

Liste prioritaire d'ingrédients pour gérer les risques associés à l'utilisation des désinfectants

André G. Craan, Ph. D., D. Tox., Santé Canada

Health Canada Santé Canada

Therapeutic Products Directorate Direction des produits thérapeutiques

Health Products and Food Branch Direction générale des produits de santé et des aliments

Liste prioritaire d'ingrédients pour gérer les risques associés à l'utilisation des désinfectants

André G. Craan, Ph. D., D. Tox.
Unité des désinfectants

Téléinstruction Webber Training
www.webbertraining.com/francaiss2.php
paul@webbertraining.com

Therapeutic Products Directorate Direction des produits thérapeutiques

Plan de téléclasse

1. Critères de liste prioritaire
 - Sondage sur l'exposition
 - Sondage sur la toxicité
2. Évaluation du risque
 - Courbe dose-réponse
 - Caractérisation du danger
 - Analyse de l'exposition
 - Estimation du risque
3. Gestion du risque
 - Formuler les options
 - Analyse coûts/risques/bénéfices
 - Choix de l'option et de l'étiquette optimales
 - Mise-en-oeuvre

Therapeutic Products Directorate Direction des produits thérapeutiques

1. Critères de liste prioritaire

- Sondage sur l'exposition par l'étude du marché
- Sondage sur la toxicité par la recherche de la littérature
- Croisement des 2 classements aboutissant à la liste prioritaire

Therapeutic Products Directorate Direction des produits thérapeutiques

Ingrédients actifs enregistrés de la BDPP

Active Ingredient	Number of Occurrences in DBPs
Benzalkonium Chloride	895
DDAC	298
o-Phenylphenol	93
Chlorophene	61
Hydrogen Peroxide	50
Gallate	32
Pine Oil	12
Peracetic Acid	10

Therapeutic Products Directorate Direction des produits thérapeutiques

Huit ingrédients actifs ciblés

Active Ingredient	Number of Occurrences in DBPs
Benzalkonium Chloride	895
DDAC	298
o-Phenylphenol	93
Chlorophene	61
Hydrogen Peroxide	50
Gallate	32
Pine Oil	12
Peracetic Acid	10

Therapeutic Products Directorate Direction des produits thérapeutiques

Recherche de littérature sur la toxicité

- Critères de toxicité utilisés les plus pertinents
 - DL₅₀
 - orale
 - dermale
 - d'inhalation
- Irritation de la peau

Liste prioritaire d'ingrédients pour gérer les risques associés à l'utilisation des désinfectants

André G. Craan, Ph. D., D. Tox., Santé Canada

Therapeutic Products Directorate Direction des produits thérapeutiques

Données préliminaires sur la toxicité

Ingrédient Actif	DL ₅₀ orale Rat mg/kg	DL ₅₀ derm mg/kg	DL ₅₀ inhal mg/m ³ /4h	Draize mg/24h	Autres valeurs
DDAC	84	—	—	—	268mg/kg DL ₅₀ souris
GLUT	134 – 140	>2500 rat	—	2	54.6 mg/kg/26 sem DT ₅₀ Oral Rat
PA	210 souris	1729 lapin	131 souris	1	10mg/kg DL ₅₀ cobaye
BAC	240	—	—	50	266 mg/kg DT ₅₀ Oral Humain

Therapeutic Products Directorate Direction des produits thérapeutiques

Données préliminaires sur la toxicité (suite)

Ingrédient Actif	DL ₅₀ orale Rat mg/kg	DL ₅₀ derm mg/kg	DL ₅₀ inhal mg/m ³ /4h	Draize mg/24h	Autres valeurs
HP	376	4060 rat	2000 rat	1	266 mg/kg CT ₅₀ inhal Humain
CP	1700	—	—	—	1%/48h Draize modéré Humain
OP	2700	2000 rat	—	20	100mg/kg DT ₅₀ Oral chien
PO	3200	5000 lapin	—	500	4700 mg/kg DT ₅₀ Oral Humain

Therapeutic Products Directorate Direction des produits thérapeutiques

Équation du calcul du rang de priorité

- Rang exposition + $\frac{er(\text{rang toxicité})}{N}$ = points de priorité
- N: nombre de critères de toxicité additionnés
- Résultat: Le plus petit pointage en tête de liste

Therapeutic Products Directorate Direction des produits thérapeutiques

Application de l'équation

Actif	Expos	DL ₅₀ orale	DL ₅₀ derm	Draize	DL ₅₀ inhal	Pointage
DDAC	2	1	—	—	—	3.0
BAC	1	4	—	5	—	5.5
OP	3	7	2	4	—	7.3
HP	5	5	4	1	2	8.0
GLUT	6	2	3	3	—	8.7
PA	8	3	1	1	1	9.5
CP	4	6	—	—	—	10.0
PO	7	8	5	6	—	13.3

Therapeutic Products Directorate Direction des produits thérapeutiques

Liste prioritaire

Rang	Actif	Exposition	Toxicité	Pointage
1	DDAC	2	1	3.0
2	BAC	1	4.5	5.5
3	OP	3	4.3	7.3
4	HP	5	3	8.0
5	GLUT	6	2.7	8.7
6	PA	8	1.5	9.5
7	CP	4	6	10.0
8	PO	7	6.3	13.3

Therapeutic Products Directorate Direction des produits thérapeutiques

2. Évaluation du risque

- Courbe dose-réponse
- Caractérisation du danger / de la toxicité
- Analyse de l'exposition
- Estimation du risque

Liste prioritaire d'ingrédients pour gérer les risques associés à l'utilisation des désinfectants

André G. Craan, Ph. D., D. Tox., Santé Canada

Therapeutic Products Directorate Direction des produits thérapeutiques 13

L'évaluation: un procédé linéaire ordonné

- Effectué habituellement substance par substance
- Exceptionnellement classe par classe, p.ex.
 - Ammoniums quaternaires
 - Inconnue à ce jour
 - Phthalates
 - Dioxines
 - Furannes

Therapeutic Products Directorate Direction des produits thérapeutiques 14

Étapes de l'évaluation du risque

- 1) **Identification de l'agent chimique ou du danger**
- 2) **Courbe dose-effet ☒ courbe dose-réponse**
- 3) **Évaluation de la toxicité**
- 4) **Pondération des incertitudes associées aux extrapolations**
 - vise à focaliser l'évaluation de la toxicité sur l'espèce et le cas cibles
 - étape précédant le calcul d'une dose normative
- 5) **Mesure de l'exposition**
- 6) **comparaison des taux d'exposition mesurés (doses estimées), avec la valeur norme calculée (dose acceptable ou tolérable)**

Therapeutic Products Directorate Direction des produits thérapeutiques 15

Étape 1: Identification de l'ingrédient

- Consultez la liste prioritaire

Therapeutic Products Directorate Direction des produits thérapeutiques 16

Choix d'ingrédients à évaluer

Rang	Actif	Exposition	Toxicité	Pointage
1	DDAC	2	1	3.0
2	BAC	1	4.5	5.5
3	OP	3	4.3	7.3
4	HP	5	3	8.0
5	GLUT	6	2.7	8.7
6	PA	8	1.5	9.5
7	CP	4	6	10.0
8	PO	7	6.3	13.3

Therapeutic Products Directorate Direction des produits thérapeutiques 17

Étape 2: courbe dose-réponse

- Conformément aux principes de Hill pour établir la relation cause-effet, et non seulement une simple association
 - Temporalité (relation chronologique)
 - Force de l'association
 - Intensité ou durée de l'exposition, gradient biologique ou **relation dose-réponse**
 - Spécificité de l'association
 - Consistance des données
 - Cohérence et plausibilité des données, prouvée par effets analogues causés par agents analogues

Therapeutic Products Directorate Direction des produits thérapeutiques 18

Étapes 3 & 4: Évaluation de la toxicité et des incertitudes

- Focalisation sur organe-cible/s
 - détermination d'effet charnière critique
 - permettant l'identification
 - d'un NOEL (dose sans effet),
 - d'un LOEL (dose seuil avec le moindre effet)
 - ou d'une dose normalisée (benchmark en anglais)
- Extrapolation
- Calcul d'une dose seuil acceptable (DA ou DQA)
 - Résultant des exercices précédents

Liste prioritaire d'ingrédients pour gérer les risques associés à l'utilisation des désinfectants

André G. Craan, Ph. D., D. Tox., Santé Canada

Therapeutic Products Directorate / Direction des produits thérapeutiques 19

Extrapolation de la courbe dose-effet

Therapeutic Products Directorate / Direction des produits thérapeutiques 20

Extrapolation: Calcul de facteur d'incertitude global

Méthode	x Variation intra espèce	x Variation inter espèce	X LOEL/NOEL	= Facteur d'incertitude
Classique	10	10	10	1,000
LOEL au lieu de NOEL	10	10	3	300
Pharmacocinétique	10	3	3	90
Modèle de Renwick	2.5-8	2.5-8	3	19-144

Therapeutic Products Directorate / Direction des produits thérapeutiques 21

DA ou DQA

- Aboutissement de l'évaluation de la toxicité et des incertitudes
- Doses seuils et Doses acceptables
- NOEL en mg/kg $\Rightarrow Fi = DA$ en mg/kg
- NOEL en mg/kg/j $\Rightarrow Fi = DAQ$ en mg/kg/j

Therapeutic Products Directorate / Direction des produits thérapeutiques 22

Étape 5: Mesure et évaluation de l'exposition

- Tout contact de l'ingrédient avec un élément faisant partie intégrante de l'organisme fait l'objet d'une exposition
- L'exposition a lieu même si les cibles qu'arbore l'organisme, ne sont pas atteintes.

Therapeutic Products Directorate / Direction des produits thérapeutiques 23

Calcul de l'exposition

- Équation fondamentale: $D = (C \times Q)/P$
- Exposition par unité de temps: $D/t = (C \times Q)/Pt$
 - D: dose d'exposition en quantité de substance par poids corporel, p.ex. mg/kg ou :g/kg
 - C: concentration de substance
 - Q: quantité de matrice environnementale contenant la substance qui pénètre dans l'organisme
 - P: poids corporel
 - D/t en mg/kg p.c./jour

Therapeutic Products Directorate / Direction des produits thérapeutiques 24

Résultat de l'évaluation de l'exposition

- Dose estimée: DE
- Dose quotidienne estimée: DQE

Liste prioritaire d'ingrédients pour gérer les risques associés à l'utilisation des désinfectants

André G. Craan, Ph. D., D. Tox., Santé Canada

Therapeutic Products Directorate Direction des produits thérapeutiques 25

2 Types d'évaluation de l'exposition

- Déterministe: le plus facile et le plus commun
 - application directe de la formule $D = CQ/P$, selon laquelle chaque variable est remplacée par une seule valeur connue, qu'elle soit la valeur mesurée ou une moyenne de plusieurs valeurs
- Probabiliste: analyse élaborée
 - tient compte des variations de concentrations de toxique dans le(s) milieu(x) et/ou des taux d'exposition au niveau des groupes ou des populations

Therapeutic Products Directorate Direction des produits thérapeutiques 26

Distribution normale ou de Gauss

Log base

2.27% 13.59% 34.13% 34.13% 13.59% 2.27%

2.27% 15.88% 50% 84.12% 97.73%

Therapeutic Products Directorate Direction des produits thérapeutiques 27

Distributions applicables à l'évaluation probabiliste

Faite sur mesure selon les données collectées

Binomiale Normale Lognormale Uniforme Triangulaire

Therapeutic Products Directorate Direction des produits thérapeutiques 28

Étape 6: DE versus DA

- Comparaison des taux d'exposition mesurés (doses estimées), avec la valeur norme calculée (dose acceptable ou tolérable)
- $DE \geq DA$ ☒ inacceptable
- $DE < DA$ ☒ possiblement acceptable

Therapeutic Products Directorate Direction des produits thérapeutiques 29

Résultat de l'évaluation du risque

- La marge de sécurité (MS) représente le vrai calcul du risque
- C'est le rapport de la dose acceptable divisée par la dose mesurée (estimée)
- $DA \div DE = MS$
- MS vous dit combien de fois votre exposition est en-dessous de la norme

Therapeutic Products Directorate Direction des produits thérapeutiques

3. Gestion du risque

- Formuler les options
- Analyse coûts/risques/bénéfices
- Choix de l'option et de l'étiquette optimales
- Mise-en-oeuvre

Liste prioritaire d'ingrédients pour gérer les risques associés à l'utilisation des désinfectants

André G. Craan, Ph. D., D. Tox., Santé Canada

Therapeutic Products Directorate Direction des produits thérapeutiques 31

Évaluation versus gestion du risque (1 de 2)

Évaluation	Gestion
Activité scientifique	Administration
Répond aux défis posés par la gestion	Se sert du résultat de l'évaluation
Supposé mutuellement exclusif au niveau du processus	
Risque = f (toxicité x exposition)	Risque = f (toxicité x exposition) + Risque perçu

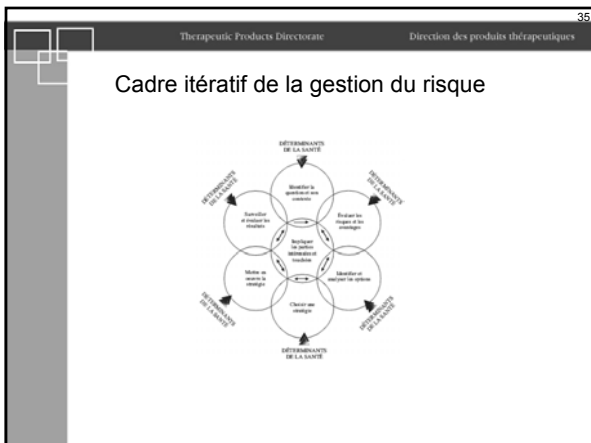
Therapeutic Products Directorate Direction des produits thérapeutiques 32

Évaluation versus gestion du risque (1 de 2)

	Valeurs seuils	Normes
Critères	Scientifiques	Socio-économiques, politiques, culturels
Exemples	NOEL, DA, DT, DQA, DQT	DA, DT, DQA, DQT, TLV valeur limite seuil , PEL exposition limite permmissible , STEL exposition limite de courte durée , EEL exposition limite d'urgence

- Therapeutic Products Directorate Direction des produits thérapeutiques 33
- ### Mise-en-oeuvre
- Choix de modes de vie
 - Individuelle
 - Communautaire
 - collective
 - Normes volontaires
 - Énoncés de politique
 - Réglementation/législation

- Therapeutic Products Directorate Direction des produits thérapeutiques 34
- ### Cadre itératif de la gestion du risque
- Identifier la substance et le contexte d'usage
 - Évaluer les risques et avantages
 - Identifier et analyser les options
 - Choisir une stratégie d'utilisation soit +, soit –
 - Mettre en oeuvre la stratégie
 - Surveiller et évaluer les résultats d'opération
 - Impliquer personnes touchées et intéressées



- Therapeutic Products Directorate Direction des produits thérapeutiques 36
- ### Conclusion: gestion du risque par l'étiquetage
- 4 principaux partenaires/intervenants de la gestion du risque associé aux désinfectants
 - manufacturier
 - Offices des normes
 - Agences de réglementation
 - utilisateur
 - Méthode: étiquette

Liste prioritaire d'ingrédients pour gérer les risques associés à l'utilisation des désinfectants

André G. Craan, Ph. D., D. Tox., Santé Canada

Therapeutic Products Directorate Direction des produits thérapeutiques 37

Conclusion: Raison d'être de l'étiquette

- Moyen de s'assurer que l'utilisateur
 - ait à sa disposition des produits désinfectants efficaces, sécuritaires et de haute qualité
 - n'encourt pas de risques indus
 - et soit pleinement informé des risques/bénéfices associés à leur usage
- À l'utilisateur éclairé d'appliquer les désinfectants selon le mode d'emploi et les instructions figurant sur les étiquettes

TOXICOLOGIE:
MÉTHODES ET APPLICATIONS

- PRINCIPES GÉNÉRAUX DE LA TOXICOLOGIE -
- ABSORPTION, DISTRIBUTION, MÉTABOLISME, EXCRÉTION -
- ÉVALUATION TOXICOLOGIQUE -
- PRINCIPALES CLASSES D'AGENTS TOXIQUES -
- ACTIVITÉS TOXICOLOGIQUES -
- INFORMATIONS ET DOCUMENTATION TOXICOLOGIQUES -

ANDRÉ G. CRAAN, Ph.D.
TOXICOLOGUE

Diffusion exclusive: Webber Training Inc.
info@webbertraining.com
www.webbertraining.com/product.htm

\$100 (inclut l'expédition)

À l'ordre
toxicologie@webbertraining.com