l'espace alvéolaire par unité de temps donné t ($\Delta Q_{salb}/dt$) se calcule tel que :

$$\frac{\Delta Q_{salb}}{dt} = (Q_p \times C_{inh,t} \times F_{inh}) - \sum_{24}^1 (A \times P) \times C_{salb,t-1} \quad \text{Équation 1}$$

... où la quantité de salbutamol entrant dans le compartiment au temps t correspond au produit du débit de ventilation alvéolaire (Q_p), de la concentration de salbutamol dans l'air au temps t ($C_{inh,t}$) et de la biodisponibilité par inhalation (F_{inh}). La quantité de salbutamol sortant de l'espace alvéolaire et pénétrant dans les alvéoles est pour sa part calculée par la somme des produits de la surface de l'épithélium alvéolaire A et du coefficient de perméabilité P spécifiques à chacune des 24 générations de l'arbre respiratoire, et de $C_{salb,t-1}$, la concentration de

salbutamol dans l'espace alvéolaire au temps « t-1 ». Les valeurs de A et de P pour chaque génération sont détaillées dans Bogen et Fridén (2019), notamment dans le cas de P en fonction des travaux de Sjögren et al. (2013) (13). La valeur de Csalb à un temps t donné est calculée par :

$$Csalb_t = AAlv_t / (V_{EP} + V_{SEP} + V_{FEP}) \quad \text{Équation 2}$$

... où $AAlv_t$ correspond à la quantité de salbutamol présente dans l'espace alvéolaire au temps t et vaut $(\frac{\Delta Q_{salb}}{dt} \times t) + AAlv_{t-1}$. Aux fins du présent exercice, il est présumé que pour une alvéole donnée, le volume de l'espace alvéolaire est équivalent au volume du tissu alvéolaire la composant, lequel est constitué de VEP, VSEP et VFEP, soit respectivement le volume de l'épithélium (VEP), du sous-épithélium (VSEP) et du fluide épithélial (VFEP), pour chacune des 24 générations de l'arbre respiratoire. Les calculs de ces volumes sont également décrits dans Bogen et Fridén (2019).

Subséquentement, la variation de la quantité de salbutamol pénétrant dans le tissu alvéolaire par unité de temps donné t ($\Delta Atiss_salb/dt$) se calcule tel que :

$$\frac{\Delta Atiss_salb}{dt} = (\sum_{24}^1 (A \times P) \times Csalb_t) - QBr \times Csalb_br_{t-1} \quad \text{Équation 3}$$

... où QBr est le débit sanguin bronchique, estimé comme correspondant à 2,5 % du débit sanguin total (Brown, 1997) [14] et $Csalb_br_{t-1}$ est la concentration de salbutamol dans le sang artériel bronchique au temps t-1. $Csalb_br$ à temps donné est obtenu en divisant la concentration de salbutamol dans le tissu alvéolaire au même temps $Csalb_tiss$ par le coefficient de partage « tissu alvéolaire : sang », alors que $Csalb_tiss$ à temps « t » est calculé par :

$$Csalb_tiss_t = Atiss_alv_t / [V_{EP} + V_{SEP} + V_{FEP}] \quad \text{Équation 4}$$

... où $Atiss_alv_t$ correspond à la quantité de salbutamol présente dans le tissu alvéolaire au temps t et vaut $(\frac{\Delta Atiss_salb}{dt} \times t) + Atiss_alv_{t-1}$.

Par la suite, le sang bronchique rejoint le sang artériel et y impacte la concentration de salbutamol.

3.2.2 Évaluation de la robustesse du modèle

Le modèle construit a été évalué par comparaison avec des concentrations plasmatiques qu'il a simulées pour des expositions à des aérosols lors d'essais cliniques chez 15 volontaires adultes (8 hommes) avec les concentrations plasmatiques mesurées chez ces volontaires (15). Ainsi, la variation de la concentration plasmatique de salbutamol découlant de l'administration de 1200 µg de salbutamol (sous forme de sulfate de salbutamol racémique) – selon la séquence de traitements de ces volontaires soit 12 doses de 100 µg inhalées sur 15 secondes, à intervalles de 20 secondes – a été modélisée. À cette fin, la concentration $Cinh_t$ de l'équation 1 ci-dessus a été calculée à partir de la dose expérimentale inhalée en divisant la dose de 100 µg par le volume d'air inhalé sur les 15 secondes que dure l'inspiration. Par ailleurs, après administration d'une dose conforme à un traitement standard au sulfate de salbutamol, soit de 1,2 mg d'un mélange

racémique de R- et S-salbutamol (donc 600 µg de chaque isomère suivant la définition de ce qu'est un mélange racémique), Ward *et al.* (2000) ont mis en évidence que la cinétique des deux isomères diffère. Par conséquent, pour effectuer la modélisation de ce traitement, la moyenne des valeurs rapportées pour les deux isomères par Ward *et al.*, (2000) pour la clairance plasmatique (30,74 L/h) et la biodisponibilité par inhalation (0,42) a été paramétrisée ici, conformément aux recommandations spécifiques des auteurs du modèle utilisé (Boger et Fridén, 2019) pour la modélisation de la cinétique du mélange racémique de R-/S- salbutamol. Le profil de cette concentration plasmatique modélisée sur 12 heures après le début de l'exposition a été comparé aux moyennes de 15 mesures ponctuelles des concentrations plasmatiques effectuées durant cette période chez les volontaires traités tout comme aux valeurs de concentrations maximales atteintes et de surface sous la courbe « concentration vs temps » sur 12 heures. Cette évaluation de l'adéquation entre les résultats de la modélisation et ceux mesurés chez les volontaires a permis d'apprécier la robustesse du modèle et donc d'en apprécier la validité eu égard aux objectifs poursuivis.

3.2.3 Simulation du scénario de référence

Une fois le modèle validé (voir résultats), l'exposition à un scénario de référence a été simulée pour un adulte « moyen » (valeurs des paramètres physiologiques décrits dans Valcke et Krishnan, 2011). Ce scénario implique une séquence d'exposition que sous-tend le respect en milieu de travail de la VEMP 8 heures de 10 µg/m³ du salbutamol, soit une exposition à cette VEMP pour 8 heures par jour, 5 jours par semaine. Après que cette simulation ait mis en lumière que le salbutamol ne s'accumulait pas dans le sang d'une journée à l'autre selon cette séquence (voir résultats), les mesures de doses internes simulées pour une seule journée d'exposition ont été retenues comme balises du scénario de référence. Ces mesures sont, sur 24 heures, la concentration sanguine maximale (C_{max}, en µg/L), la quantité ajustée au volume hépatique de salbutamol métabolisée par le foie (QM, en µg/L) et la surface sous la courbe « Concentration vs temps » (SSC, en µg/L).

Simulation comparative de scénarios d'exposition chez l'inhalothérapeute enceinte

Le modèle de la femme enceinte (figure 1, valeurs des paramètres physiologiques décrits dans Valcke et Krishnan (2011)) a été utilisé pour simuler les concentrations sanguines maternelles et fœtales correspondant à différents scénarios d'exposition et comparer les doses internes associées à celles du scénario de référence afin de vérifier si des dépassements de ces dernières sont observés. À cette fin toutefois, la concentration modélisée dans le « fœtus entier », tel que représenté par la figure 2 et qui sous-tend un volume de distribution à l'équilibre de 1 L/kg, a été divisée par la valeur de 1,97, qui est la valeur du volume de distribution précisément rapportée par Boger et Fridén (2019), afin de calculer spécifiquement la concentration dans le sang fœtal. Les scénarios évalués ont été établis à partir des résultats du sondage (annexe 1) et de ceux de l'échantillonnage environnemental. Le sondage effectué auprès des responsables de services d'inhalothérapie a révélé que le nombre de traitements administrés chaque jour variait selon qu'on était en plein pic saisonnier (saison grippale, de mars à novembre) ou en dehors du pic saisonnier. Pendant le pic saisonnier, l'inhalothérapeute peut administrer jusqu'à

20 traitements par jour alors qu'en dehors du pic saisonnier, l'inhalothérapeute en administre sept, en moyenne. Les données recueillies lors de l'échantillonnage environnemental ont été utilisées pour choisir les concentrations qui seraient introduites dans le modèle pour des scénarios dits « déterministes » de l'exposition, c'est-à-dire pour lesquels les valeurs des paramètres du modèle sont fixes. En ce qui a trait aux concentrations aériennes d'exposition, les valeurs fixes qui ont été incluses sont : 1) la concentration minimale mesurée ($4,3 \mu\text{g}/\text{m}^3$); 2) la concentration moyenne ($10,0 \mu\text{g}/\text{m}^3$) mesurée et 3) la concentration maximale mesurée ($16,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$) (tableau 8).

Une évaluation probabiliste des dépassements des mesures de doses internes du scénario de référence a également été réalisée à l'aide de simulations de Monte-Carlo (4000 calculs itératifs par scénario, soit le nombre requis jusqu'à la stabilisation de la simulation de telle manière que les distributions statistiques générées ne changent plus). Ce faisant, c'est la variabilité interindividuelle des paramètres physiologiques du modèle, décrit dans Valcke et Krishnan 2011 (10), ainsi que la distribution complète, assumée comme étant de forme lognormale, des concentrations mesurées lors de l'échantillonnage environnemental, qui ont été prises en compte dans le traitement numéro 4 (tableau 2).

Tableau 2 Scénarios modélisés d'exposition de l'inhalothérapeute enceinte au sulfate de salbutamol

Variable	Paramètre			
	Pic saisonnier		En dehors du pic saisonnier	
Nombre de traitements de 15 minutes	Pire cas	Cas moyen	Pire cas	Cas moyen
	20 Traitements par jour	15 Traitements par jour	11 Traitements par jour	7 Traitements par jour
Concentration aérienne par traitement ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	1) $C = 4,3$ 2) $C = 10$ 3) $C = 16,1$ 4) Approche probabiliste : distribution des concentrations, simulations de Monte-Carlo			

4 RÉSULTATS

4.1 Évaluation de l'exposition de l'inhalothérapeute

4.1.1 Déroulement des traitements et des prélèvements

Le tableau 3 présente le lieu et la durée des traitements, les caractéristiques de la ventilation et les événements survenus pendant les traitements.

Tableau 3 Déroulement des traitements au bromure d'ipratropium (BI) et au sulfate de salbutamol (SA)

Jour	Traitement	Local	Début (hh : mm)	Fin (hh : mm)	Durée (min)	CAH	Pression (Pa)	Événement
Jour 1								
	# 1	Urgence	9 : 16	9 : 32	16	16	- 3,4	Aucun
	# 2	SI	10 : 05	10 : 20	15	8	- 8,1	Patient agité, touse, masque remplacé
	# 3	SI	14 : 00	14 : 15	15	8	- 8,1	Patient agité, touse, masque remplacé
Jour 2								
	# 1	US	9 : 02	9 : 20	18	Aucun	Neutre	Aucun
	# 2	US	10 : 10	10 : 27	17	7	Neutre	Aucun
	# 3	US	10 : 50	11 : 05	15	7	Neutre	Patient touse, posture semi-assise
	# 4	US	11 : 34	11 : 53	19	7	Neutre	Patient touse un peu
	# 5	US	14 : 21	14 : 37	16	7	Neutre	Aucun
	# 6	US	14 : 51	15 : 07	16	7	Neutre	Patient touse un peu
Jour 3								
	# 1	US	9 : 59	10 : 17	18	7	Neutre	Patient s'endort
	# 2	US	11 : 45	12 : 01	16	26	- 7,6	Patient enlève le masque
	# 3	US	13 : 56	14 : 12	16	7	Neutre	Patient touse un peu
	# 4	US	14 : 42	14 : 57	15	7	Neutre	Patient s'endort

Tableau 3 Déroulement des traitements au bromure d'ipratropium (BI) et au sulfate de salbutamol (SA) (suite)

Jour	Traitement	Local	Début (hh : mm)	Fin (hh : mm)	Durée (min)	CAH	Pression (Pa)	Événement
Jour 4								
	# 1	US	9 : 18	9 : 35	17	7	Neutre	Aucun
	# 2	US	10 : 20	10 : 35	15	6	Neutre	Patient tousse beaucoup
	# 3	US	11 : 52	12 : 08	16	7	Neutre	Aucun
	# 4	US	14 : 04	14 : 19	15	7	Neutre	Aucun
	# 5	US	14 : 55	15 : 10	15	6	Neutre	Patient tousse un peu
Jour 5								
	# 1	US	8 : 34	8 : 49	15	7	Neutre	Masque remplacé
	# 2	US	9 : 25	9 : 40	15	6	Neutre	Aucun
	# 3	US	10 : 33	10 : 48	15	7	Neutre	Aucun
	# 4	US	13 : 16	13 : 31	15	7	Neutre	Patient s'endort
	# 5	US	14 : 00	14 : 16	16	7	Neutre	Aucun
Jour 6								
	# 1	US	9 : 15	9 : 30	15	-	-	Aucun
	# 2	US	9 : 53	10 : 09	16	-	-	Aucun
	# 3	US	10 : 40	10 : 55	15	-	-	Aucun
Jour 7								
	# 1	US	8 : 59	9 : 14	15	-	-	Aucun
	# 2	US	9 : 32	9 : 47	15	-	-	Aucun

CAH : changements d'air à l'heure.

Pa : Pascal.

SI : soins intensifs.

US : unité de soins.

Les traitements ont été administrés à différents endroits dans le centre hospitalier, principalement sur des unités de soins et aux soins intensifs, en avant-midi et en après-midi. Un seul traitement a eu lieu à l'urgence. Les consignes ont été respectées en tout temps : un seul patient par chambre, des locaux avec ou sans système de ventilation mécanique, la porte fermée pendant toute la durée du traitement, et l'inhalothérapeute se tenant à environ un mètre et demi du patient. Il est important de noter que les deux substances étudiées n'ont pas été présentes dans la zone respiratoire de l'inhalothérapeute en dehors des périodes d'échantillonnage.

Au total, 28 traitements ont été administrés pendant les sept jours d'échantillonnage, 19 en avant-midi et neuf en après-midi. La durée des traitements s'étend de 15 à 19 minutes, pour une médiane de 15 minutes et une moyenne (\pm écart-type) de 15,8 (\pm 0,84) minutes. Au cours des cinq premiers jours d'échantillonnage, 95,7 % (22/23) des traitements ont été effectués dans des locaux munis d'un système de ventilation mécanique. Dans ces locaux, le nombre de

changements d'air à l'heure (CAH) variait entre 6 et 26 (médiane : 7), 18,1 % (4/22) des valeurs étant > 7. Lors des jours 6 et 7, les traitements ont été administrés dans des locaux sans système de ventilation mécanique.

Quelques événements se sont produits pendant l'administration des médicaments (agitation, toux, somnolence, déplacement du masque). Bien que survenus lors de 46 % des traitements (13/28), en aucun cas, les événements n'ont nécessité l'arrêt du traitement.

Le tableau 4 présente les paramètres et le déroulement des prélèvements de bromure d'ipratropium (BI) et de sulfate de salbutamol (SA).

Tableau 4 Paramètres et déroulement des prélèvements de bromure d'ipratropium (BI) et de sulfate de salbutamol (SA)

Jour	Nombre de traitements	Pompe	Analyte	Type de prélèvement	Durée (min)
Jour 1					
	3	# 1	BI	Cumulatif	46
		# 2	SA	Cumulatif	46
Jour 2					
	6	# 1	BI	Cumulatif	101
		# 2	SA	Cumulatif	101
Jour 3					
	4	# 1	BI	Individuel	18,16,16,15
		# 2	BI	Cumulatif	65
Jour 4					
	5	# 1	SA	Individuel	17,15,16,16,15
		# 2	SA	Cumulatif	79
Jour 5					
AM					
	3	# 1	BI	Individuel	15,15,15
		# 2	BI	Cumulatif	45
PM					
	2	# 1	SA	Individuel	15,16
		# 2	SA	Cumulatif	31
Jour 6					
	3	# 1	SA	Individuel	15,16,15
		# 2	SA	Cumulatif	46
Jour 7					
	2	# 1	SA	Individuel	15,15
		# 2	SA	Cumulatif	30

Au total, 29 échantillons ont été prélevés pendant les sept jours d'échantillonnage, 11 prélèvements pour le bromure d'ipratropium (7 individuels et 4 cumulatifs) et 18 pour le sulfate de salbutamol (12 individuels et 6 cumulatifs).

Jour 1 : trois traitements ont été administrés avec les deux médicaments. L'inhalothérapeute a porté deux pompes, l'une pour un prélèvement cumulatif de BI et l'autre pour un prélèvement cumulatif de SA.

Jour 2 : six traitements ont été administrés avec les deux médicaments. L'inhalothérapeute a porté deux pompes, l'une pour un prélèvement cumulatif de BI et l'autre pour un prélèvement cumulatif de SA.

Jour 3 : quatre traitements ont été administrés avec les deux médicaments. Seulement le BI a été analysé. L'inhalothérapeute a porté deux pompes, l'une pour quatre prélèvements individuels, un prélèvement pour chaque traitement, et l'autre pour un prélèvement cumulatif.

Jour 4 : cinq traitements ont été administrés avec les deux médicaments. Seulement le SA a été analysé. L'inhalothérapeute a porté deux pompes, l'une pour cinq prélèvements individuels et l'autre pour un prélèvement cumulatif.

Jour 5 : cinq traitements ont été administrés avec les deux médicaments. L'inhalothérapeute a porté deux pompes : en avant-midi, les deux pompes ont été utilisées pour échantillonner seulement le BI : une pour trois prélèvements individuels et l'autre pour un prélèvement cumulatif; en après-midi, les deux pompes ont été utilisées pour échantillonner seulement le SA : une pour deux prélèvements individuels et l'autre pour un prélèvement cumulatif.

Jours 6 et 7 : les prélèvements ont été effectués dans des chambres non ventilées. Au Jour 6, trois traitements ont été administrés avec les deux médicaments. Seul le SA a été mesuré. L'inhalothérapeute a porté deux pompes, l'une pour trois prélèvements individuels et l'autre pour un prélèvement cumulatif. Au Jour 7, l'inhalothérapeute a porté deux pompes, l'une pour deux prélèvements individuels et l'autre pour un prélèvement cumulatif de SA.

4.1.2 Résultats des analyses

Bromure d'ipratropium (BI)

Les tableaux 5 et 6 présentent les résultats des prélèvements effectués pour le bromure d'ipratropium (BI).

Tableau 5 Concentrations de bromure d'ipratropium (BI) dans les prélèvements individuels et cumulatifs

Jour	Nombre de traitements et Numéro du traitement (#)	Type de prélèvement	Durée (min)	CAH	Pression (Pa)	Concentration ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	EQM ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
1	3	Cumulatif	46	8 à 16	Négative	0,79	0,08
2	6	Cumulatif	101	7 ^a	Neutre	2,23	0,47
3	4	Cumulatif	65	7 à 26	Négative	2,19	0,30
	# 1	Individuel	18	7	Neutre	3,03	
	# 2	Individuel	16	26	Négative	0,85	
	# 3	Individuel	16	7	Neutre	2,10	
	# 4	Individuel	15	7	Neutre	2,02	0,28 ^b
5	3	Cumulatif	45	6 – 7	Neutre	3,29	0,54
	# 1	Individuel	15	7	Neutre	4,75	
	# 2	Individuel	15	6	Neutre	4,45	
	# 3	Individuel	15	7	Neutre	1,56	0,57 ^b

CAH : changements d'air à l'heure.

Pa : Pascal.

EQM : exposition quotidienne moyenne.

^a Un seul des six traitements a été administré dans un local sans système de ventilation mécanique.

^b EQM calculée en utilisant les résultats des prélèvements individuels.

Tableau 6 Concentrations de bromure d'ipratropium (BI) dans les prélèvements individuels en fonction du nombre de changements d'air à l'heure

Nombre de prélèvements Individuels	Étendue ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Médiane ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Moyenne (\pm écart-type) ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	IC 95 % ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
CAH = 26				
1			0,85 ^a	
CAH = 6-7				
6	1,56-4,75	2,57	2,99 (\pm 1,34)	1,92-4,06
Total				
7	0,85-4,75	2,10	2,68 (\pm 1,47)	1,59-3,77

IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %.

CAH : changements d'air à l'heure.

^a Un seul résultat.

Quatre jours d'échantillonnage ont été consacrés au BI : quatre prélèvements cumulatifs et sept prélèvements individuels ont été effectués (tableau 5). La présence de BI a été détectée dans la zone respiratoire de l'inhalothérapeute dans tous les prélèvements.

Les quatre prélèvements cumulatifs prennent en compte un nombre variable de traitements (de 3 à 6). Leurs concentrations varient entre 0,79 et 3,29 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Les valeurs des EQM vont de 0,08 à 0,54 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0,57 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pour l'EQM calculée à partir des prélèvements individuels). Dans tous les cas, elles sont inférieures à la valeur d'exposition moyenne pondérée (VEMP-8 heures) des fabricants (Pfizer : 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, GSK : 2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, Boehringer Ingelheim : 3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$). Un seul résultat, celui du Jour 3, permet une comparaison avec la VECD (60 minutes) du fabricant. Une concentration de 2,19 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ a été obtenue pour quatre traitements cumulatifs d'une durée de 65 minutes. Cette valeur est inférieure à la valeur de référence de Boehringer Ingelheim qui est de 6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

Aux Jours 1 et 5, les prélèvements cumulatifs ont été effectués pour trois traitements. Au Jour 1, le CAH (8 à 16) était supérieur à celui du Jour 5 (6 et 7) et l'EQM était nettement inférieure, 0,08 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ comparativement à 0,54 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

Les concentrations calculées pour les sept prélèvements individuels varient entre 0,85 et 4,75 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (tableau 6). La médiane se situe à 2,10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ et la moyenne à 2,68 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (\pm 1,47 $\mu\text{g}/\text{m}^3$). Les limites inférieures et supérieures de l'intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) sont respectivement de 1,59 et 3,77 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. La médiane, la moyenne et la limite supérieure de l'IC 95 % se situent en-deçà de la VECD (valeur d'exposition de courte durée-15 minutes) de Boehringer Ingelheim fixée à 12 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

Un seul prélèvement a été effectué dans un local où les CAH étaient plus élevés (tableau 5, Jour 3 #2; CAH = 26). La concentration mesurée pour ce prélèvement est la plus faible, 0,85 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, nettement inférieure à la concentration moyenne des six prélèvements effectués dans des locaux où les CAH variaient entre 6 et 7 (2,99 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) et à la limite inférieure

de l'IC 95 % soit 1,92 µg/m³ (tableau 6). À l'opposé, la concentration la plus élevée, 4,75 µg/m³, est enregistrée lors du prélèvement #1 effectué le Jour 5. On note que pendant le traitement, l'inhalothérapeute a dû replacer le masque (tableau 3).

Sulfate de salbutamol (SA)

Les tableaux 7 et 8 présentent les résultats des prélèvements effectués pour le sulfate de salbutamol (SA).

Tableau 7 Concentrations de sulfate de salbutamol (SA) dans les prélèvements individuels et cumulatifs

Jour	Nombre de traitements et numéro du traitement (#)	Type de prélèvement	Durée (min)	CAH	Pression (Pa)	Concentration (µg/m ³)	EQM (µg/m ³)
1	3	Cumulatif	46	8 à 16	Négative	5,71	0,55
2	6	Cumulatif	101	7 ^a	Neutre	10,10	2,13
4	5	Cumulatif	79	6-7	Neutre	8,56	1,39
	# 1	Individuel	17	7	Neutre	4,33	
	# 2	Individuel	15	6	Neutre	4,34	
	# 3	Individuel	16	7	Neutre	6,89	
	# 4	Individuel	15	7	Neutre	14,60	
	# 5	Individuel	15	6	Neutre	16,10	1,48 ^b
5	2	Cumulatif	31	7	Neutre	12,30	2,06
	# 1	Individuel	15	7	Neutre	15,90	
	# 2	Individuel	16	7	Neutre	11,00	2,17 ^b
6	3	Cumulatif	46	-	-	5,52	0,50
	# 1	Individuel	15	-	-	8,85	
	# 2	Individuel	16	-	-	4,92	
	# 3	Individuel	15	-	-	4,81	0,60 ^b
7	2	Cumulatif	30	-	-	11,60	0,70
	# 1	Individuel	15	-	-	12,50	
	# 2	Individuel	15	-	-	15,00	0,90 ^b

CAH : changements d'air à l'heure.

Pa : Pascal.

EQM : exposition quotidienne moyenne.

^a Un seul des six traitements a été administré dans un local sans système de ventilation mécanique.

^b EQM calculée en utilisant les résultats des prélèvements individuels.

Tableau 8 Concentrations de sulfate de salbutamol (SA) dans les prélèvements individuels en fonction de la ventilation

Nombre de prélèvements individuels	Étendue ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Médiane ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Moyenne (\pm écart-type) ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	IC 95 % ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
Locaux avec ventilation mécanique (6-7 CAH)				
7	4,33-16,10	11,00	10,45 (\pm 5,27)	6,55-14,35
Locaux sans ventilation mécanique				
5	4,81-15,00	8,85	9,22 (\pm 4,53)	4,69-13,75
Total				
12	4,33-16,10	9,93	9,94 (\pm 4,80)	7,22-12,66

IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %.

CAH : changements d'air à l'heure.

Six jours d'échantillonnage ont été consacrés au SA, quatre dans des locaux avec système de ventilation mécanique et deux, dans des locaux sans système de ventilation mécanique, résultant en six prélèvements cumulatifs et douze prélèvements individuels (tableau 7). La présence de SA a été détectée dans la zone respiratoire de l'inhalothérapeute, à chaque prélèvement.

Les six prélèvements cumulatifs prennent en compte un nombre variable de traitements (de 2 à 6). Leurs concentrations varient entre 5,52 et 12,30 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Les valeurs des EQM vont de 0,50 à 2,13 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (2,17 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pour l'EQM calculée à partir des prélèvements individuels). Dans tous les cas, elles sont inférieures à la valeur d'exposition moyenne pondérée (VEMP 8 heures) de Boehringer Ingelheim et de GSK (10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$).

Aux Jours 1 et 6, les prélèvements cumulatifs ont été effectués pour trois traitements. Au Jour 1, le CAH (8 à 16) était supérieur à celui du Jour 6 (sans ventilation mécanique). Les EQM sont cependant comparables (0,55 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ comparativement à 0,50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$).

Un seul résultat, celui du Jour 4, permet une comparaison avec la VECD 60 minutes du fabricant. Une concentration de 8,56 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ a été obtenue pour cinq traitements cumulatifs d'une durée de 78 minutes. Cette valeur est inférieure à la valeur de référence de Boehringer Ingelheim qui est de 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

Bien que la concentration moyenne calculée pour les prélèvements individuels effectués dans des locaux sans ventilation mécanique (9,22 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) soit légèrement inférieure à celle des prélèvements effectués dans des locaux avec ventilation mécanique (6-7 CAH) (10,45 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) (tableau 8), le résultat du test t de Student ne révèle aucune différence statistiquement significative entre les deux moyennes ($p = 0,68$). Au total, les concentrations varient entre 4,33 et 16,10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. La médiane se situe à 9,93 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ et la moyenne à 9,94 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (\pm 4,80 $\mu\text{g}/\text{m}^3$). Les limites inférieures et supérieures de l'intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) sont respectivement de 7,22 et 12,66 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Toutes ces valeurs se situent en deçà de la VECD (valeur d'exposition de courte durée-15 minutes) de Boehringer Ingelheim fixée à 40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

Les concentrations les plus élevées, 16,10 µg/m³ et 15,90 µg/m³, sont enregistrées lors du prélèvement # 5 effectué au Jour 4 et du prélèvement #1, au Jour 5 (tableau 7). Dans ce dernier cas, on note que pendant le traitement, l'inhalothérapeute a dû remplacer le masque (tableau 3).

Le tableau 9 résume les résultats de l'échantillonnage du bromure d'ipratropium (BI) et du sulfate de salbutamol (SA) en comparaison avec les valeurs de référence des fabricants. En aucun cas, la moyenne, la médiane et la limite supérieure de l'IC 95 % ne dépassent ces valeurs.

Tableau 9 Concentrations de bromure d'ipratropium (BI) et de sulfate de salbutamol (SA), valeurs de référence et type de ventilation

	Concentrations ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)								
	Valeurs de référence	6-7 CAH	7-26 CAH	26 CAH	Aucune ventilation	Médiane	Moyenne (\pm écart-type)	IC 95 %	EQM
Bromure d'ipratropium	12 (BI-VECD 15 min)	1,56 à 4,75 (N = 6)				2,57	2,99 (\pm 1,34)	1,92-4,06	
	12 (BI-VECD 15 min)			0,85 (N = 1)					
	6 (BI-VECD 60 min)		2,19 ^a (N = 1)						
	3 (BI-VEMP) 2 (GSK-VEMP) 1 (Pfizer-VEMP)								0,08 à 0,54 (N ^{EQM} = 4)
Sulfate de salbutamol	40 (BI-VECD 15 min)	4,33 à 16,10 (N = 7)				11,00	10,45 (\pm 5,27)	6,55-14,35	
	40 (BI-VECD 15 min)				4,81 à 15,00 (N = 5)	8,85	9,22 (\pm 4,53)	4,69-13,75	
	20 (BI-VECD 60 min)	8,56 ^b (N = 1)							
	10 (BI-VEMP) 10 (GSK-VEMP)								0,50 à 2,13 (N ^{EQM} = 6)

CAH : changements d'air à l'heure; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %; EQM : exposition quotidienne moyenne.

N = nombre de prélèvements; ^a : 65 minutes; ^b : 78 minutes; N^{EQM} = nombre d'EQM calculées.

BI-VECD 15 minutes : Boehringer Ingelheim-Valeur d'exposition de courte durée 15 minutes.

BI-VECD 60 minutes : Boehringer Ingelheim-Valeur d'exposition de courte durée 60 minutes.

BI-VEMP 8 heures : Boehringer Ingelheim-Valeur d'exposition moyenne pondérée pour une durée de 8 heures.

GSK-VEMP : GlaxoSmithKline-Valeur d'exposition moyenne pondérée pour une durée de 8 heures.

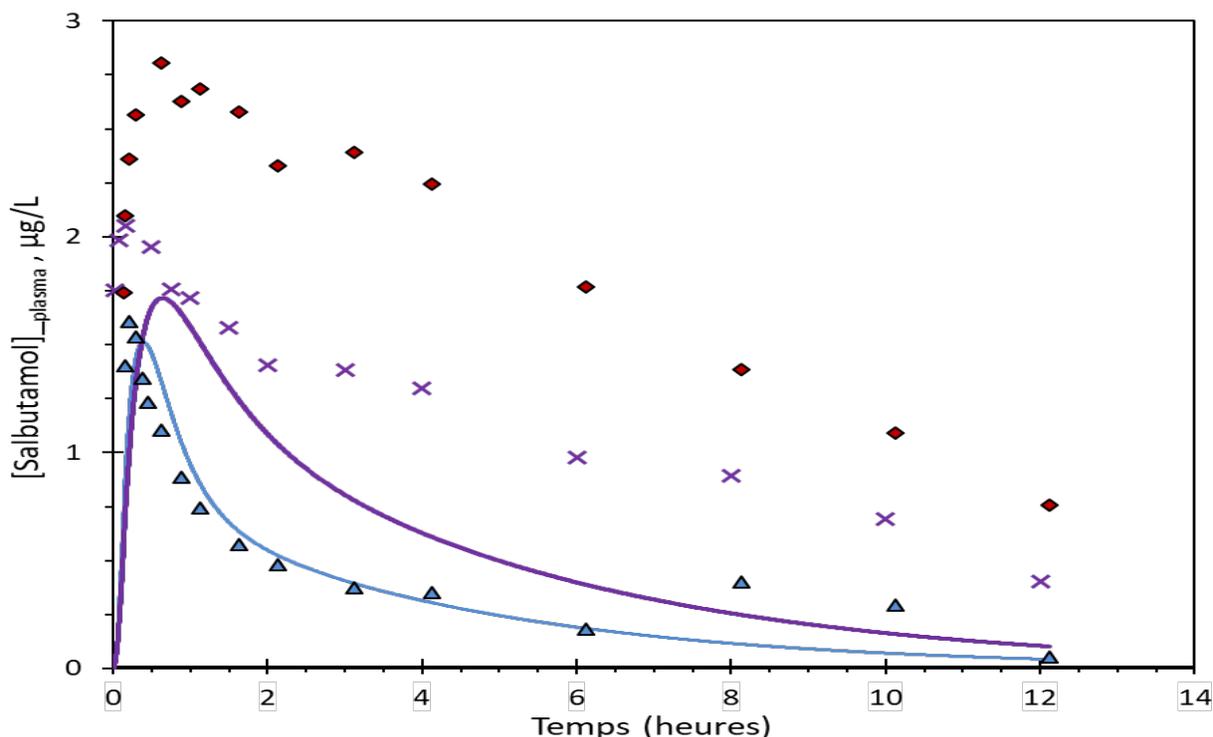
Pfizer-VEMP : Pfizer-Valeur d'exposition moyenne pondérée pour une durée de 8 heures.

4.2 Modélisation pharmacocinétique

4.2.1 Évaluation de la robustesse du modèle pharmacocinétique à base physiologique

La figure 2 présente la comparaison, pour des conditions d'exposition identiques, entre la simulation de la concentration plasmatique de salbutamol « moyen » (soit présentant les paramètres moyens entre ceux du R- et du S- salbutamol pour la clairance et la biodisponibilité par inhalation) effectuée par le modèle PBPK d'une part, et les mesures expérimentales de salbutamol plasmatique mesurées chez les volontaires de Ward *et al.* (2000) d'autre part. Ainsi, les concentrations plasmatiques moyennes simulées par le modèle (courbe mauve) sont inférieures aux valeurs moyennes des points expérimentaux (losanges rouges). Plus précisément, la simulation moyenne a généré une valeur de C_{max} de 1,65 µg/L et une SSC de 7 µg.h/L (donnée du modèle) alors que les valeurs correspondantes moyennes pour les deux isomères tels qu'observés par Ward *et al.* (2000) sont de 2,38 µg/L et 14 µg.h/L. Notons que si les simulations spécifiques à chaque énantiomère sont réalisées et les valeurs obtenues dans chaque cas sont additionnées pour la SSC et la C_{max} , les résultats obtenus (C_{max} = 4,84 µg/L, SSC = 16,94 µg.h/L) sont similaires à ceux obtenus pour la simulation d'une dose deux fois plus élevée de mélange racémique avec les paramètres moyens de clairance et biodisponibilité pulmonaire (C_{max} = 4,66 µg/L, SSC = 14,05 µg.h/L).

Figure 2 Simulations sur 12 heures de l'évolution de la concentration plasmatique de salbutamol « moyen » (courbe mauve) et du R-salbutamol, pharmacologiquement actif (courbe bleue), après l'inhalation par un adulte moyen d'une dose aérosolisée de 600 µg, suivant la séquence d'administration de Ward *et al.* (2000)



Note : les valeurs moyennes (croix mauves) des données expérimentales spécifiques au R- (triangles bleus) et au S-salbutamol (losanges rouges) sont présentées pour comparaison.

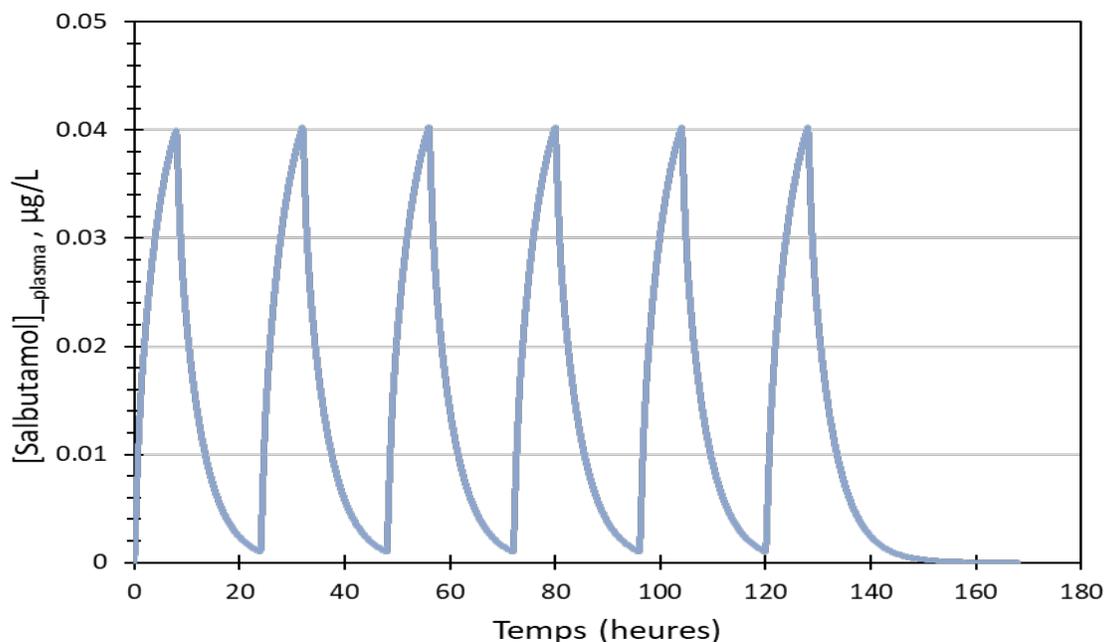
Ces résultats démontrent que le recours à une approche « moyenne » au moyen du modèle PBPK développé ici est adéquat, mais que le modèle sous-estime néanmoins de 30 % environ la concentration maximale atteinte et par un facteur de 2 la SSC, pour des conditions d'exposition données. De manière générale, un écart par un facteur de 2 ou moins entre des données modélisées et des données expérimentales demeure du domaine de ce qui est considéré acceptable en modélisation PBPK (16). Par ailleurs, il importe de noter que la sous-estimation de la simulation « moyenne » semble être principalement attribuable à l'influence des valeurs des paramètres de clairance et de biodisponibilité spécifiques au S-salbutamol dans le mélange racémique, puisque la figure 2 montre également que la simulation spécifique au R-salbutamol (courbe bleue) est très fidèle aux données expérimentales. Comme il appert que c'est justement cet énantiomère qui est pharmacologiquement et toxicologiquement actif (17), le choix d'avoir utilisé pour l'analyse du risque réalisée ici des valeurs moyennes entre celles propres aux deux énantiomères pour la clairance et la fraction d'absorption par inhalation traduit une approche conservatrice (surprotectrice) qui reflète un souci de prudence dans le présent exercice. Même qu'il n'est pas exclu par ailleurs que des effets contraires à ceux recherchés par le traitement au

salbutamol médiés par l'énantiomère R- soient causés par l'énantiomère S- (Westerhoff *et al.* 2005). Auquel cas, la sous-estimation de la concentration plasmatique d'énantiomère S- par la modélisation ayant recours aux paramètres moyens entre ceux des deux énantiomères contribue également au conservatisme de la présente approche. De tels résultats suggèrent que la robustesse du modèle est raisonnablement bonne et que sa validité est acceptable aux fins du présent projet.

Simulation du scénario de référence

Les résultats de la modélisation effectuée pour le scénario de référence sont présentés à la figure 3. D'abord, la simulation des expositions répétées huit heures par jour, cinq jours par semaine, à la VEMP-8 heures de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ a mis en évidence que le salbutamol ne s'accumule pas d'une journée à l'autre. Par conséquent, les mesures de doses internes correspondant à une seule journée d'exposition sont suffisantes pour servir de référence aux fins de la présente évaluation. Ainsi, la concentration maximale ($0,039 \mu\text{g}/\text{L}$) est atteinte dès la fin de la première période d'exposition continue de 8 heures. Par période de 24 heures, la quantité métabolisée normalisée au volume hépatique (QM) et la surface sous la courbe sont respectivement de $5,1 \mu\text{g}/\text{L}$ et de $23,6 \mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{L}$ (données du modèle).

Figure 3 Simulation hebdomadaire de l'évolution de la concentration plasmatique de salbutamol après l'inhalation d'une concentration aérienne équivalente à la VEMP-8 heures de 10 µg/m³ de salbutamol racémique pour une exposition continue de 8 heures par jour, répétée 5 jours par semaine

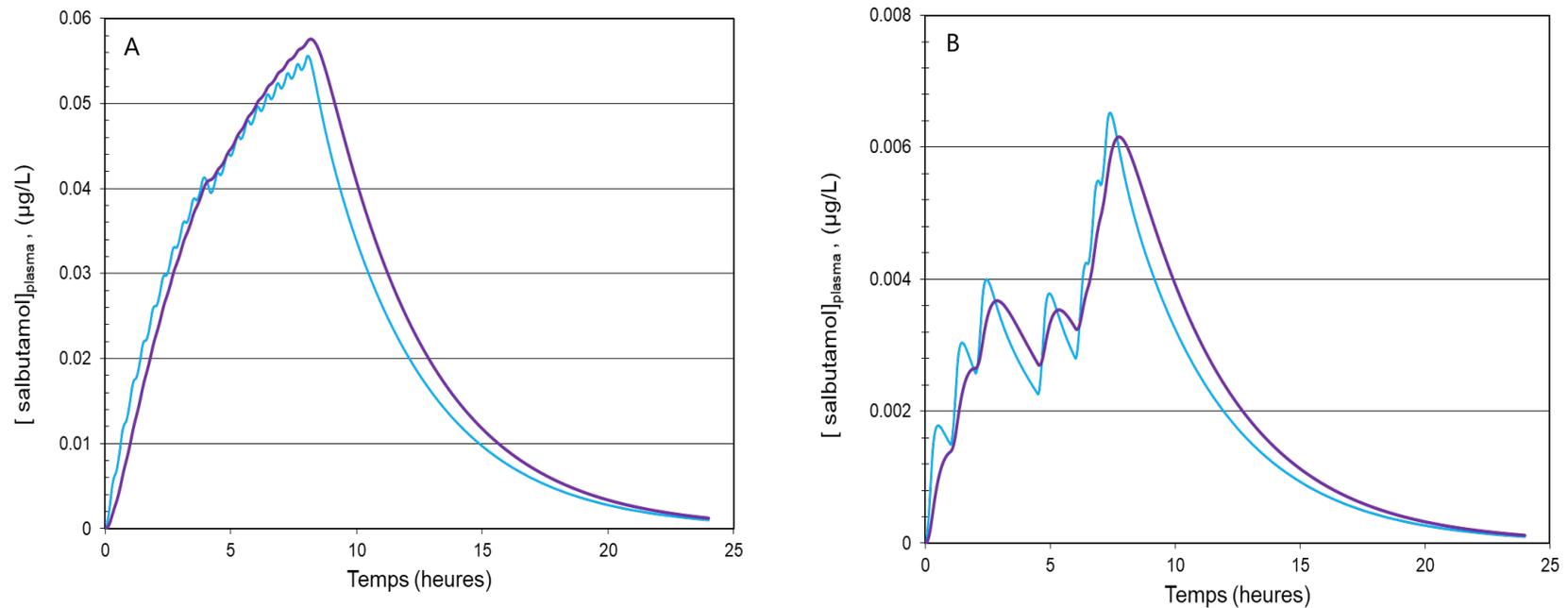


Comparaison : scénarios d'exposition de l'inhalothérapeute enceinte vs scénario de référence

- Scénarios déterministes

La figure 4 illustre les profils de concentrations plasmatiques chez l'inhalothérapeute enceinte et son fœtus pour les scénarios d'exposition maximale (A) et minimale (B) parmi les divers scénarios modélisés d'exposition décrits au tableau 2. On observe que les courbes maternelles et fœtales se suivent et sont presque superposées, ce qui peut s'expliquer par les échanges sanguins dynamiques entre la mère et le fœtus. En raison d'un léger délai entre les concentrations atteintes chez le fœtus par rapport à la mère, la superposition des profils est moins parfaite lorsque les épisodes d'exposition sont plus espacés dans le temps (B), mais somme toute, les profils plasmatiques demeurent très similaires. Tout comme pour le scénario de référence, les concentrations maternelles et fœtales redescendent pratiquement à zéro après 24 heures. Pour le scénario d'exposition maximale, la concentration plasmatique maximale atteinte tant chez l'inhalothérapeute (0,056 µg/L) que chez son fœtus (0,058 µg/L) dépasse la valeur de C_{max} du scénario de référence (0,039 µg/L). Par contre, pour le scénario d'exposition minimale, les concentrations maximales atteintes chez l'inhalothérapeute enceinte et chez son fœtus demeurent largement inférieures à cette valeur.

Figure 4 Simulations de l'évolution de la concentration plasmatique de salbutamol durant 24 heures chez l'inhalothérapeute enceinte (profil bleu) et son fœtus (profil mauve) pour le scénario d'exposition maximale (A, 20 épisodes d'exposition de 15 minutes répartis également au cours d'une journée de travail de 8 heures, à une concentration aérienne de $16,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de salbutamol) et minimale (B, 7 épisodes d'exposition de 15 minutes distribués aléatoirement sur une journée de travail de 8 heures, à une concentration aérienne de $4,33 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de salbutamol)



Le tableau 10 présente les mesures de doses internes atteintes obtenues par la modélisation de chacun des scénarios d'exposition décrits au tableau 2. Alors que pendant le pic saisonnier, les doses internes estimées chez la femme enceinte et le fœtus dépassent parfois les valeurs obtenues pour le scénario de référence, essentiellement lorsque la concentration maximale dans l'air est incorporée dans le modèle PBPK, les doses internes estimées leur sont toujours inférieures en dehors du pic saisonnier, quelle que soit la mesure considérée.

Tableau 10 Mesures de dose interne modélisées chez l'inhalothérapeute enceinte et son fœtus pour chaque scénario d'exposition au salbutamol dans le cadre de ses fonctions professionnelles

Période annuelle	Intensité journalière de traitement et concentrations aériennes	Mesure de dose interne			
		C _{max} (µg/L)		SSC (µg.min/L)	QM (µg/L)
		Mère	Fœtus		
Pic saisonnier	Pire cas (20 traitements/jour)				
	C = 4,3 µg/m ³	0,015	0,015	8,8	1,9
	C = 10 µg/m ³	0,034	0,036	20	4,4
	C = 16,1 µg/m ³	0,056	0,058	33	7,2
	Cas moyen (15 traitements/jour)				
	C = 4,3 µg/m ³	0,011	0,012	6,6	1,5
C = 10 µg/m ³	0,026	0,027	15	3,3	
C = 16,1 µg/m ³	0,043	0,044	24	5,4	
En dehors du pic saisonnier	Pire cas (11 traitements/jour)				
	C = 4,3 µg/m ³	0,010	0,010	4,8	1,1
	C = 10 µg/m ³	0,022	0,022	11	2,4
	C = 16,1 µg/m ³	0,036	0,036	18	3,9
	Cas moyen (7 traitements/jour)				
	C = 4,3 µg/m³	0,007	0,006	3,1	0,67
C = 10 µg/m³	0,015	0,014	7,1	1,6	
C = 16,1 µg/m³	0,024	0,023	11	2,5	

C_{max} : concentration plasmatique maximale.

SSC : surface sous la courbe de 24 heures « concentration plasmatique vs temps ».

QM : quantité métabolisée sur 24 heures, normalisée au volume hépatique.

Les résultats en gris indiquent des valeurs qui dépassent les valeurs du scénario de référence (C_{max} : 0,039 µg/L; SSC : 23,6 µg.min/L; QM 5,1 µg/L).

Note : seule la concentration plasmatique maximale (C_{max}) diffère légèrement entre le fœtus et la mère. Les valeurs de surface sous la courbe (SSC) obtenues par modélisation pour le fœtus sont exactement les mêmes que pour la mère. Enfin, le métabolisme hépatique n'est pas considéré comme actif chez le fœtus en raison de l'immaturation des enzymes de biotransformation à cette étape du développement de l'enfant. Par conséquent, la modélisation PBPK ne génère pas de quantité métabolisée (QM) pour le fœtus.

- Scénarios probabilistes

Les résultats des simulations de Monte-Carlo sont présentés au tableau 11. Ils sont exprimés en pourcentages des 4000 cas simulés où les valeurs des mesures de doses internes du scénario de référence sont dépassées. Les probabilités de dépassements varient, mais sont nettement plus élevées lors du pic saisonnier. Dans le pire des cas (20 traitements administrés par jour), des pourcentages de dépassements sont observés, quelle que soit la mesure de dose interne

utilisée, et varie entre 36 % et 44 %. À l'opposé, lorsque sept traitements par jour sont administrés, aucun dépassement n'est enregistré. La fréquence de dépassements demeure marginale lors du scénario du pire cas en saison hors pic saisonnier (11 traitements par jour), mais apparaît sensiblement plus élevée pour le cas moyen en haute saison (15 traitements par jour). Notons que des simulations complémentaires non présentées ici suggèrent que pour respecter les valeurs du scénario de référence en tout temps, la fréquence des traitements ne devrait pas excéder cinq traitements par demi-journée ou huit traitements par journée complète.

Tableau 11 Proportion des dépassements des valeurs de Cmax, QM et SSC du scénario de référence selon des simulations probabilistes de Monte-Carlo des trois mesures de dose interne chez la femme enceinte

Saison	Intensité de traitement	Mesure de dose interne considérée (valeur du scénario de référence)		
		Cmax (> 0,039 µg/L)	SSC (> 23,6 µg.min/L)	QM (> 5,1 ug/)
Pic	Pire cas (20 Tx/jr)	44 %	41 %	36 %
	Cas moyen (15 tx/jr)	19 %	16 %	11 %
Hors pic	Pire cas (11 tx/jr)	5,4 %	1,3 %	0,8 %
	Cas moyen (7 tx/jr)	0 %	0 %	0 %

5 DISCUSSION

À la demande de la CPMH-PMDS, le Groupe de travail en inhalothérapie (GTI) de l'INSPQ a procédé à la caractérisation environnementale d'un poste de travail d'inhalothérapeute lors de l'administration de médicaments en aérosolthérapie par nébulisation et à de la modélisation pharmacocinétique dans le but d'estimer la dose de médicament qui se retrouve dans la circulation sanguine de l'inhalothérapeute enceinte. Deux médicaments ont été étudiés : le bromure d'ipratropium et le sulfate de salbutamol. En l'absence d'un modèle pour le bromure d'ipratropium, seul le sulfate de salbutamol a été modélisé.

Au terme de sept journées d'échantillonnage en milieu de soins pour adultes, 29 prélèvements ont été effectués, 11 pour le bromure d'ipratropium (7 individuels et 4 cumulatifs) et 18 pour le sulfate de salbutamol (12 individuels et 6 cumulatifs). L'existence d'un modèle pharmacocinétique pour le sulfate de salbutamol, publié en 2019, explique le plus grand nombre d'échantillons prélevés pour ce médicament.

Les résultats de l'échantillonnage révèlent qu'à chaque prélèvement, les deux médicaments ont été détectés dans la zone respiratoire de l'inhalothérapeute. Pour chaque médicament, une grande variabilité dans les concentrations mesurées est observée. Des facteurs tels que la ventilation et les événements survenus pendant le traitement peuvent expliquer en partie cette variabilité.

En ce qui a trait à la ventilation, un constat se dégage. Pour les mesures individuelles, alors que les concentrations moyennes de sulfate de salbutamol sont comparables en l'absence ou en présence d'un système de ventilation mécanique (6-7 CAH), la concentration de bromure d'ipratropium mesurée dans un local ventilé à 26 CAH ($0,85 \mu\text{g}/\text{m}^3$) se situe bien en deçà de la limite inférieure de l'IC à 95 % calculé autour de la concentration moyenne des six prélèvements effectués dans des locaux ventilés à 6-7 CAH ($1,92 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Il n'est donc pas exclu qu'un système de ventilation plus efficace puisse réduire le niveau d'exposition de l'inhalothérapeute. Enfin, pour ce qui est des événements survenus pendant le traitement, le fait de devoir replacer le masque (ex. : patient agité) a été associé aux concentrations les plus élevées mesurées pour le bromure d'ipratropium et pour le sulfate de salbutamol.

Les résultats de la modélisation pharmacocinétique du devenir du sulfate de salbutamol dans l'organisme de l'inhalothérapeute enceinte et de son fœtus suggèrent que, en prenant en compte les paramètres du scénario de référence (VEMP-8 heures de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$), les probabilités de dépassements des niveaux plasmatiques présumés sans risque pour leur santé sont nettement plus élevées lors du pic saisonnier (saison grippale). Durant cette période, jusqu'à 20 traitements peuvent être administrés pendant un quart de travail. Ainsi, pour demeurer sous ces valeurs, la fréquence des traitements de sulfate de salbutamol en aérosols par nébulisation administrés par une inhalothérapeute enceinte ne devrait pas excéder cinq traitements par demi-journée, ou huit traitements par jour.

Comme le bromure d'ipratropium et le sulfate de salbutamol ne sont pas des substances réglementées par le Règlement sur la santé et la sécurité du travail (3), les valeurs de référence des fabricants pour les travailleurs et les travailleuses ont été utilisées à titre comparatif. Dans tous les cas, les concentrations mesurées et leurs paramètres statistiques, notamment la limite supérieure de l'IC à 95 % autour de la moyenne, étaient inférieurs aux valeurs de référence. Boehringer Ingelheim est le seul fabricant qui se prononce sur le caractère sécuritaire pour la grossesse des valeurs limites d'exposition-8 heures (BIEL) qu'il propose pour le bromure d'ipratropium et le sulfate de salbutamol (catégorie 1b) : « Aucun risque ou danger pour l'enfant à naître n'est attendu lorsque l'exposition ne dépasse par la BIEL. Il y a évidence chez les animaux et/ou les humains que cette matière a le potentiel de causer un dommage à l'enfant à naître si les niveaux d'exposition dépassent la valeur de la BIEL ». ¹¹ Après plusieurs tentatives infructueuses, il n'a pas été possible de savoir sur quelles bases Boehringer Ingelheim a attribué la catégorie 1b à sa valeur de référence pour la grossesse c.-à-d. quels sont les effets foeto-maternels qui ont été étudiés. De manière générale, les fabricants ne fournissent aucune information quant aux effets sur la santé des travailleurs et travailleuses qui sont pris en compte dans l'établissement de leurs valeurs de référence pour le bromure d'ipratropium et le sulfate de salbutamol.

Des incertitudes persistent donc quant aux prémisses qui sous-tendent la valeur de la VEMP-8 heures des fabricants. Si cette valeur est présumée sécuritaire pour la grossesse, il n'est pas clair dans quelle mesure elle a été quantitativement évaluée avec le souci de protéger contre des effets indésirables sur le développement du fœtus ou la santé de la mère. Il y a matière à débat à savoir si le fœtus doit être considéré comme plus sensible que sa mère aux effets secondaires néfastes du sulfate de salbutamol ce qui impliquerait que la concentration plasmatique que le fœtus peut tolérer soit inférieure à celle de la mère. Or, comme la figure 4 l'a mis en évidence, le profil temporel de la concentration de salbutamol chez le fœtus, à conditions d'exposition données, se superpose pratiquement à celui de la mère, et la concentration maximale atteinte finit par être même légèrement plus élevée. Dans le cas, qui demeure hypothétique, où le fœtus serait plus sensible aux effets du salbutamol à concentration plasmatique donnée, il serait nécessaire que la valeur de la VEMP-8 heures soit abaissée afin de s'assurer que la concentration foetale de salbutamol soit plus faible que celle modélisée chez la femme enceinte.

¹¹ Catégorie 1b; voir la FDS de l'annexe 2.

Forces et limites

La démarche entreprise a ses forces et ses limites. Ses principales forces résident en : 1) le choix des médicaments à échantillonner basé sur des critères définis par un groupe multidisciplinaire et multiorganisationnel, et validé par sondage auprès d'inhalothérapeutes en pratique active dans des établissements de santé; 2) un échantillonnage fait en milieu de soins, dans un contexte thérapeutique réel; 3) une méthodologie rigoureuse validée par les experts de l'IRSST; 4) la quantification de l'exposition spécifique à deux médicaments, le bromure d'ipratropium et le sulfate de salbutamol, et le repérage de valeurs de référence et 5) le recours à une modélisation pharmacocinétique, un outil d'analyse établi et reconnu depuis des décennies en toxicologie et en pharmacologie.

La démarche comporte également des limites liées à l'échantillonnage qui, pour l'instant, n'a été effectué qu'en milieu de soins pour adultes. Aucune mesure n'a été prise en milieu de soins pédiatriques. Autres limites : les conditions environnementales particulières qui prévalaient au moment de l'échantillonnage fait en contexte pandémique, le petit nombre d'échantillons recueillis et le nombre maximal de traitements administrés pendant une journée d'échantillonnage qui n'a pas excédé six traitements. Enfin, la modélisation pharmacocinétique comporte des incertitudes inhérentes à toute approche qui a recours à des modèles plutôt que des données réelles mesurées, incertitudes qui viendront nuancer l'interprétation de ses résultats.

Dès le début, il est apparu important que l'évaluation se déroule en milieu de soins pour adultes et en milieu de soins pédiatriques, ce dernier pouvant comporter un risque d'exposition plus élevé compte tenu des caractéristiques de la clientèle notamment de la plus grande difficulté qu'ont les enfants à collaborer aux traitements administrés en aérosols par nébulisation. Ce facteur influence l'exposition de l'inhalothérapeute en prolongeant la durée du traitement et en plaçant le thérapeute à proximité de la source d'émission des aérosols (1). L'extrapolation des résultats de l'échantillonnage fait en milieu de soins pour adultes à la clientèle pédiatrique devra également prendre en compte le fait que des doses plus faibles de médicaments administrées en milieu de soins pédiatriques pourraient contribuer à diminuer le niveau d'exposition de l'inhalothérapeute.

En contexte de pandémie, l'échantillonnage a eu lieu dans des conditions particulières qui influenceront la généralisation des résultats : un seul patient par chambre et par conséquent un seul traitement administré à la fois, la porte de la chambre étant fermée en tout temps. De plus, indépendamment du contexte pandémique, pour les fins de l'évaluation, l'inhalothérapeute a eu pour consigne de demeurer à proximité du patient pendant toute la durée du traitement ce que le thérapeute n'est pas toujours tenu de faire.

Le petit nombre d'échantillons prélevés a entraîné un manque de précision des estimations qui se traduit par des intervalles de confiance larges autour des concentrations moyennes. Soulignons cependant que la limite supérieure des intervalles de confiance était toujours inférieure aux valeurs de référence. Malgré le constat d'un niveau d'exposition plus faible en

présence d'une meilleure ventilation locale (un seul échantillon prélevé à 26 CAH), en l'absence d'un nombre suffisant d'échantillons, nous ne pouvons conclure de manière définitive quant à l'effet de la ventilation sur les niveaux d'exposition des inhalothérapeutes. De plus, le petit nombre d'événements survenus pendant les traitements n'a pas permis une analyse plus poussée de leur impact sur les concentrations mesurées, au-delà du constat que le déplacement du masque pendant le traitement a été associé aux concentrations de bromure d'ipratropium et de sulfate de salbutamol les plus élevées.

Le nombre maximal de traitements administrés lors d'une journée d'échantillonnage s'est élevé à six. Nous sommes bien loin du pic saisonnier (saison grippale) de 15-20 traitements par quart de travail. Aussi n'a-t-il pas été possible de calculer l'EQM correspondant à une exposition cumulative maximale. Le contexte saisonnier a néanmoins été pris en compte dans la modélisation révélant une proportion élevée de dépassements des valeurs du scénario de référence lors du pic saisonnier.

La modélisation pharmacocinétique spécifiquement réalisée dans le cadre du présent travail comporte également ses limites propres. Tout d'abord, le modèle, dont la version modifiée ici n'a pas à ce jour fait l'objet d'une publication révisée par les pairs, semble sous-estimer, par un facteur d'environ 2, les concentrations plasmatiques intégrées dans le temps (SSC) à concentrations d'exposition données. Toutefois, cette sous-estimation ne porte vraisemblablement pas à conséquence dans le cas à l'étude. En effet, la sous-estimation observée est, selon toute probabilité, commune autant au modèle de l'adulte « moyen » utilisé pour simuler le scénario d'exposition de référence (VEMP-8 heures) qu'au modèle spécifique à la femme enceinte utilisé pour simuler l'exposition sur le terrain des inhalothérapeutes dans le cadre de leur travail. Il n'y a à *priori* aucune raison de penser que la sous-estimation est plus importante dans un cas que dans l'autre. Donc, comme l'évaluation ici revient à réaliser une comparaison entre deux concentrations plasmatiques modélisées, l'erreur d'évaluation du risque découlant de la sous-estimation originale apparaît improbable. Par ailleurs, il a été vérifié que même en corrigeant la valeur du paramètre de clairance dans le modèle PBPK de manière à ce que la SSC soit augmentée par un facteur de 2 (ce qui revient à compenser la sous-estimation du modèle en ce qui a trait à ce paramètre tel que décrit plus haut, voir figure 2), la simulation ne prévoit pas d'accumulation d'une journée à l'autre en cas d'exposition répétée suivant la séquence que décrit la figure 3.

Une autre limite relative à la modélisation réside dans le fait que le modèle de Bogen et Fridén (2019) sous-tend une exposition au sulfate de salbutamol sous forme d'aérosols produits dans le cadre d'un traitement pharmacologique. La mesure avec laquelle les concentrations et les caractéristiques granulométriques du sulfate de salbutamol retrouvés dans l'air ambiant lors de l'échantillonnage terrain peuvent se comparer à celles du même médicament inhalé par un patient demeure incertaine.

6 CONCLUSION

L'échantillonnage environnemental et la modélisation pharmacocinétique ont apporté des éléments de réponse à la question posée par les médecins de la C MPH-PMSD : « *Quelle dose de médicament se retrouve dans la circulation sanguine de l'inhalothérapeute enceinte lorsqu'elle administre des médicaments en aérosolthérapie par nébulisation?* ». Les inhalothérapeutes sont exposé(e)s au bromure d'ipratropium et au sulfate de salbutamol lorsqu'ils ou elles administrent ces médicaments en aérosols par nébulisation. Leur niveau d'exposition ponctuelle varie d'un traitement à l'autre. Il est influencé par l'état de santé respiratoire du patient, le système utilisé pour l'administration du médicament, le masque troué générant le plus de particules dans l'air ambiant, le système de ventilation en place et la survenue d'événements pendant le traitement. Le niveau d'exposition cumulative varie également, cette fois-ci en fonction des niveaux d'exposition ponctuelle et du nombre de traitements administrés pendant le quart de travail.

Bien que les concentrations mesurées par échantillonnage et celles estimées par la modélisation dans certaines conditions d'exposition se situent en deçà des valeurs de référence proposées par les fabricants, une question demeure à savoir si les valeurs de référence sont sécuritaires pour la grossesse. De plus, la modélisation comporte des incertitudes qui viendront nuancer l'interprétation de ses résultats.

La généralisation des résultats devra prendre en compte les conditions per pandémiques et expérimentales dans lesquelles l'échantillonnage s'est déroulé et les caractéristiques de la clientèle, une clientèle adulte, qui diffèrent de celles de la clientèle pédiatrique. Les résultats ne peuvent cependant pas être extrapolés à l'administration d'autres médicaments que ceux qui ont été étudiés.

Enfin, dans une optique de prévention, les milieux de soins pourront miser sur la présence d'un système de ventilation efficace dans les locaux où les traitements en aérosols par nébulisation sont administrés, sur un nombre de traitements maximal par quart de travail et sur l'emploi de filtres HEPA sur les embouts buccaux pour diminuer l'exposition des inhalothérapeutes enceintes.

7 RÉFÉRENCES

1. Goulet L, Lafrenière L, Frenette N *et al.* L'exposition à des substances chimiques chez les inhalothérapeutes enceintes : impact potentiel sur le déroulement et le résultat de la grossesse. INSPQ; 2012.
2. Marchand G, Cloutier Y, Wingert L, Lavoie J. Caractérisation des particules présentes dans la zone respiratoire des inhalothérapeutes lors de l'administration de médicaments. Rapport d'expertise à diffusion restreinte. Numéro D2017-048. IRSST; 2018.
3. Gouvernement du Québec. Règlement sur la santé et la sécurité du travail [Internet]. [cité 21 novembre 2023]. Disponible sur : <https://www.legisquebec.gouv.qc.ca/fr/document/rc/s-2.1,%20r.%2013>
4. Gouvernement du Canada. Centre canadien d'hygiène et de sécurité au travail [Internet]. 2023 [cité 21 novembre 2023]. Disponible sur : <https://www.cchst.ca/index.html>
5. Gouvernement du Canada. Code canadien du travail [Internet]. 2022 [cité 21 novembre 2023]. Disponible sur : <https://laws-lois.justice.gc.ca/fra/lois/l-2/>
6. Santé Canada. Manuel de référence sur les exigences du SIMDUT - Partie II - en vertu de la Loi sur les produits dangereux et du règlement sur les produits contrôlés. [Internet]. 2017/12/01 [cité 21 novembre 2023]. Disponible sur : https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/ewh-semt/alt_formats/hecs-sesc/pdf/pubs/occup-travail/ref_man/part_2a-fra.pdf
7. Association canadienne de normalisation. Normes CSA [Internet]. [Cité 21 novembre 2023]. Disponible sur : <https://www.cnesst.gouv.qc.ca/fr/prevention-securite/identifier-corriger-risques/normes-csa>
8. Krishnan K et Andersen ME. Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling in Toxicology. In: Principles and Methods of Toxicology. 4th ed. Ann Arbor, USA : Taylor & Francis; 2001. [A. W Hayes (ed.)].
9. Boger E, Fridén M. Physiologically Based Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling Accurately Predicts the Better Bronchodilatory Effect of Inhaled Versus Oral Salbutamol Dosage Forms. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. Févr. 2019; 32 (1) : 1-12.
10. Valcke M, Krishnan K. Assessing the impact of the duration and intensity of inhalation exposure on the magnitude of the variability of internal dose metrics in children and adults. Inhal Toxicol. Déc. 2011; 23 (14) : 863-77.
11. Vaupel P et Multhoff G. Blood Flow and Respiratory Gas Exchange in the Human Placenta at Term: A Data Update. In: Oxygen Transport to Tissue XLIII Advances in Experimental Medicine and Biology 1395 [Internet]. F Scholkmann, J LaManna, U Wolf (Eds.). Switzerland: Springer; 2022. Disponible sur : <https://doi.org/10.1007/978-3-031-14190-4>
12. Moore LG, Wesolowski SR, Lorca RA, Murray AJ, Julian CG. Why is human uterine artery blood flow during pregnancy so high? Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 1^{er} nov. 2022; 323 (5) : R694-9.

13. Sjögren E, Westergren J, Grant I, Hanisch G, Lindfors L, Lennernäs H, et al. In silico predictions of gastrointestinal drug absorption in pharmaceutical product development: application of the mechanistic absorption model GI-Sim. *Eur J Pharm Sci Off J Eur Fed Pharm Sci*. 16 juill. 2013; 49 (4) : 679-98.
14. Brown RP, Delp MD, Lindstedt SL, Rhomberg LR, Beliles RP. Physiological parameter values for physiologically based pharmacokinetic models. *Toxicol Ind Health*. 1997; 13 (4) : 407-84.
15. Ward JK, Dow J, Dallow N, Eynott P, Milleri S, Ventresca GP. Enantiomeric disposition of inhaled, intravenous and oral racemic-salbutamol in man--no evidence of enantioselective lung metabolism. *Br J Clin Pharmacol*. Janv. 2000; 49 (1) : 15-22.
16. Clewell HJ, Gentry PR, Kester JE, Andersen ME. Evaluation of physiologically based pharmacokinetic models in risk assessment: an example with perchloroethylene. *Crit Rev Toxicol*. Juin 2005; 35 (5) : 413-33.
17. Westerhof FJ, Zuidhof AB, Kok L, Meurs H, Zaagsma J. Effects of salbutamol and enantiomers on allergen-induced asthmatic reactions and airway hyperreactivity. *Eur Respir J*. Mai 2005; 25 (5) : 864-72.

ANNEXE 1 RÉSULTATS DU SONDAGE AUPRÈS DES SERVICES D'INHALOTHÉRAPIE DES CENTRES HOSPITALIERS DU QUÉBEC

PRÉAMBULE

Le Groupe de travail en inhalothérapie (GTI) de l'INSPQ est un comité d'experts pluridisciplinaire¹² dont le mandat est de soutenir les médecins désignés au programme Pour une maternité sans danger (PMSD) dans l'émission de recommandations pour les inhalothérapeutes enceintes exposées aux aérosols par nébulisations. Une des activités réalisées par le GTI pour remplir ce mandat a consisté en un sondage effectué auprès des responsables des services d'inhalothérapie des centres hospitaliers du Québec.

OBJECTIFS DU SONDAGE

Le sondage avait comme objectifs de documenter : 1) les pratiques de réaffectation des inhalothérapeutes enceintes exposées aux aérosols par nébulisations et 2) la journée type de l'inhalothérapeute qui administre le sulfate de salbutamol, le bromure d'ipratropium et la tobramycine en nébulisation. Bien que ne faisant pas partie de son mandat, le GTI a voulu connaître également les pratiques de réaffectation des centres hospitaliers lorsque l'inhalothérapeute enceinte est exposée à des gaz anesthésiants.

DÉROULEMENT DU SONDAGE

Le sondage a été réalisé à l'aide du logiciel Lime Survey. L'OPIQ (Ordre professionnel des inhalothérapeutes du Québec) s'est chargé de l'envoi d'un courriel invitant 50 responsables de services d'inhalothérapie à participer au sondage. Celui-ci s'est déroulé du 26 juillet au 27 septembre 2019. Un rappel a été fait le 4 septembre. Les répondant(es) étaient invité(es) à remplir un questionnaire pour chacun des services dont ils elles étaient responsables.

¹² Composition du groupe de travail : Lise Goulet, médecin-conseil, INSPQ, responsable du groupe de travail; Sylvie Bédard, conseillère en santé et sécurité du travail, ASSTSAS; Francine Codère, médecin responsable, CIUSSS de l'Estrie; Marie Ducharme, médecin désignée, CISSS Gaspésie-Iles-de-la-Madeleine; Nicole Laberge, inhalothérapeute, représentante de l'OPIQ, chef professionnel et chef de service, CHU Sainte-Justine; Geneviève Fortin, pharmacienne, Centre IMAGE, CHU Sainte-Justine; Rahul Gaydhani, hygiéniste du travail, CIUSSS Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal; Sophie Therrien, conseillère en hygiène du travail, Hôpital du Sacré-Cœur du CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal et Mathieu Valcke, toxicologue, INSPQ.

PORTRAIT DES RÉPONDANTES ET DES RÉPONDANTS

Vingt inhalothérapeutes responsables de 23 services ont rempli le questionnaire soit 40 % des personnes ciblées. Les répondant(es) exerçaient les fonctions administratives suivantes : chefs de service (12), chef de service par intérim (1), coordonnatrices techniques (3), aides-chefs (3) et chef adjointe par intérim (1). Quatre assumaient la responsabilité d'un service d'inhalothérapie au bloc opératoire. La première partie du sondage (les pratiques de réaffectation) a été remplie pour 23 services d'inhalothérapie et la seconde (journée type de l'inhalothérapeute), pour 21 services.

En 2017-2018, l'OPIQ comptait 4 288 membres inscrits. De ce nombre, 84,7 % étaient des femmes. Le tableau 1.1 présente la répartition des services pour lesquels un questionnaire a été rempli et le pourcentage des inhalothérapeutes membres de l'OPIQ, dans chacune des régions sociosanitaires du Québec.

Les services couverts par le sondage se retrouvent dans huit des seize régions sociosanitaires du Québec (50 % des régions). Ces huit régions emploient 72,5 % des inhalothérapeutes membres de l'OPIQ qui pratiquent au Québec. Dix des 23 services (43,5 %) se retrouvent dans la région de Montréal, région qui emploie 33,4 % des membres de l'ordre pratiquant au Québec.

Tableau 1.1 Répartition des services couverts par le sondage et des membres de l'OPIQ, selon la région sociosanitaire

Région sociosanitaire	Services couverts par le sondage	Nombre %	Membres de l'OPIQ en 2017-2018 ^a (%)
Bas-Saint-Laurent	0	0	2,1
Saguenay-Lac-Saint-Jean	0	0	3,9
Capitale-Nationale	5	21,7	11,9
Mauricie et Centre-du-Québec	0	0	6,0
Estrie	2	8,7	5,6
Montréal	10	43,5	33,4
Outaouais	0	0	3,3
Abitibi-Témiscamingue	2	8,7	2,2
Côte-Nord	0	0	1,1
Nord-du-Québec	1	4,3	0,3
Gaspésie-Îles-de-la-Madeleine	1	4,3	1,0
Chaudière-Appalaches	1	4,3	4,6
Laval	0	0	2,8
Lanaudière	0	0	3,1
Laurentides	0	0	5,2
Montérégie	1	4,3	13,5
TOTAL	23	100,0	100,0

^a Source : Ordre professionnel des inhalothérapeutes du Québec, rapport annuel 2017/2018. N. B. Les 45 membres hors Québec sont exclus du calcul : https://www.opiq.qc.ca/wp-content/uploads/2018/09/opiq_rapport_2017-2018_VF.pdf N.B.

Partie 1 Les pratiques de réaffectation des inhalothérapeutes enceintes dans 23 services d'inhalothérapie du Québec

QUESTION 1

Pour chacune des substances suivantes, indiquez quelle est la pratique dans votre établissement¹³ lorsqu'une inhalothérapeute est enceinte?

Le tableau 1.2 présente les pratiques de réaffectation des inhalothérapeutes enceintes, pour chacune des substances utilisées. Les substances les plus couramment utilisées (par plus de 75 % des services) sont, en ordre décroissant : le desflurane et le sevoflurane (100 %), le bromure d'ipratropium et le sulfate de salbutamol (95,7 %), le protoxyde d'azote (91,3 %), l'épinéphrine (87 %), la tobramycine (82,6 %) et la métacholine (78,3 %).

Les pratiques de réaffectation varient grandement d'une substance à l'autre et d'un service à l'autre. Pour les 21 substances utilisées, deux (9,5 %) font consensus entre les services puisque 0 % des inhalothérapeutes enceintes continue de les administrer : l'amphotéricine B et la ribavirine. L'absence de consensus la plus marquée est observée pour quatre substances (19,0 %). En effet, c'est près d'une inhalothérapeute sur deux qui continue d'être exposée pendant la grossesse alors qu'une sur deux cesse d'être exposée. Ces substances sont la dexaméthasone, la métacholine, la milrinone et le sulfate de morphine. En ce qui concerne les gaz anesthésiants, les pratiques sont moins divergentes, car seul un faible pourcentage d'inhalothérapeutes enceintes continue d'être exposé pendant la grossesse (entre 4,8 % et 8,7 % selon la substance).

Cette variation dans les pratiques de réaffectation s'observe également pour les trois substances ciblées par le sondage : le bromure d'ipratropium, le sulfate de salbutamol et la tobramycine. Un peu moins de 70 % des inhalothérapeutes enceintes continuent d'administrer le bromure d'ipratropium. Ce pourcentage atteint 95,5 % pour le sulfate de salbutamol. À l'opposé, neuf inhalothérapeutes sur dix cessent d'administrer la tobramycine pendant leur grossesse.

¹³ Bien que le mot « établissement » ait été utilisé dans chacune des questions, la consigne a été donnée aux responsables de services de donner l'information concernant chacun des services sous leur responsabilité.

Tableau 1.2 Pratiques de réaffectation des inhalothérapeutes enceintes, pour chacune des substances utilisées

	L'inhalothérapeute enceinte		
	Continue ¹	Cesse	NSP ²
Médicaments			
Acétylcystéine (Mucomist®)	4 (25 %)	12 (75 %)	7
Bromure d'ipratropium (Atrovent®)	15 (68,2 %)	7 (31,8 %)	1
Chlorhydrate de lidocaïne (Xylocaïne®)	7 (63,6 %)	4 (36,4 %)	12
Citrate de fentanyl (Sublimaze®)	4 (36,4 %)	7 (63,6 %)	12
Colistiméthate sodique (Colimycine®)	1 (12,5 %)	7 (87,5 %)	15
Dexaméthasone (Decadron®)	5 (45,5 %)	6 (54,5 %)	12
Dornase alfa (Pulmozyme®)	3 (27,3 %)	8 (72,7 %)	12
Épinéphrine (Vaponephrine™ Adrenalin™)	7 (35 %)	13 (65 %)	3
Epoprostenol sodique (Flolan®)	3 (23,1 %)	10 (76,9 %)	10
Métacholine	8 (44,4 %)	10 (55,6 %)	5
Milrinone (Primacor®)	4 (44,4 %)	5 (55,6 %)	14
Sulfate de Sulfate de salbutamol (Ventolin®)	21 (95,5 %)	1 (4,5 %)	1
Sulfate de morphine	5 (55,6 %)	4 (44,4 %)	14
Verapamil (Isoptin®)	1 (20 %)	4 (80 %)	18
Autres médicaments, spécifier :		1 (monoxyde d'azote)	
Antibiotiques			
Amphotéricine B (Amphotec®)	0 (0 %)	7 (100 %)	16
Dichlorohydrate ou Isothionate de pentamidine (Pentamidine®)	1 (5,9 %)	16 (94,1 %)	6
Ribavirine (Virazole®)	0 (0 %)	12 (100 %)	11
Tobramycine (Nebcin®)	2 (10,5 %)	17 (89,5 %)	4
Autres antibiotiques, spécifier		1 (Aztreonam [Cayston], mikacine et Colistine)	
Gaz anesthésiants			
Desflurane	2 (8,7 %)	21 (91,3 %)	0
Protoxyde d'azote	1 (4,8 %)	20 (95,2 %)	2
Sevoflurane	2 (8,7 %)	21 (91,3 %)	0

¹ Les pourcentages sont calculés pour les services qui ont déclaré utiliser la substance.

² Ne s'applique pas, car non utilisé dans notre établissement.

QUESTION 2

Dans votre établissement, à quelles tâches ou dans quels services les inhalothérapeutes enceintes sont-elles réaffectées? (Ex. : tâche : tests de fonction respiratoire; service : clinique externe, unité de soins ou autre; si tel est le cas, s'il vous plaît spécifier [ex. : unité de soins intensifs]).

Les réponses à cette question sont détaillées à l'annexe 1. Les tâches ou services qui ont le plus souvent été mentionnés quand il s'agit de la réaffectation des inhalothérapeutes enceintes sont, par ordre décroissant, les tests de fonction respiratoire (82,6 %), les soins intensifs (34,8 %), l'unité néonatale (26,1 %), les cliniques spécialisées (MPOC, abandon du tabac) (26,1 %) et les tâches clérico-administratives (26,1 %).

Partie 2 Une journée type de l'inhalothérapeute dans 21 services d'inhalothérapie du Québec

SALBUTAMOL ET IPRATROPIUM

QUESTION 1

Dans votre établissement, l'inhalothérapeute administre-t-elle (il) le salbutamol et le bromure d'ipratropium en nébulisation?

1. Oui (17).
2. Non (4).

Commentaires :

- Le salbutamol et le bromure d'ipratropium sont administrés en nébulisation dans 81 % des services (17/21).
- Un des quatre services qui n'administrent pas ces médicaments en nébulisation est un bloc opératoire. Dans les trois autres services, il est possible que les médicaments soient administrés à l'aide de doseurs.

QUESTION 2¹⁴

Dans votre établissement, observez-vous un pic saisonnier quant à la fréquence quotidienne d'administration du salbutamol et du bromure d'ipratropium?

1. Oui (14).
 2. Non (3).
- Le pic saisonnier correspond à la saison grippale qui dans la majorité des milieux s'étend de novembre à mars soit sur une période de 5 mois.
 - Les trois services pour lesquels les responsables ne rapportent pas de pic saisonnier sont des blocs opératoires.

¹⁴ Cette question a été remplie par les responsables des 17 services qui administrent le salbutamol et le bromure d'ipratropium en nébulisation.

Dans les services où un pic saisonnier est observé (14 services)

a) En-dehors du pic saisonnier

En-dehors du pic saisonnier, dans votre établissement, diriez-vous que l'inhalothérapeute administre, en moyenne, 6-7 nébulisations de salbutamol par jour?

1. Oui (10/14).
2. Non, elle en administre moins (3/14).
 - 0-3/jour (2).
 - À l'aide de doseurs presque exclusivement (1).
3. Non, elle en administre plus (1/14).
 - 10-11/jour.

En-dehors du pic saisonnier, dans votre établissement, diriez-vous que l'inhalothérapeute administre, en moyenne, 6-7 nébulisations de salbutamol + bromure d'ipratropium par jour?

1. Oui (8/14).
2. Non, elle (il) en administre moins (5/14).
 - 0-3/jour (4).
 - À l'aide de doseurs presque exclusivement (1).
3. Non, elle en administre plus (1/14).
 - 10-11/jour.

Commentaires :

- En dehors du pic saisonnier, dans la majorité des services, l'inhalothérapeute administre en moyenne 6-7 nébulisations de salbutamol par jour (10/14 soit 71,4 %) et 6-7 nébulisations de salbutamol + bromure d'ipratropium par jour (8/14 ou 57,1 %).
- Dans les autres services, sauf un, la fréquence quotidienne d'administration est moins élevée.

b) Pendant le pic saisonnier

Pendant le pic saisonnier, indiquez combien de nébulisations de salbutamol, dans votre établissement, l'inhalothérapeute administre, en moyenne, par jour?

0-5/jour	(1/14)
5-10/jour	(1/14)
10-15/jour	(6/14)
20/jour	(4/14)
40/jour	(1/14)
Très variable	(1/14)

Pendant le pic saisonnier, indiquez combien de nébulisations de salbutamol + ipratropium, dans votre établissement, l'inhalothérapeute administre, en moyenne, par jour?

0-5/jour	(2/14)
5-10/jour	(4/14)
10-15/jour	(5/14)
20/jour	(2/14)
Très variable	(1/14)

Commentaires :

- Pendant le pic saisonnier, dans près de 80 % des services (11/14), le salbutamol en nébulisation est administré par l'inhalothérapeute 10 fois et plus par jour. Dans cinq services (35,7 %), la fréquence atteint 20 fois et plus par jour.
- Pour le salbutamol + l'ipratropium, le nombre de nébulisations est moins élevé : dans 7 services (50 %), l'inhalothérapeute administre 10 nébulisations et plus par jour et dans 2 services (14,3 %), 20 nébulisations et plus.

Dans les services où il n'y a pas de pic saisonnier (3 services)

Dans votre établissement, diriez-vous que l'inhalothérapeute administre, en moyenne, 6-7 nébulisations de salbutamol par jour?

1. Oui (1/3).
2. Non, elle (il) en administre moins (2/3).
 - 1/3 mois (1).
 - 3/semaine (1).

Dans votre établissement, diriez-vous que l'inhalothérapeute administre, en moyenne, 6-7 nébulisations de salbutamol + bromure d'ipratropium par jour?

1. Oui (1/3).
2. Non, elle (il) en administre moins (2/3).
 - 1/3 mois (1).
 - 3/semaine (1).

Commentaire :

- Dans deux des trois services (blocs opératoires) où il n'y a pas de pic saisonnier, le salbutamol et le bromure d'ipratropium ne sont pas administrés sur une base quotidienne.

QUESTION 3
Dans votre établissement, quel type de système est utilisé pour l'administration du salbutamol et du bromure d'ipratropium?

Tableau 1.3 Type de système utilisé pour l'administration du salbutamol et du bromure d'ipratropium dans 17 services.

	La plupart du temps	À l'occasion	Jamais	Non disponible dans notre établissement	Total
Conventionnel : nébuliseur à jet (type Hudson)	13 (76,4 %)	1 (5,9 %)	2 (11,8 %)	1 (5,9 %)	17 (100,0 %)
Avec filtre (Style Respiriguard)	1 (5,9 %)	9 (52,9 %)	5 (29,4 %)	2 (11,8 %)	17 (100,0 %)
Aerogen® Ultra	1 (5,9 %)	7 (41,2 %)	5 (29,4 %)	4 (23,5 %)	17 (100,0 %)

Commentaires :

- Le type de système le plus souvent utilisé pour l'administration du salbutamol et du bromure d'ipratropium est le nébuliseur à jet (type Hudson), dans un peu plus des trois quarts des services (13/17).
- Un peu plus de la moitié des services (9/17) utilise à l'occasion le système avec filtre (style Respiriguard).
- L'Aerogen® Ultra est disponible dans la majorité des établissements (13/17 services). Un seul service l'utilise la plupart du temps pour l'administration du salbutamol et de l'ipratropium.

QUESTION 4

Dans votre établissement, quel type de masque/embout est utilisé pour l'administration du salbutamol et du bromure d'ipratropium?

Tableau 1.4 Type de masque/embout utilisé pour l'administration du salbutamol et du bromure d'ipratropium dans 17 services.

	La plupart du temps	À l'occasion	Jamais	Non disponible dans notre établissement	Total
Embout buccal	4 (23,5 %)	9 (53,0 %)	4 (23,5 %)	0 (0,0 %)	17 (100,0 %)
Masque régulier (vert avec trou)	13 (76,5 %)	1 (5,9 %)	3 (17,6 %)	0 (0,0 %)	17 (100,0 %)
Masque style réanimation (fermé)	0 (0,0 %)	6 (35,3 %)	11 (64,7 %)	0 (0,0 %)	17 (100,0 %)
Masque semi-fermé (style réinspiration partielle)	0 (0,0 %)	6 (35,3 %)	10 (58,8 %)	1 (5,9 %)	17 (100,0 %)

Commentaires :

- Le masque régulier (vert avec trou) est celui qui est le plus souvent utilisé pour l'administration du salbutamol et de l'ipratropium, dans un peu plus des trois quarts des services (13/17).
- Vient ensuite l'embout buccal, dans environ le quart des services (4/17).
- Le masque style réanimation et le masque semi-fermé ne sont jamais utilisés par plus de la moitié des services.

TOBRAMYCINE

Les responsables de 21 services ont répondu aux questions se rapportant à la tobramycine. La tobramycine est administrée dans tous les services. Cependant, la fréquence d'administration est très variable :

- Moins d'une fois par semaine dans plus des deux tiers des services (15/21). Dans trois services, les responsables ont précisé que la tobramycine était administrée rarement, entre une et quatre fois par année.
- Une à six fois par semaine dans les services qui l'administrent sur une base hebdomadaire (6/21).

QUESTION 5

Dans votre établissement, quel type de système est utilisé pour l'administration de la tobramycine?

Tableau 1.5 Type de système utilisé pour l'administration de la tobramycine dans 21 services

	La plupart du temps	À l'occasion	Jamais	Non disponible dans notre établissement	Total
Conventionnel : nébuliseur à jet (type Hudson)	3 (14,3 %)	1 (4,7 %)	14 (66,7 %)	3 (14,3 %)	21 (100,0 %)
Avec filtre (style Respirguard)	11 (52,4 %)	4 (19,1 %)	4 (19,1 %)	2 (9,5 %)	21 (100,0 %)
Aerogen® Ultra	3 (14,3 %)	1 (4,8 %)	10 (47,6 %)	7 (33,3 %)	21 (100,0 %)

Commentaires :

- Le type de système le plus souvent utilisé pour l'administration de la tobramycine est le système avec filtre (style Respirguard) (52,4 % des services). Si l'on y ajoute l'Aerogen® Ultra, c'est deux tiers des services qui utilisent l'un ou l'autre système.
- En contrepartie, deux tiers des services n'utilisent jamais le nébuliseur à jet (type Hudson) pour l'administration de la tobramycine.

QUESTION 6

Dans votre établissement, quel type de masque/embout est utilisé pour l'administration de la tobramycine?

Tableau 1.6 Type de masque/embout utilisé pour l'administration de la tobramycine dans 21 services

	La plupart du temps	À l'occasion	Jamais	Non disponible dans notre établissement	Total
Embout buccal	12 (57,1 %)	3 (14,3 %)	5 (23,8 %)	1 (4,8 %)	21 (100,0 %)
Masque régulier (vert avec trou)	3 (14,3 %)	5 (23,8 %)	12 (57,1 %)	1 (4,8 %)	21 (100,0 %)
Masque style réanimation (fermé)	0 (0,0 %)	2 (9,5 %)	17 (81,0 %)	2 (9,5 %)	21 (100,0 %)
Masque semi-fermé (style réinspiration partielle)	3 (14,3 %)	3 (14,3 %)	12 (57,1 %)	3 (14,3 %)	21 (100,0 %)

Commentaires :

- L'embout buccal est utilisé la plupart du temps dans un peu plus de la moitié des services.
- Environ 60 % des services n'utilisent jamais le masque régulier (vert avec trou) ou le masque semi-fermé (style réinspiration partielle) pour l'administration de la tobramycine.
- Enfin, environ 80 % n'utilisent jamais le masque style réanimation (fermé).

Conclusion

Le présent sondage a permis de documenter les pratiques de réaffectation des inhalothérapeutes enceintes exposées aux aérosols par nébulisations et la journée type de l'inhalothérapeute qui administre le salbutamol, le bromure d'ipratropium et la tobramycine en nébulisation, dans 23 services d'inhalothérapie du Québec. Comme l'OPIQ ne possède pas de données sur le nombre de services d'inhalothérapie que l'on retrouve dans l'ensemble du Québec, le taux de participation a été calculé en fonction du nombre de responsables de services, information dont l'OPIQ dispose. Un taux de participation de 40 % a été jugé satisfaisant par notre collaboratrice de l'Ordre qui ajoute « qu'il est rare que nous ayons un tel pourcentage de réponses ». Au Québec, trois régions sociosanitaires emploient près de 60 % des inhalothérapeutes inscrits à l'OPIQ et qui pratiquent dans la province : la Capitale nationale, Montréal et la Montérégie. Ces trois régions regroupent près de 70 % des services couverts par le sondage.

Les résultats du sondage montrent que les pratiques de réaffectation varient grandement d'un service à l'autre. De telles variations s'expliquent entre autres par une divergence dans la perception du risque encouru par l'inhalothérapeute enceinte. Cette divergence vient renforcer les besoins d'harmonisation des pratiques. C'est dans cette optique que les travaux du Groupe de travail en inhalothérapie (GTI) de l'INSPQ s'inscrivent.

Enfin, les informations recueillies dans la deuxième partie du sondage qui portait plus spécifiquement sur le nombre moyen de nébulisations pendant une journée type, de même que sur les systèmes et équipements utilisés, sont venues confirmer que le protocole d'échantillonnage que le GTI a rédigé pour évaluer l'exposition des inhalothérapeutes à des aérosols par nébulisations colle bien à la réalité des milieux de soins.

Tableau 1.7 Tâches ou services auxquels les inhalothérapeutes enceintes sont réaffectées dans les 23 services pour lesquels un questionnaire a été rempli

Répondant(e)	Fonction	Réaffectation
1	Chef des services respiratoires et électrophysiologie	Étage; Urgence; Soins intensifs chirurgicaux (SIC); Tente de fonction respiratoire.
2	Chef de service - bloc opératoire et services péri opératoires	En épreuves diagnostiques, elles font tous les tests sauf la pentamidine; Il y a un questionnaire rempli par la secrétaire pour s'assurer que le patient n'a pas d'infection respiratoire.
3	Coordonnateur bloc opératoire, perfusion, services respiratoires et URDM	Physiologie respiratoire; salle d'induction au bloc opératoire; Unité néonatale : patients non infectés et patients qui ne sont pas sous lait maternel depuis plus de 21 jours; Projet en cours pour réaffectation en obstétrique (salle de césarienne).
4	Chef de service	Soins intensifs néonataux jusqu'à 22 semaines; Après 22 semaines, sont réaffectées dans le laboratoire de sommeil ou physiologie respiratoire si le budget le permet.
5	Chef des activités respiratoires	Tests de fonction respiratoire chez la clientèle externe et hospitalisée (qui se déplace en pneumologie); Rencontre les patients de la clinique externe pour l'explication et le prêt d'appareil d'oxymétrie nocturne et de polysomnographie.
6	Chef adjointe	Ne vont plus au bloc opératoire, pédiatrie, obstétrique, psychiatrie; Aucune RCR; Aucun contact avec patient en isolement aérien; Ne vont plus à l'urgence ou aux soins intensifs à moins que le patient soit stable; Aucune pagette pour des stats.
7	Chef de service	Les inhalothérapeutes sont affectées aux soins intensifs jusqu'à la 24e semaine. Elles ne vont cependant pas dans les iso respiratoires et ne prennent pas en charge les patients recevant du Flolan ou Milrenone; Par la suite, elles sont transférées en fonction respiratoire, jusqu'à 36 semaines; Pour les inhalothérapeutes du bloc opératoire, elles sont de plus en plus nombreuses à ne pas remettre leur papier de CSST au début. Lorsqu'elles le remettent, elles sont soit dirigées en fonction respiratoire ou sur des projets spéciaux et elles préparent les chariots de cas pour l'après-midi et le lendemain matin.
8	Chef de service respiratoire et anesthésie	Fonction respiratoire; soins intensifs chirurgicaux.
9	Chef de service	Les inhalothérapeutes travaillant au bloc opératoire sont en retrait préventif dès le certificat médical donné. Les inhalothérapeutes en soins critiques sont réaffectées dans l'unité des soins intensifs seulement.

Tableau 1.7 Tâches ou services auxquels les inhalothérapeutes enceintes sont réaffectées dans les 23 services pour lesquels un questionnaire a été rempli (suite)

Répondant(e)	Fonction	Réaffectation
10	Chef de service	Cliniques externes; Polysomnographie (examen et lectures); Titration; Oxymétrie nocturne; Bilan de base et TFR; Département d'électrophysiologie; CEA; Clinique MPOC; Soins à domiciles; Examen d'endoscopie; Administratif-clérical.
11	Chef de service	Les inhalothérapeutes enceintes sont réaffectées en : Physiologie respiratoire : tous les tests chez les enfants de plus de 5 ans si immunisés pour les maladies infantiles. Sinon les enfants de plus de 12 ans. Unité néonatale : Bébé qui ne sont pas en isolement et qui ne reçoivent pas de lait maternel depuis plus de 21 jours.
12	Chef adjointe	Elles sont réaffectées : Physiologie respiratoire; Unité néonatale.
13	Coordonnatrice technique inhalothérapie	Elles peuvent être réaffectées : Labo du sommeil; Fonction pulmonaire; Unité de soins intensifs néonatale (risque d'infection est plus bas); Ou rester dans le département d'inhalothérapie, mais réassignées à des projets ex. : audits des dossiers, mise à jour des protocoles, etc.
14	Chef de service des activités respiratoires	Les 24 premières semaines, elles sont retirées du bloc opératoire, de l'urgence et de la pédiatrie; Elles sont réaffectées aux soins intensifs et à l'étage; Après 24 semaines parfois avant, nous les formons en polysomnographie ambulatoire.
15	Coordonnateur bloc opératoire, perfusion, services respiratoires et URDM	Soins intensifs en néonatalogie; Laboratoire de fonction pulmonaire; Tâches administratives; Les employées du bloc opératoire ne veulent pas être réaffectées donc elles ne demandent pas de retrait.
16	Coordonnateur technique	Unité de soins intensifs; Centre d'enseignement; Centre d'abandon du tabagisme; Laboratoire de fonction respiratoire (sauf lors de provocation bronchique); Laboratoire de sommeil de jour; Service d'électrocardiographie (sauf journée de tapis roulant).
17	Chef de service	Test de fonction pulmonaire et Méthacholine; Polysomnographie ambulatoire; Sismothérapie (assistance ventilatoire effectuée en salle de réveil); Aérosol doseur (en surplus à l'équipe).

Tableau 1.7 Tâches ou services auxquels les inhalothérapeutes enceintes sont réaffectées dans les 23 services pour lesquels un questionnaire a été rempli (suite)

Répondant(e)	Fonction	Réaffectation
18	Chef adjointe	Physiologie respiratoire (bilan et Métacholine); Polysomnographie; Clinique d'enseignement asthme et MPOC; Holter; Clérical.
19	Chef de service	On les réaffecte soit à la clinique MPOC soit au secrétariat de pneumo (tâches de bureau)
20	Chef adjointe	Aux patients (soins intensifs, soins intensifs intermédiaires, unités de soins généraux) jusqu'au début de la 22e semaine; De 22 à 30 semaines, retirées du travail au patient. Elles font surtout des tâches administratives et des audits.
21	Chef adjointe	Arrêt tabagique; Traitement aux étages; Soins intensifs; Salle d'induction (bloc).
22	Chef des services respiratoires et électrophysiologie	Soins à domicile; Fonction respiratoire sauf métacholine; Apnée du sommeil; Unité de soins de courte durée (évaluation principalement); Urgence USI (selon le besoin seulement).
23	Chef de service bloc opératoire	Premier lieu on essaie de garder l'inhalothérapeute au bloc opératoire qui est dédié à la préparation des patients pour bloc nerveux; Monitor, assistance à l'anesthésiste; Pas de IV, Pas d'anesthésie générale, Pas de prise de sang; Ne peut pas être à la salle de réveil. Si pas possible-réaffectation aux cliniques externes (cardiologie [repos], fonction pulmonaire); Clinique préopératoire.

ANNEXE 2 FICHE DE DONNÉES DE SÉCURITÉ (FDS) COMBIVENT® RESPIMAT® SOLUTION POUR INHALATION (BROMURE D'IPRATROPIUM ET SULFATE DE SALBUTAMOL) BOEHRINGER INGELHEIM

SAFETY DATA SHEET
according to Regulation (EC) No. 1907/2006



Combivent® Respimat® solution for inhalation

Version	Revision Date:	SDS Number:	Date of last issue: -
1.0	28.10.2019	000000031081	Date of first issue: 28.10.2019

SECTION 1: Identification of the substance/mixture and of the company/undertaking

1.1 Product identifier

Trade name : Combivent® Respimat® solution for inhalation

Synonyms : Active ingredient: Ipratropium bromide monohydrate (<1%)
and Salbutamol sulphate (<3%)
Combivent® solution for inhalation for Respimat® (Liquids)

1.2 Relevant identified uses of the substance or mixture and uses advised against

Use of the Sub-
stance/Mixture : Solution for production of finished medicinal products.

1.3 Details of the supplier of the safety data sheet

Company : Boehringer Ing. Pharma GmbH & Co.KG
Binger Straße 173
55216 Ingelheim

Telephone : +498007790900

E-mail address of person
responsible for the SDS : EHS-Services@Boehringer-Ingelheim.com

1.4 Emergency telephone number

Int. Emergency Telephone number: +1 703-527-3887 Chemtrec 24-hours

SECTION 2: Hazards identification

2.1 Classification of the substance or mixture

Classification (REGULATION (EC) No 1272/2008)
Not a hazardous substance or mixture.

2.2 Label elements

Labelling (REGULATION (EC) No 1272/2008)
Not a hazardous substance or mixture.

Additional Labelling

EUH210 Safety data sheet available on request.

2.3 Other hazards

This substance/mixture contains no components considered to be either persistent, bioaccumulative and toxic (PBT), or very persistent and very bioaccumulative (vPvB) at levels of 0.1% or higher.

SAFETY DATA SHEET
according to Regulation (EC) No. 1907/2006



Combivent® Respimat® solution for inhalation

Version 1.0 Revision Date: 28.10.2019 SDS Number: 000000031081 Date of last issue: -
Date of first issue: 28.10.2019

SECTION 3: Composition/information on ingredients

3.2 Mixtures

Hazardous components

Chemical name	CAS-No. EC-No. Index-No. Registration number	Classification	Concentration (% w/w)
Salbutamol sulphate	51022-70-9 256-916-8	Skin Irrit. 2; H315 Eye Irrit. 2; H319 Repr. 2; H361d STOT SE 3; H335	< 3
Ipratropium Bromide Monohydrate	66985-17-9 622-130-2	Acute Tox. 4; H302 Acute Tox. 4; H332	< 1

For explanation of abbreviations see section 16.

SECTION 4: First aid measures

4.1 Description of first aid measures

- General advice : Remove from exposure, lie down.
Take off immediately all contaminated clothing.
Victim to lie down in the recovery position, cover and keep him warm.
First Aid responders should pay attention to self-protection and use the recommended protective clothing
- If inhaled : Move to fresh air.
Call a physician immediately.
- In case of skin contact : Wash off immediately with plenty of water.
Cover wound with sterile dressing.
Call a physician immediately.
- In case of eye contact : Rinse immediately with plenty of water for at least 15 minutes.
Keep eye wide open while rinsing.
Call a physician immediately.
- If swallowed : Rinse mouth.
Drink plenty of water.
Call a physician immediately.

4.2 Most important symptoms and effects, both acute and delayed

- Risks : No information available.

4.3 Indication of any immediate medical attention and special treatment needed

- Treatment : Symptomatic treatment (decontamination, vital functions).

SAFETY DATA SHEET

according to Regulation (EC) No. 1907/2006



Combivent® Respimat® solution for inhalation

Version	Revision Date:	SDS Number:	Date of last issue: -
1.0	28.10.2019	000000031081	Date of first issue: 28.10.2019

SECTION 5: Firefighting measures

5.1 Extinguishing media

Suitable extinguishing media : Use extinguishing measures that are appropriate to local circumstances and the surrounding environment.
Water
Foam
Carbon dioxide (CO₂)
Dry chemical

5.2 Special hazards arising from the substance or mixture

Specific hazards during fire-fighting : In case of fire and/or explosion do not breathe fumes.
Can be released in case of fire:
Carbon oxides
Nitrogen oxides (NO_x)
Sulphur oxides
Hydrogen bromide (HBr)

5.3 Advice for firefighters

Special protective equipment for firefighters : In the event of fire, wear self-contained breathing apparatus, complete suit protecting against chemicals

Further information : Fire residues and contaminated fire extinguishing water must be disposed of in accordance with local regulations.
Collect contaminated fire extinguishing water separately. This must not be discharged into drains.

SECTION 6: Accidental release measures

6.1 Personal precautions, protective equipment and emergency procedures

Personal precautions : Wear personal protective equipment.
Keep people away from and upwind of spill/leak.
Ensure adequate ventilation.
Suppress vapours with waterspray.

6.2 Environmental precautions

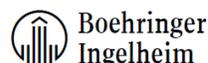
Environmental precautions : Do not flush into surface water or sanitary sewer system.

6.3 Methods and material for containment and cleaning up

Methods for cleaning up : Wear personal protective equipment.
Large spills should be collected mechanically (remove by pumping) for disposal.
Clean-up methods - small spillage
Soak up with inert absorbent material (e.g. sand, silica gel, acid binder, universal binder, sawdust).
Keep in suitable, closed containers for disposal.

SAFETY DATA SHEET

according to Regulation (EC) No. 1907/2006



Combivent® Respimat® solution for inhalation

Version 1.0 Revision Date: 28.10.2019 SDS Number: 00000031081 Date of last issue: -
Date of first issue: 28.10.2019

6.4 Reference to other sections

For disposal considerations see section 13., For personal protection see section 8.

SECTION 7: Handling and storage

7.1 Precautions for safe handling

- Advice on safe handling : Provide sufficient air exchange and/or exhaust in work rooms. Keep container closed when not in use.
- Advice on protection against fire and explosion : Keep away from heat and sources of ignition. Take precautionary measures against static discharges. Vapours may form explosive mixture with air.
- Hygiene measures : General industrial hygiene practice. Wash hands and face before breaks and immediately after handling the product. Keep working clothes separately.

7.2 Conditions for safe storage, including any incompatibilities

- Requirements for storage areas and containers : Keep tightly closed in a dry and cool place. Keep in a well-ventilated place. Protect from heat and direct sunlight. Jointless smooth floor
- Advice on common storage : Keep away from food, drink and animal feedingstuffs. Observe joint storage prohibition.
- Storage class (TRGS 510) : 12, Non Combustible Liquids

7.3 Specific end use(s)

- Specific use(s) : Consult the technical guidelines for the use of this substance/mixture.

SECTION 8: Exposure controls/personal protection

8.1 Control parameters

Components	Basis	Category	Values	Remark
Ipratropium Bromide Monohydrate 66985-17-9	BIEL	3B	3 µg/m ³ 12 µg/m ³ (BI-STEL 15 min,) 6 µg/m ³ (BI-STEL 60 min,)	
	BIPC	1b		
Abbreviations: BIEL = Boehringer Ingelheim Exposure Limit (internal value) BI-STEL = Boehringer Ingelheim Short-Term Exposure Limit (Excursion limit) BIPC = Boehringer Ingelheim Pregnancy Category BIPC 1b: No risk of harm to the unborn is to be expected, when the exposure does not exceed the BIEL value. There is evidence in animals and/or humans that this material has the potential to cause harm to the unborn at exposure levels exceeding the BIEL value.				

SAFETY DATA SHEET

according to Regulation (EC) No. 1907/2006



Combivent® Respimat® solution for inhalation

Version 1.0 Revision Date: 28.10.2019 SDS Number: 000000031081 Date of last issue: -
Date of first issue: 28.10.2019

Components	Basis	Category	Values	Remark
Salbutamol sulphate 51022-70-9	BIEL	3A	10 µg/m ³	
			40 µg/m ³ (BI-STEL 15 min, 2x) 20 µg/m ³ (BI-STEL 60 min, 1x)	
	BIPC	1b		
Abbreviations: BIEL = Boehringer Ingelheim Exposure Limit (internal value) BI-STEL = Boehringer Ingelheim Short-Term Exposure Limit (Excursion limit) BIPC = Boehringer Ingelheim Pregnancy Category BIPC 1b: No risk of harm to the unborn is to be expected, when the exposure does not exceed the BIEL value. There is evidence in animals and/or humans that this material has the potential to cause harm to the unborn at exposure levels exceeding the BIEL value.				

8.2 Exposure controls

Engineering measures

Local exhaust

Personal protective equipment

- Eye protection : Safety glasses with side-shields
- Hand protection :
 - Material : Nitrile rubber
 - Break through time : 480 min
 - Glove thickness : 0,43 mm
 - Directive : Protective gloves against chemicals and micro-organisms
 - Protective index : Class 6
- Skin and body protection : Chemical-protection suit
Laboratory: laboratory coat
- Respiratory protection : No personal respiratory protective equipment normally required.
Breathing apparatus needed only when aerosol or mist is formed.
Full protecting mask with filter:
ABEK2
- Protective measures : Handle in accordance with good industrial hygiene and safety practice.
Avoid contact with skin, eyes and clothing.
Do not breathe vapour.
Only use protective equipment in accordance with national/international regulations. Follow the national regulations about wearing personal protective equipment and the warranty given by the manufacturer for the safe function.

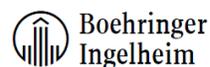
SECTION 9: Physical and chemical properties

9.1 Information on basic physical and chemical properties

Appearance : liquid

SAFETY DATA SHEET

according to Regulation (EC) No. 1907/2006



Combivent® Respimat® solution for inhalation

Version	Revision Date:	SDS Number:	Date of last issue: -
1.0	28.10.2019	000000031081	Date of first issue: 28.10.2019

Colour	:	No data available
Odour	:	No data available
Odour Threshold	:	No data available
pH	:	No data available
Melting point/range	:	No data available
Boiling point/boiling range	:	No data available
Flash point	:	Not applicable
Evaporation rate	:	No data available
Flammability (solid, gas)	:	does not ignite
Upper explosion limit / Upper flammability limit	:	Not applicable
Lower explosion limit / Lower flammability limit	:	Not applicable
Vapour pressure	:	No data available
Relative vapour density	:	No data available
Relative density	:	No data available
Density	:	No data available
Solubility(ies)	:	
Water solubility	:	No data available
Partition coefficient: n-octanol/water	:	No data available
Auto-ignition temperature	:	Not applicable
Decomposition temperature	:	No data available
Viscosity	:	
Viscosity, dynamic	:	No data available
Explosive properties	:	No data available
Oxidizing properties	:	No data available

9.2 Other information

No data available

SECTION 10: Stability and reactivity

10.1 Reactivity

No dangerous reaction known under conditions of normal use.

SAFETY DATA SHEET

according to Regulation (EC) No. 1907/2006



Combivent® Respimat® solution for inhalation

Version	Revision Date:	SDS Number:	Date of last issue: -
1.0	28.10.2019	000000031081	Date of first issue: 28.10.2019

10.2 Chemical stability

No decomposition if stored and applied as directed.

10.3 Possibility of hazardous reactions

Hazardous reactions : No dangerous reaction known under conditions of normal use.

10.4 Conditions to avoid

Conditions to avoid : Extremes of temperature and direct sunlight.

10.5 Incompatible materials

Materials to avoid : No data available

10.6 Hazardous decomposition products

No data available

SECTION 11: Toxicological information

11.1 Information on toxicological effects

Acute toxicity

Not classified based on available information.

Components:

Salbutamol sulphate:

Acute oral toxicity : LD50 (Rat): > 2.000 mg/kg

Acute inhalation toxicity : Remarks: No data available

Acute dermal toxicity : Remarks: No data available

Ipratropium Bromide Monohydrate:

Acute oral toxicity : LD50 (Rat): = 1.420 mg/kg
The value is given in analogy to the following substances:
Ipratropiumbromide

LD50 (Mouse): = 1.585 mg/kg
The value is given in analogy to the following substances:
Ipratropiumbromide

LD50 (Rabbit): = 1.920 mg/kg
The value is given in analogy to the following substances:
Ipratropiumbromide

LD50 (dog): = 1.300 mg/kg
The value is given in analogy to the following substances:
Ipratropiumbromide

Acute inhalation toxicity : LC50 (Guinea pig): > 30000 µg/kg
Exposure time: 6 h
Test atmosphere: dust/mist

SAFETY DATA SHEET

according to Regulation (EC) No. 1907/2006



Combivent® Respimat® solution for inhalation

Version	Revision Date:	SDS Number:	Date of last issue: -
1.0	28.10.2019	000000031081	Date of first issue: 28.10.2019

Assessment: The component/mixture is moderately toxic after short term inhalation.
The value is given in analogy to the following substances:
Ipratropiumbromide

Acute dermal toxicity : Remarks: No data available

Skin corrosion/irritation

Not classified based on available information.

Components:

Salbutamol sulphate:

Result : Skin irritation
Remarks : May cause irritation of the mucous membranes.

Ipratropium Bromide Monohydrate:

Remarks : No data available

Serious eye damage/eye irritation

Not classified based on available information.

Components:

Salbutamol sulphate:

Result : Mild eye irritation

Ipratropium Bromide Monohydrate:

Remarks : No data available

Respiratory or skin sensitisation

Skin sensitisation

Not classified based on available information.

Respiratory sensitisation

Not classified based on available information.

Components:

Salbutamol sulphate:

Species : Guinea pig
Result : Does not cause skin sensitisation.

Ipratropium Bromide Monohydrate:

Species : Guinea pig
Result : No alert for skin sensitization
The value is given in analogy to the following substances: Ipratropiumbromide

SAFETY DATA SHEET
according to Regulation (EC) No. 1907/2006



Combivent® Respiamat® solution for inhalation

Version 1.0	Revision Date: 28.10.2019	SDS Number: 000000031081	Date of last issue: - Date of first issue: 28.10.2019
----------------	------------------------------	-----------------------------	--

Germ cell mutagenicity

Not classified based on available information.

Components:

Salbutamol sulphate:

Genotoxicity in vitro : Test Type: Ames-test
Test system: Salmonella typhimurium
Result: negative

Test Type: Chromosomal aberration test
Test system: Human lymphocytes
Result: negative
Remarks: In vitro tests did not show mutagenic effects

Genotoxicity in vivo : Test Type: Micronucleus test
Result: negative
Remarks: No mutagenic effects reported.

Ipratropium Bromide Monohydrate:

Genotoxicity in vitro : Test Type: Ames-test
Test system: Salmonella typhimurium
Result: negative
The value is given in analogy to the following substances:
Ipratropiumbromide

Genotoxicity in vivo : Test Type: Micronucleus test
Species: Mouse
Result: negative
The value is given in analogy to the following substances:
Ipratropiumbromide

Test Type: Cytogenetic assay
Species: Chinese hamster
Result: equivocal
The value is given in analogy to the following substances:
Ipratropiumbromide

Test Type: Dominant lethal assay
Species: Mouse
Result: negative
The value is given in analogy to the following substances:
Ipratropiumbromide

Carcinogenicity

Not classified based on available information.

Components:

Salbutamol sulphate:

Remarks : Inconclusive results in tests for carcinogenic effects in animals.

SAFETY DATA SHEET

according to Regulation (EC) No. 1907/2006



Combivent® Respimat® solution for inhalation

Version	Revision Date:	SDS Number:	Date of last issue: -
1.0	28.10.2019	00000031081	Date of first issue: 28.10.2019

Ipratropium Bromide Monohydrate:

Species : Rat
Application Route : Oral
Exposure time : 2 years
Dose : 0.5, 2 and 6 mg/kg body weight
Remarks : Did not show carcinogenic effects in animal experiments.

Species : Mouse
Application Route : Oral
Exposure time : 2 years
Dose : 0.5, 2 and 6 mg/kg body weight
Remarks : Did not show carcinogenic effects in animal experiments.
The value is given in analogy to the following substances: Ipratropiumbromide

Reproductive toxicity

Not classified based on available information.

Components:

Salbutamol sulphate:

Effects on fertility : Remarks: No data available

Effects on foetal development : Remarks: Indications of a developmental toxic / teratogenic effect were seen in animal studies.
The significance of these findings for humans is not certain.

Reproductive toxicity - Assessment : Some evidence of adverse effects on development, based on animal experiments.

Ipratropium Bromide Monohydrate:

Effects on fertility : Remarks: No data available

Effects on foetal development : Test Type: Embryo-foetal development
Species: Mouse
Application Route: Oral
Dose: 2, 10 milligram per kilogram
Result: No teratogenic effects
The value is given in analogy to the following substances:
Ipratropiumbromide

Test Type: Embryo-foetal development
Species: Rat
Application Route: Oral
Dose: 2, 10, 20 milligram per kilogram
Result: No teratogenic effects
The value is given in analogy to the following substances:
Ipratropiumbromide

Test Type: Embryo-foetal development
Species: Rat
Application Route: inhalation (dust/mist/fume)
Dose: 0.512, 1.024, 1.536 milligram per kilogram
Result: No teratogenic effects

SAFETY DATA SHEET
according to Regulation (EC) No. 1907/2006



Combivent® Respimat® solution for inhalation

Version	Revision Date:	SDS Number:	Date of last issue: -
1.0	28.10.2019	000000031081	Date of first issue: 28.10.2019

The value is given in analogy to the following substances:
Ipratropiumbromide

Test Type: Embryo-foetal development
Species: Rabbit
Application Route: Oral
Dose: 5, 25, 125 milligram per kilogram
Result: No teratogenic effects
The value is given in analogy to the following substances:
Ipratropiumbromide

STOT - single exposure

Not classified based on available information.

Components:

Salbutamol sulphate:

Assessment : The substance or mixture is classified as specific target organ toxicant, single exposure, category 3 with respiratory tract irritation.

Ipratropium Bromide Monohydrate:

Remarks : No data available

STOT - repeated exposure

Not classified based on available information.

Components:

Salbutamol sulphate:

Remarks : No data available

Ipratropium Bromide Monohydrate:

Remarks : No data available

Repeated dose toxicity

Components:

Ipratropium Bromide Monohydrate:

Species : Rat
NOAEL : 6 mg/kg
Application Route : Oral
Exposure time : 78 weeks
The value is given in analogy to the following substances: Ipratropiumbromide

Species : Rat
NOAEL : 0,366 mg/kg
Application Route : Inhalation
Exposure time : 26 weeks
The value is given in analogy to the following substances: Ipratropiumbromide

SAFETY DATA SHEET

according to Regulation (EC) No. 1907/2006



Combivent® Respiamat® solution for inhalation

Version	Revision Date:	SDS Number:	Date of last issue: -
1.0	28.10.2019	000000031081	Date of first issue: 28.10.2019

Species : dog
NOAEL : 1,5 mg/kg
Application Route : Oral
Exposure time : 13 weeks
The value is given in analogy to the following substances: Ipratropiumbromide

Species : dog
NOAEL : 0,036 mg/kg
Application Route : Inhalation
Exposure time : 13 weeks
The value is given in analogy to the following substances: Ipratropiumbromide

Species : dog
NOAEL : 3 mg/kg
Application Route : Oral
Exposure time : 52 weeks
The value is given in analogy to the following substances: Ipratropiumbromide

Species : Monkey
NOAEL : 0,3 mg/kg
Application Route : Inhalation
Exposure time : 6 weeks
The value is given in analogy to the following substances: Ipratropiumbromide

Species : Monkey
NOAEL : 0,4 mg/kg
Application Route : Inhalation
Exposure time : 26 weeks
The value is given in analogy to the following substances: Ipratropiumbromide

Aspiration toxicity

Not classified based on available information.

Product:

No data available

Components:

Salbutamol sulphate:

No data available

Ipratropium Bromide Monohydrate:

No data available

Further information

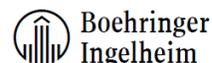
Components:

Ipratropium Bromide Monohydrate:

Remarks : No data available

SAFETY DATA SHEET

according to Regulation (EC) No. 1907/2006



Combivent® Respimat® solution for inhalation

Version	Revision Date:	SDS Number:	Date of last issue: -
1.0	28.10.2019	000000031081	Date of first issue: 28.10.2019

SECTION 12: Ecological information

12.1 Toxicity

Components:

Salbutamol sulphate:

Toxicity to fish : Remarks: No data available

Toxicity to daphnia and other aquatic invertebrates : EC50 (Daphnia (water flea)): > 100 mg/l
Exposure time: 48 h

Toxicity to algae : Remarks: No data available

Toxicity to microorganisms :
Remarks: No data available

Toxicity to fish (Chronic toxicity) : Remarks: No data available

Toxicity to daphnia and other aquatic invertebrates (Chronic toxicity) : Remarks: No data available

Ipratropium Bromide Monohydrate:

Toxicity to fish : Remarks: No data available

Toxicity to daphnia and other aquatic invertebrates : Remarks: No data available

Toxicity to algae : Remarks: No data available

Toxicity to microorganisms : NOEC (activated sludge): = 200 mg/l
NOEC (activated sludge, industrial): = 1.000 mg/l

Toxicity to fish (Chronic toxicity) : Remarks: No data available

Toxicity to daphnia and other aquatic invertebrates (Chronic toxicity) : NOEC: = 3,16 mg/l
End point: reproduction rate
Exposure time: 21 d
Species: Daphnia magna (Water flea)
Method: OECD Test Guideline 211

Lowest Observed Effect Concentration: = 10 mg/l
End point: reproduction rate
Exposure time: 21 d
Species: Daphnia magna (Water flea)
Method: OECD Test Guideline 211

12.2 Persistence and degradability

Components:

Salbutamol sulphate:

SAFETY DATA SHEET
according to Regulation (EC) No. 1907/2006



Combivent® Respimat® solution for inhalation

Version	Revision Date:	SDS Number:	Date of last issue: -
1.0	28.10.2019	000000031081	Date of first issue: 28.10.2019

Biodegradability : Remarks: No data available

Ipratropium Bromide Monohydrate:

Biodegradability : Result: Not readily biodegradable.
Biodegradation: ca. 37 %
Exposure time: 47 d

12.3 Bioaccumulative potential

Components:

Salbutamol sulphate:

Bioaccumulation : Remarks: No data available

Partition coefficient: n-octanol/water : Remarks: No data available

Ipratropium Bromide Monohydrate:

Bioaccumulation : Remarks: No bioaccumulation is to be expected (log P(o/w)<1).

Partition coefficient: n-octanol/water : Pow: 0,006
pH: 7

12.4 Mobility in soil

Product:

Distribution among environmental compartments : Remarks: No data available

Components:

Salbutamol sulphate:

Distribution among environmental compartments : Remarks: No data available

Ipratropium Bromide Monohydrate:

Distribution among environmental compartments : Remarks: No data available

12.5 Results of PBT and vPvB assessment

Product:

Assessment : This substance/mixture contains no components considered to be either persistent, bioaccumulative and toxic (PBT), or very persistent and very bioaccumulative (vPvB) at levels of 0.1% or higher..

12.6 Other adverse effects

Product:

Additional ecological information : No data available

SAFETY DATA SHEET
according to Regulation (EC) No. 1907/2006



Combivent® Respimat® solution for inhalation

Version	Revision Date:	SDS Number:	Date of last issue: -
1.0	28.10.2019	000000031081	Date of first issue: 28.10.2019

Components:

Salbutamol sulphate:

Additional ecological information : No data available

Ipratropium Bromide Monohydrate:

Additional ecological information : No data available

SECTION 13: Disposal considerations

13.1 Waste treatment methods

Product : Dispose of in accordance with local regulations.

Contaminated packaging : Packs that cannot be cleaned should be disposed of in the same manner as the contents.
Uncontaminated packaging can be recycled.

SECTION 14: Transport information

14.1 UN number

Not regulated as a dangerous good

14.2 UN proper shipping name

Not regulated as a dangerous good

14.3 Transport hazard class(es)

Not regulated as a dangerous good

14.4 Packing group

Not regulated as a dangerous good

14.5 Environmental hazards

Not regulated as a dangerous good

14.6 Special precautions for user

Not applicable

14.7 Transport in bulk according to Annex II of Marpol and the IBC Code

Not applicable for product as supplied.

SECTION 15: Regulatory information

15.1 Safety, health and environmental regulations/legislation specific for the substance or mixture

Regulation (EC) No 649/2012 of the European Parliament and the Council concerning the export and import of dangerous chemicals : Salbutamol sulphate

REACH - Candidate List of Substances of Very High Concern for Authorisation (Article 59). : Not applicable

Regulation (EC) No 1005/2009 on substances that deplete the ozone layer : Not applicable

SAFETY DATA SHEET

according to Regulation (EC) No. 1907/2006



Combivent® Respimat® solution for inhalation

Version	Revision Date:	SDS Number:	Date of last issue: -
1.0	28.10.2019	000000031081	Date of first issue: 28.10.2019

Regulation (EC) No 850/2004 on persistent organic pollutants : Not applicable

Seveso III: Directive 2012/18/EU of the European Parliament and of the Council on the control of major-accident hazards involving dangerous substances.
Not applicable

Water contaminating class (Germany) : WGK 2 obviously hazardous to water

TA Luft List (Germany) : Total dust:
Not applicable
Inorganic substances in powdered form:
Not applicable
Inorganic substances in vapour or gaseous form:
Not applicable
Organic Substances:
portion Class 1: 3 %

Carcinogenic substances:
Not applicable
Mutagenic:
Not applicable
Toxic to reproduction:
Not applicable

The components of this product are reported in the following inventories:

REACH : Not in compliance with the inventory

DSL : This product contains the following components that are not on the Canadian DSL nor NDSL.
Ipratropium Bromide Monohydrate
Non-hazardous galenic excipients, solid

AICS : Not in compliance with the inventory

NZIoC : Not in compliance with the inventory

ENCS : Not in compliance with the inventory

ISHL : Not in compliance with the inventory

KECI : Not in compliance with the inventory

PICCS : Not in compliance with the inventory

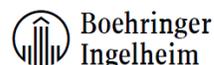
IECSC : Not in compliance with the inventory

TCSI : Not in compliance with the inventory

TSCA : Not On TSCA Inventory

SAFETY DATA SHEET

according to Regulation (EC) No. 1907/2006



Combivent® Respimat® solution for inhalation

Version	Revision Date:	SDS Number:	Date of last issue: -
1.0	28.10.2019	000000031081	Date of first issue: 28.10.2019

15.2 Chemical safety assessment

SECTION 16: Other information

Full text of H-Statements

H302	: Harmful if swallowed.
H315	: Causes skin irritation.
H319	: Causes serious eye irritation.
H332	: Harmful if inhaled.
H335	: May cause respiratory irritation.
H361d	: Suspected of damaging the unborn child.

Full text of other abbreviations

Acute Tox.	: Acute toxicity
Eye Irrit.	: Eye irritation
Repr.	: Reproductive toxicity
Skin Irrit.	: Skin irritation
STOT SE	: Specific target organ toxicity - single exposure

ADN - European Agreement concerning the International Carriage of Dangerous Goods by Inland Waterways; ADR - European Agreement concerning the International Carriage of Dangerous Goods by Road; AICS - Australian Inventory of Chemical Substances; ASTM - American Society for the Testing of Materials; bw - Body weight; CLP - Classification Labelling Packaging Regulation; Regulation (EC) No 1272/2008; CMR - Carcinogen, Mutagen or Reproductive Toxicant; DIN - Standard of the German Institute for Standardisation; DSL - Domestic Substances List (Canada); ECHA - European Chemicals Agency; EC-Number - European Community number; ECx - Concentration associated with x% response; ELx - Loading rate associated with x% response; EmS - Emergency Schedule; ENCS - Existing and New Chemical Substances (Japan); ErCx - Concentration associated with x% growth rate response; GHS - Globally Harmonized System; GLP - Good Laboratory Practice; IARC - International Agency for Research on Cancer; IATA - International Air Transport Association; IBC - International Code for the Construction and Equipment of Ships carrying Dangerous Chemicals in Bulk; IC50 - Half maximal inhibitory concentration; ICAO - International Civil Aviation Organization; IECSC - Inventory of Existing Chemical Substances in China; IMDG - International Maritime Dangerous Goods; IMO - International Maritime Organization; ISHL - Industrial Safety and Health Law (Japan); ISO - International Organisation for Standardization; KECI - Korea Existing Chemicals Inventory; LC50 - Lethal Concentration to 50 % of a test population; LD50 - Lethal Dose to 50% of a test population (Median Lethal Dose); MARPOL - International Convention for the Prevention of Pollution from Ships; n.o.s. - Not Otherwise Specified; NO(A)EC - No Observed (Adverse) Effect Concentration; NO(A)EL - No Observed (Adverse) Effect Level; NOELR - No Observable Effect Loading Rate; NZIoC - New Zealand Inventory of Chemicals; OECD - Organization for Economic Co-operation and Development; OPPTS - Office of Chemical Safety and Pollution Prevention; PBT - Persistent, Bioaccumulative and Toxic substance; PICCS - Philippines Inventory of Chemicals and Chemical Substances; (Q)SAR - (Quantitative) Structure Activity Relationship; REACH - Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council concerning the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals; RID - Regulations concerning the International Carriage of Dangerous Goods by Rail; SADT - Self-Accelerating Decomposition Temperature; SDS - Safety Data Sheet; SVHC - Substance of Very High Concern; TCSI - Taiwan Chemical Substance Inventory; TRGS - Technical Rule for Hazardous Substances; TSCA - Toxic Substances Control Act (United States); UN - United Nations; vPvB - Very Persistent and Very Bioaccumulative

SAFETY DATA SHEET
according to Regulation (EC) No. 1907/2006



Combivent® Respimat® solution for inhalation

Version	Revision Date:	SDS Number:	Date of last issue: -
1.0	28.10.2019	00000031081	Date of first issue: 28.10.2019

Further information

Training advice : Provide adequate information, instruction and training for operators.

Other information : Vertical lines in the left hand margin indicate an amendment from the previous version.

Sources of key data used to compile the Safety Data Sheet : The specifications are based on own tests and/or literature data.

The information provided in this Safety Data Sheet is correct to the best of our knowledge, information and belief at the date of its publication. The information given is designed only as a guidance for safe handling, use, processing, storage, transportation, disposal and release and is not to be considered a warranty or quality specification. The information relates only to the specific material designated and may not be valid for such material used in combination with any other materials or in any process, unless specified in the text.

DE / EN

ANNEXE 3 CALCUL DES EQM (EXPOSITION QUOTIDIENNE MOYENNE)

Lorsqu'un médicament a fait l'objet de prélèvements cumulatifs et individuels pendant la même journée d'échantillonnage, deux EQM ont été calculés. Des exemples numériques illustreront la méthode de calcul.

Prélèvements	Traitement	Durée (min)	Durée totale (min)	Concentration ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	EQM ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
Individuels					
	1	18		3,03	
	2	16		0,85	
	3	16		2,10	
	4	15		2,02	0,28
Cumulatif			65	2,19	0,30

Prélèvement cumulatif

Pendant son quart de travail de 8 heures (480 minutes), l'inhalothérapeute a été exposé 65 minutes à une concentration de $2,19 \mu\text{g}/\text{m}^3$ et 415 minutes (480-65) à $0 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (aucune exposition).

$$\text{EQM} = \frac{(65 \text{ minutes} \times 2,19 \mu\text{g}/\text{m}^3) + (415 \text{ minutes} \times 0 \mu\text{g}/\text{m}^3)}{480 \text{ minutes}}$$

$$\text{EQM} = 0,296 \mu\text{g}/\text{m}^3 (0,30 \mu\text{g}/\text{m}^3)$$

Prélèvements individuels

Quatre traitements ont été administrés pendant la période d'exposition de 65 minutes.

$$\text{EQM} = \frac{(18 \text{ minutes} \times 3,03 \mu\text{g}/\text{m}^3) + (16 \text{ minutes} \times 0,85 \mu\text{g}/\text{m}^3) + (16 \text{ minutes} \times 2,10 \mu\text{g}/\text{m}^3) + (15 \text{ minutes} \times 2,02 \mu\text{g}/\text{m}^3) + (415 \text{ minutes} \times 0 \mu\text{g}/\text{m}^3)}{480 \text{ minutes}}$$

$$\text{EQM} = 0,275 \mu\text{g}/\text{m}^3 (0,28 \mu\text{g}/\text{m}^3)$$

Centre de référence et d'expertise
en santé publique depuis 1998



www.inspq.qc.ca