



Mercredi 24 octobre 2018
Kursaal Bern

Executive Event:

Substances dangereuses au travail

17^e Journée suisse de la sécurité au travail JSST 2018



Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

Commission fédérale de coordination
pour la sécurité au travail CFST

Toxicologie : c'est la dose qui fait le poison

Vincent PERRET

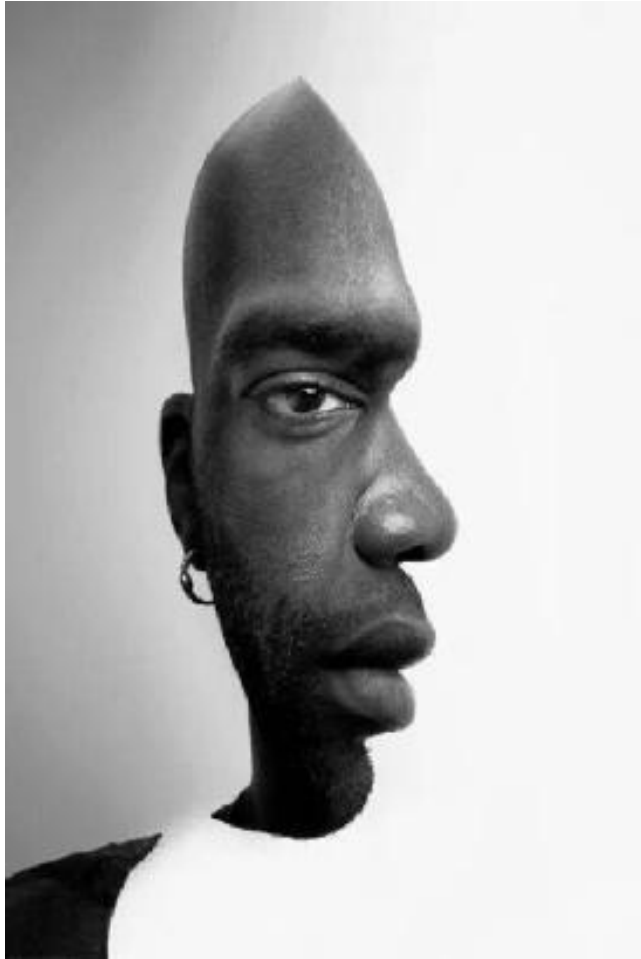
TOXpro SA

Toxicologue

Hygiéniste du travail certifié



Les toxicités des substances



Toxicités chroniques & aiguës
Les substances ont deux faces

Toxicité aiguë

Généralement effet à court terme après l'exposition (irritants, caustiques, toxiques).

Toxicité chronique

Effets décalés (parfois années) après des expositions chroniques et sub-aiguës (maladies, cancers, ...)

Toxicité comparée de substances communes



Saccharose :
(sucre)

Toxicité aiguë
(mort immédiate)

2 kg (rat 29.7 g/kg)

Toxicité chronique
(prévention maladie)

50 gr (dose journalière admissible)



Chlorure de
sodium:
(sel)

210 g (rat 3g/kg)

5 gr (dose journalière admissible)



Café :
(caféine)

50-200 tasses
(10 g caféine)

6 tasses (dose journalière admissible)

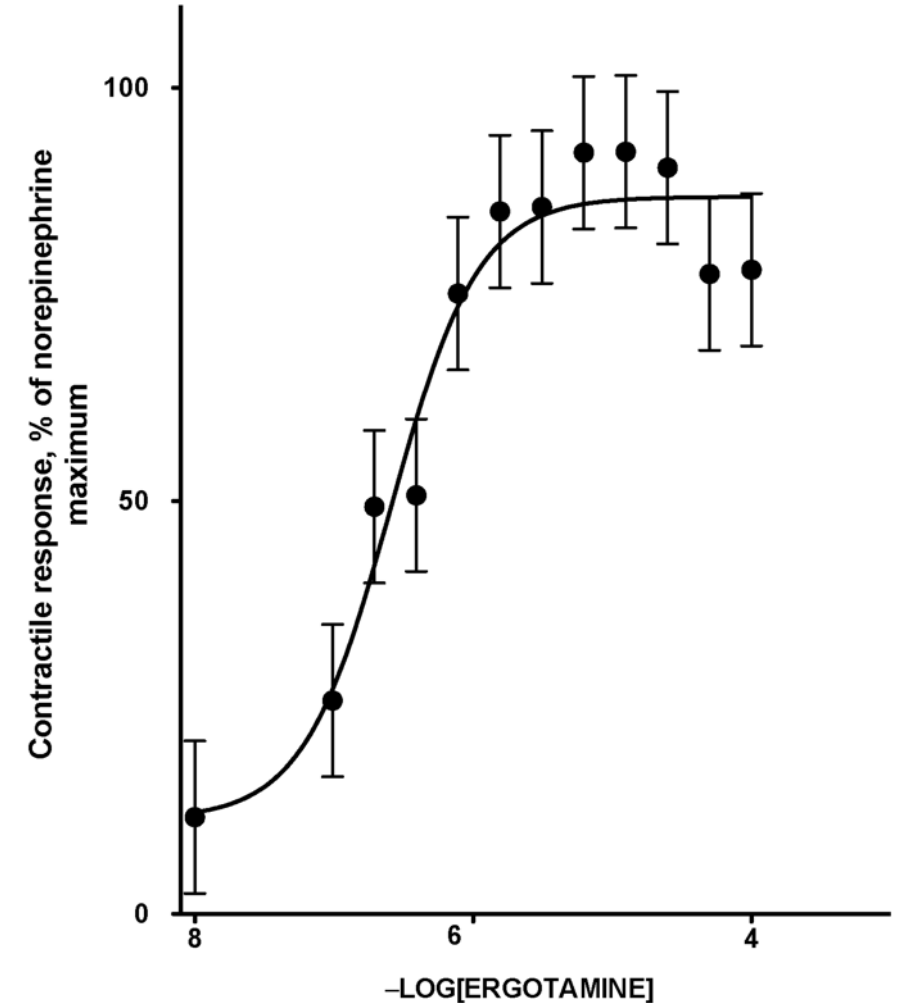
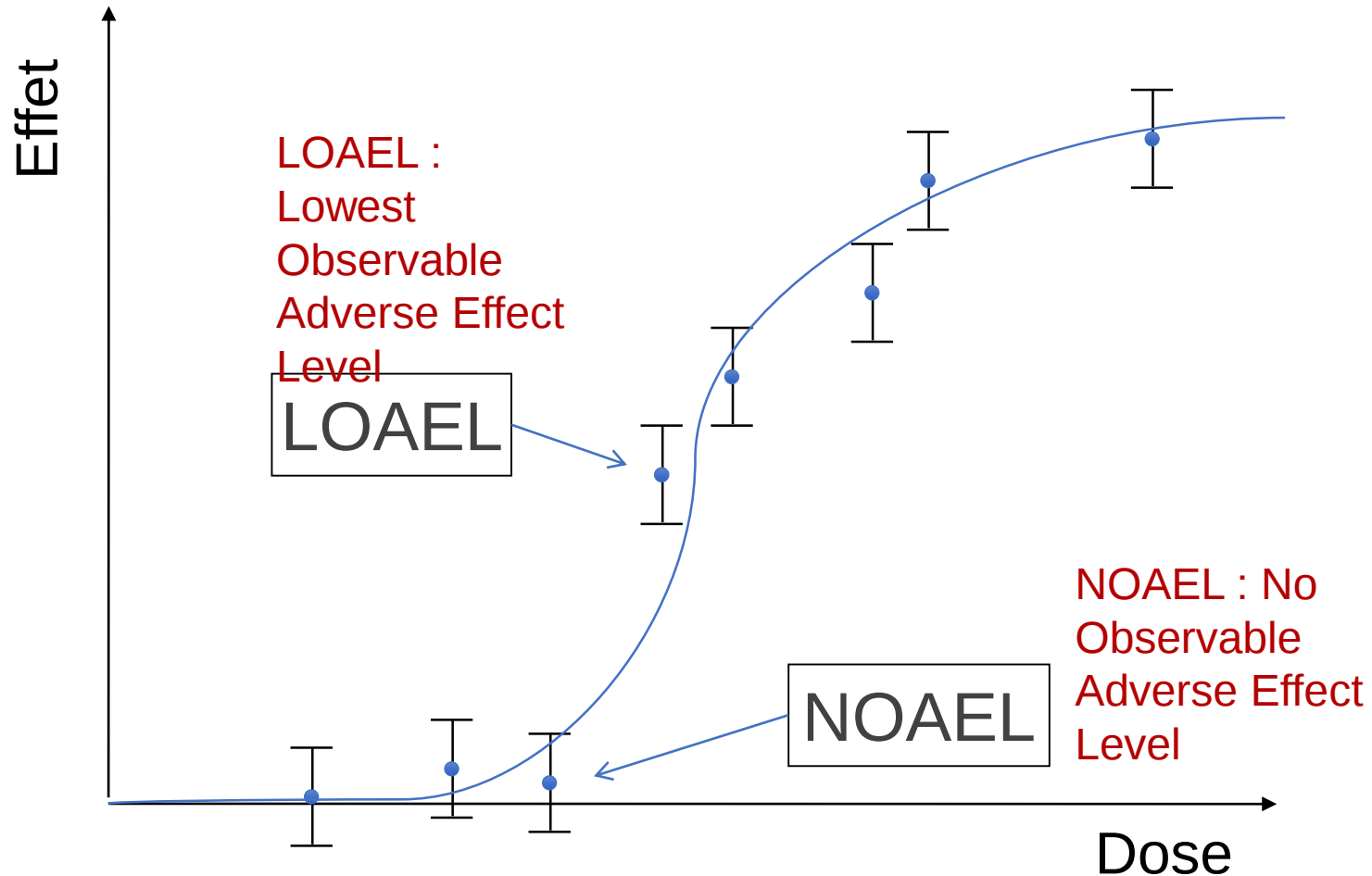


Cigarette :
(nicotine)

~50 (50 mg nicotine)

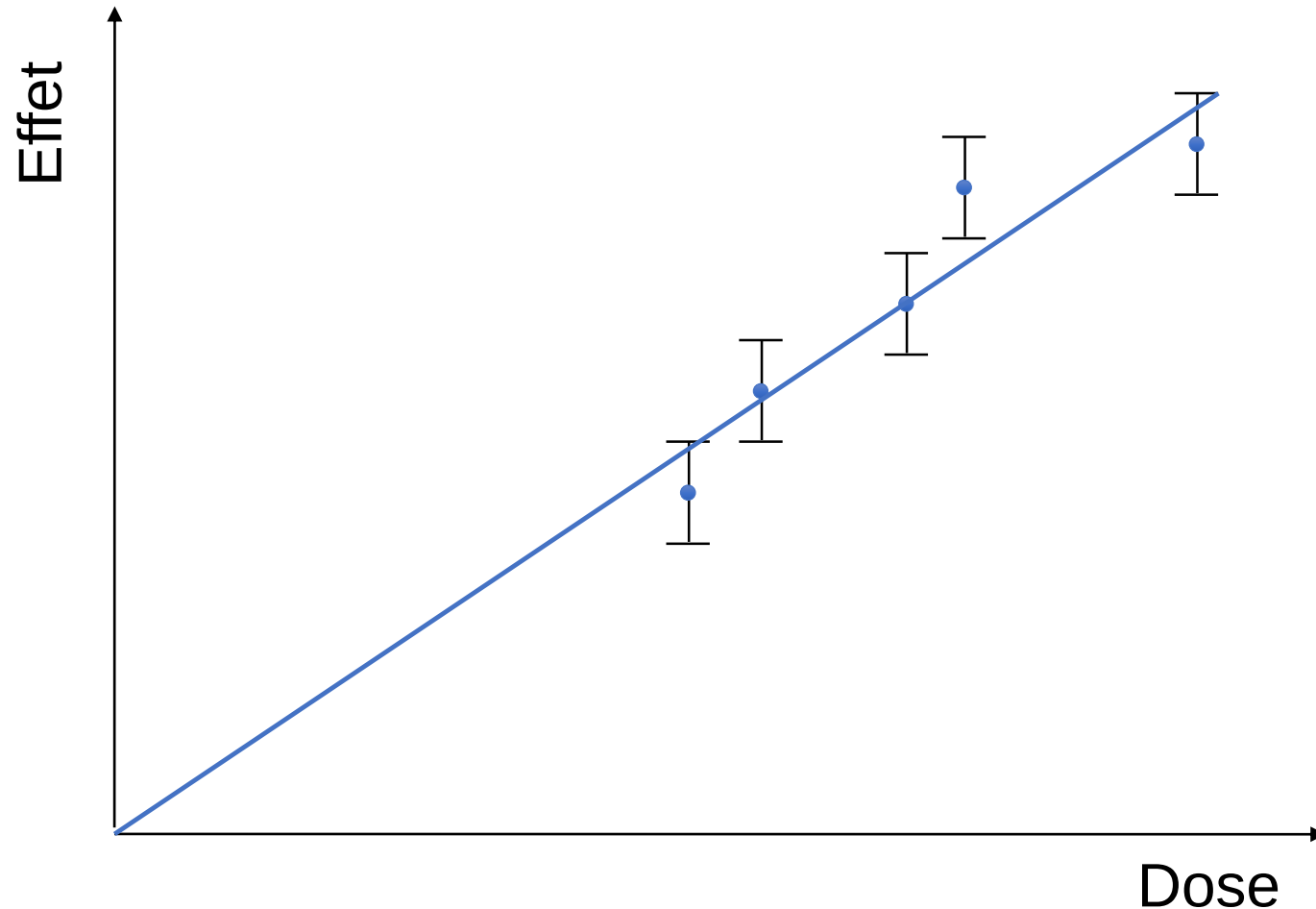
1 tous les 10 jours
(1/100'000 risque de cancer
pulmonaire vie entière)

Relation dose-effet, toxique

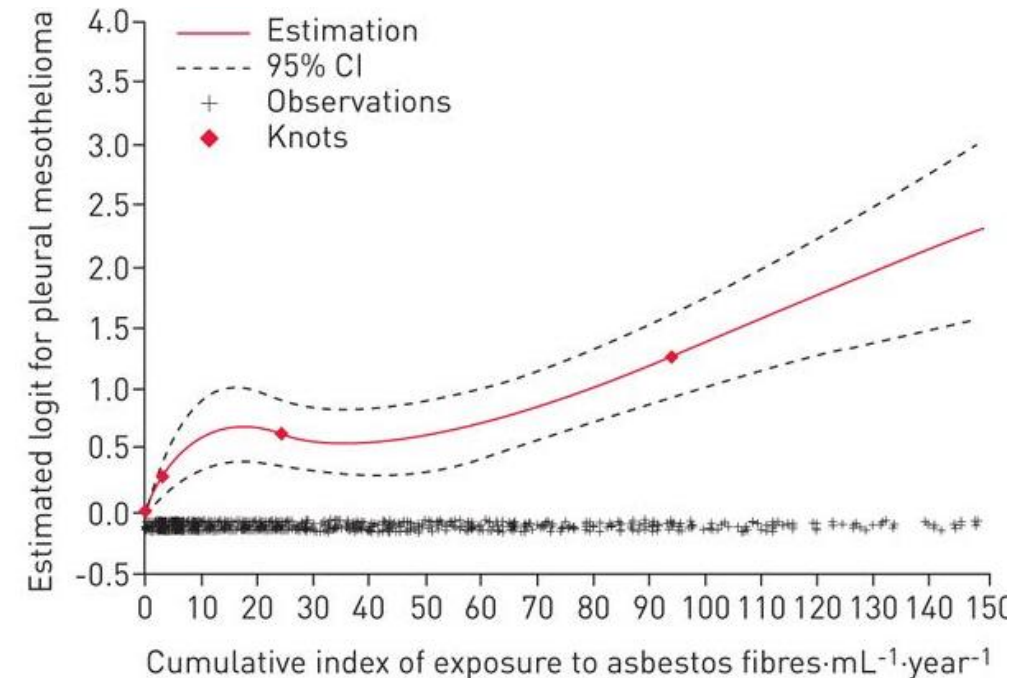


Source :
Kudupoje, M.B.; Klotz, J.L.; Yiannikouris, A.; Dawson, K.A.; McLeod, K.R.; Vanzant, E.S. Contractile Response of Bovine Lateral Saphenous Vein to Ergotamine Tartrate Exposed to Different Concentrations of Molecularly Imprinted Polymer. *Toxins* 2018, 10, 58

Le cas des cancérogènes génotoxiques



Il n'y a pas de seuil
Il n'y a pas de dose sans effet
Il n'y a pas de dose « safe »



Source :

Co-exposure to refractory ceramic fibres and asbestos and risk of pleural mesothelioma

Aude Lacourt, Mickael Rinaldo, Céline Gramond, Stéphane Ducamp, Annabelle Gilg Soit Ilg, Marcel Goldberg, Jean Claude Pairon, Patrick Brochard

European Respiratory Journal Sep 2014, 44 (3) 725-733

ACTUALITÉS

RÉUNIONS

EVALUATIONS

PUBLICATIONS

PRÉAMBULE

PERSONNEL

You are here: Home / Evaluations / Liste des évaluations / **Volumes 1-122**

EVALUATIONS

Liste des évaluations

- ▶ Volumes 1-122
- ▶ Classement par ordre alphabétique
- ▶ Classement par numéro CAS®
- ▶ Classement par organe cible

AGENTS CLASSÉS PAR LES MONOGRAPHIES DU CIRC, VOLUMES 1-122

Group 1	L'agent est <i>cancérogène pour l'Homme</i>	120 agents
Group 2A	L'agent est <i>probablement cancérogène pour l'Homme</i>	82
Group 2B	L'agent est <i>peut-être cancérogène pour l'Homme</i>	302
Group 3	L'agent est <i>inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'Homme</i>	501
Group 4	L'agent n'est <i>probablement pas cancérogène pour l'Homme</i>	1

Formaldéhyde

Amiante

Benzène

Chrome VI

...

Fumée de tabac (active/passive)

Pollution atmosphérique

Poussière de cuir

Poussière de bois

Viande transformée



La dose ? Oui mais quelle dose ?

La mesure de l'exposition pour caractériser un risque vise à évaluer **la dose qui atteint l'organe – cible**, or cela est très rarement possible. Donc on évalue soit **une dose reçue (intake)** soit une **dose absorbée (uptake)**.



Il faut donc bien réaliser que nous mesurons pratiquement toujours **des substituts de dose**.

Mesure dans l'air	=	substitut de dose inhalée
Mesure de surface	=	substitut de dose cutanée reçue
Mesure biologique	=	substitut de dose retenue reflétée par un fluide biologique

D'après M.P. Guillemin, «exposition aux contaminants un défi scientifique» Rencontres scientifiques ANSES, 2010

→ VME / VLE
→ recommandations
→ VBT

On ne peut donc pas définir de dose d'exposition 'safe' pour des toxiques sans effets de seuils

Pourtant il existe des VME pour certains toxiques sans effets de seuils

Amiante :	10'000 FAR/m ³
Benzène :	1.6 mg/m ³
Benzo(a)pyrène :	0.002 mg/m ³
Chrome VI :	0.005 mg/m ³
Dioxine :	10 pg/m ³ Teq TCDD

...

Les VME ne définissent pas des niveaux d'exposition sans risque

Les VME ne définissent pas des niveaux d'exposition sans risque

*La VME indique la concentration moyenne dans l'air des postes de travail en un polluant donné qui, en l'état actuel des connaissances, ne met pas en danger la santé de **la très grande majorité des travailleurs sains** qui y sont exposés, et ceci pour une durée de 42 heures hebdomadaires, à raison de 8 heures par jour, pendant de longues périodes. Le polluant en question peut être sous forme de gaz, de vapeur ou de poussière.*

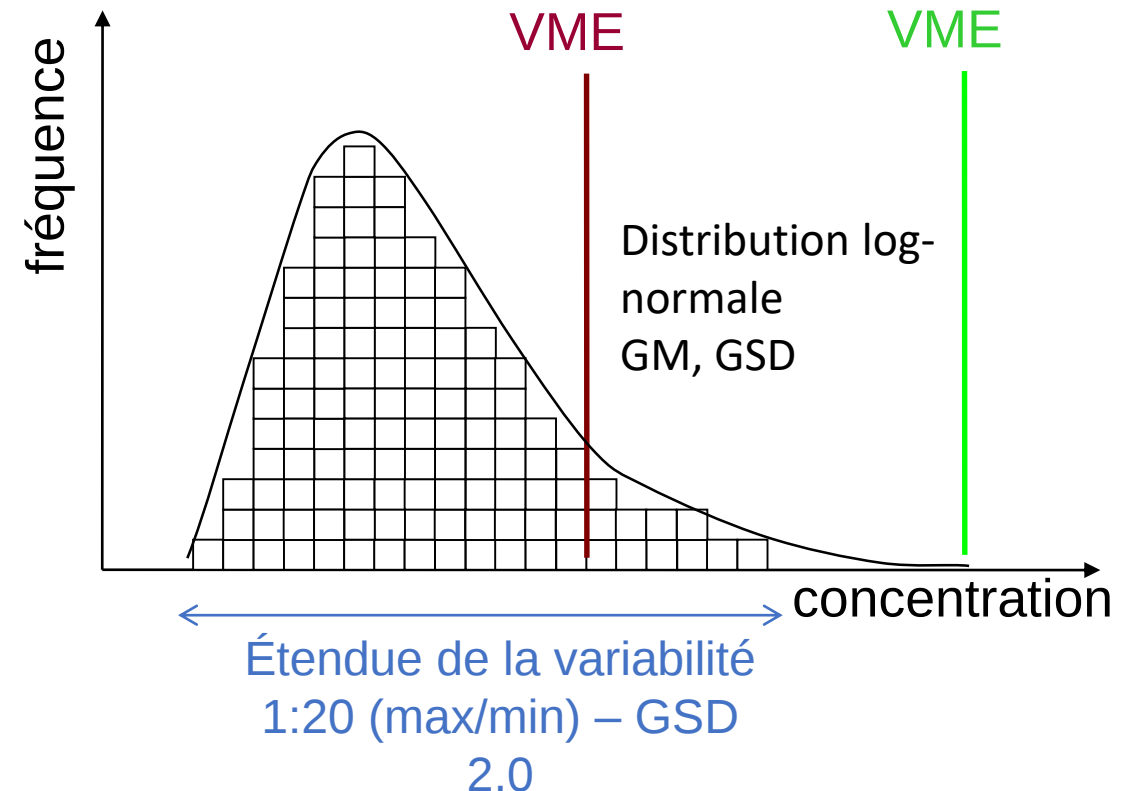
SUVA 2018

Niveaux de risques 'tolérables' vie entière

	Travailleurs	Public
Nocifs, toxique	1 / 10'000	1 / 100'000
Cancérogènes	1 / 100'000	1 / 1'000'000

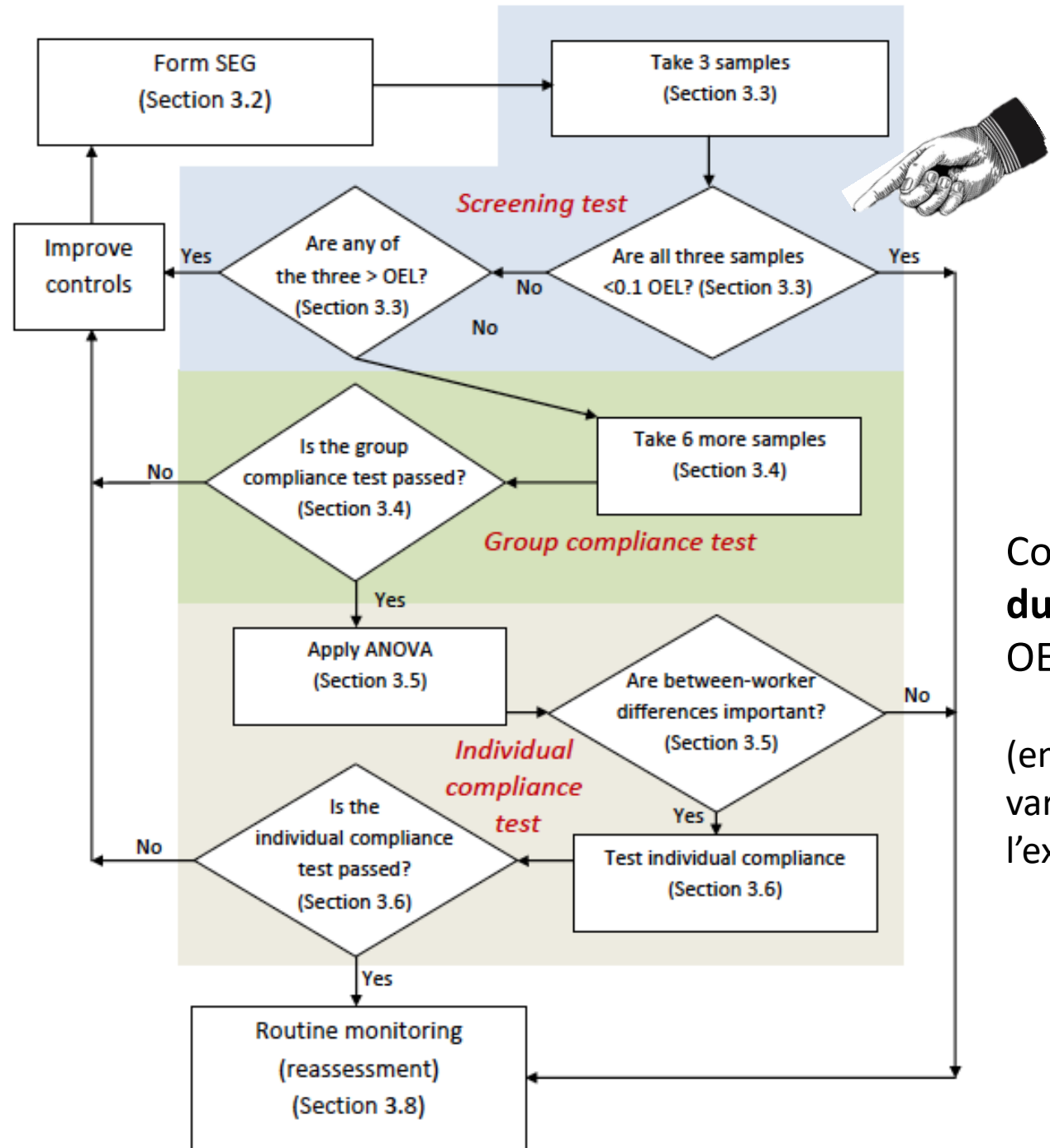
Est-ce que la conformité aux valeurs limites SUVA est une condition nécessaire et suffisante ?

La VME représente la concentration d'exposition tolérable moyenne représentative d'une vie professionnelle entière.



Est-ce que la conformité aux valeurs limites SUVA est une condition nécessaire et suffisante ?

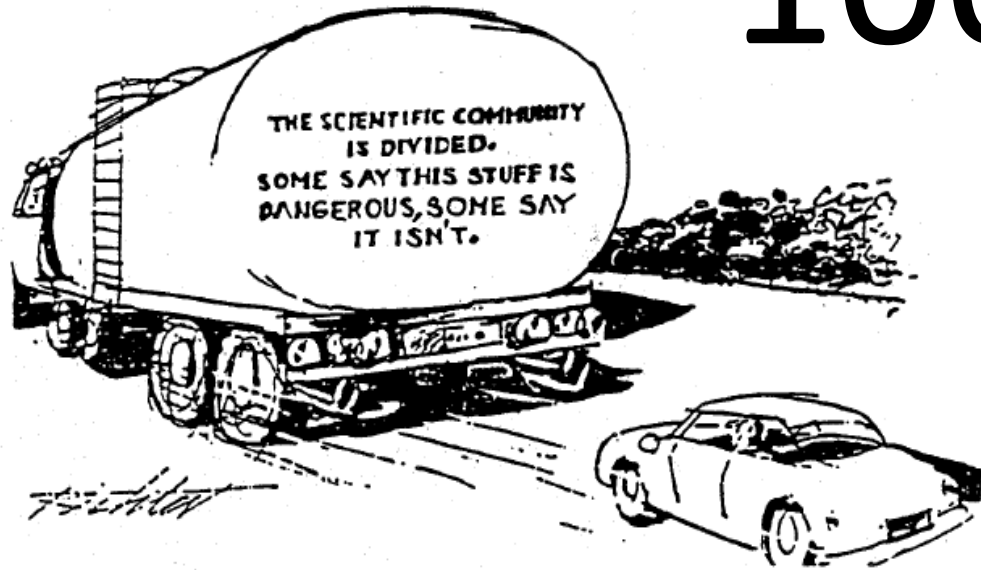
Source : Testing Compliance with Occupational Exposure Limits for Airborne Substances - BOHS 2011



Conformité **durable** à 10% OEL

(en raison de la variabilité de l'exposition)

Est-ce que la conformité aux valeurs limites SUVA est une condition nécessaire et suffisante ?



100'000'000

Nombre de substances
chimiques
commerciallement
disponibles
CAS registry

1'700

Substances avec une
valeur limite
d'exposition
disponibles (GESTIS)

773

Substances avec une
valeur limite
d'exposition SUVA
(VME 2018)

Exemple concret

Test olfactifs dans l'industrie des parfums.

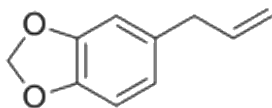
Evaluation des risques des expositions intentionnelles



Est-ce que je peux faire un test olfactif sur ce mélange ?

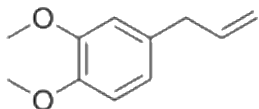
Si oui, à quelle concentration et combien de fois par jour ?

Le cas des alkoxybenzènes



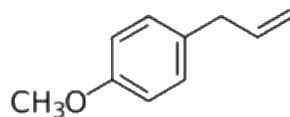
Safrole
CAS 94-59-7

+



Methyl eugenol
CAS 93-15-2

+



Estragol
CAS 140-67-0

EUROPEAN GHS CLASSIFICATION AND LABELLING

Classification:

Acute toxicity, Category 4, oral; H302
Germ cell mutagenicity, Category 2; H341
Carcinogenicity, Category 2; H351



Signal Word:



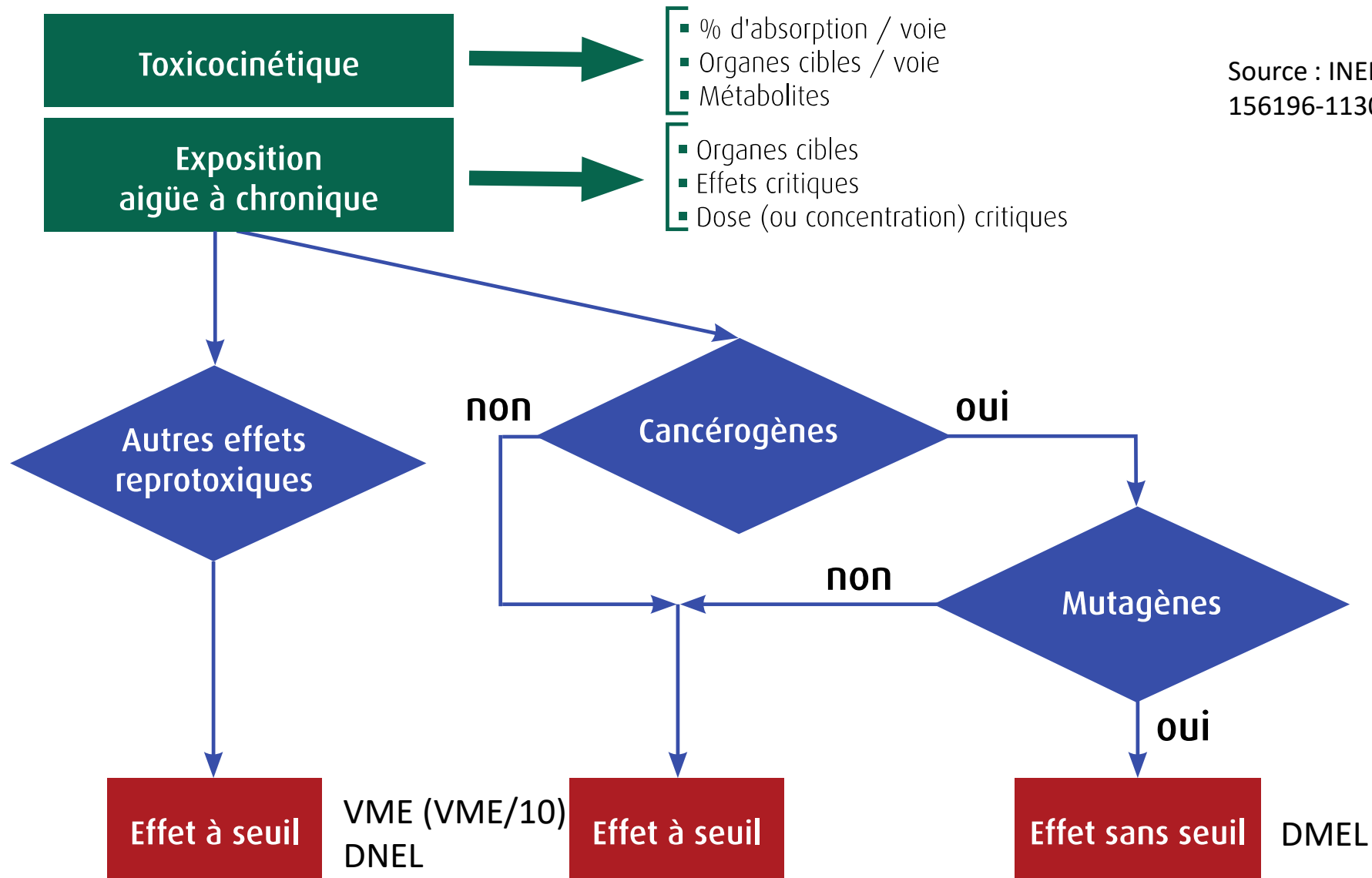
"Warning"

Hazard Statement - H-phrases:

H302: Harmful if swallowed.
H341: Suspected of causing genetic defects.
H351: Suspected of causing cancer.

Precautionary Statement - P-phrases:

P201: Obtain special instructions before use.
P202: Do not handle until all safety precautions have been read and understood.
P264: Wash thoroughly after handling.
P270: Do not eat, drink or smoke when using this product.
P280: Wear protective gloves/protective clothing/eye protection/face protection.
P308+P310: IF exposed or concerned: Immediately call a POISON CENTER or doctor.



Source : INERIS –DRC-16-156196-11306A

Peut-on faire respirer une substance cancérogène et génotoxique à une femme enceinte ?



Inhalation d'un head space de 20 ml saturé de vapeur de méthyl eugenol

➡ 0.3 mg de methyl eugenol



Ingestion d'une portion de pâtes au pesto

➡ **15 mg** de methyl eugenol



Application of the margin of exposure (MoE) approach to substances in food that are genotoxic and carcinogenic Example: Methyleugenol, CASRN: 93-15-2

Benjamin Smith^{a,*}, Peter Cadby^a, Jean-Charles Leblanc^b, R. Woodrow Setzer^c

^a Firmenich S.A., Switzerland

^b French Food Safety Agency, France

^c US Environmental Protection Agency, USA

ARTICLE INFO

Article history:

Received 8 June 2009

Accepted 27 October 2009

Keywords:

Methyleugenol
Margin of exposure
MoE

ABSTRACT

The weight of evidence points to weak genotoxic activity of methyleugenol, the putative genotoxic carcinogen being 1'-sulphate ester metabolite. Dose response modelling of the data for methyleugenol gave a BMDL10 for male rat liver adenoma or carcinoma (combined) of 7.9 mg/kg-bw/d following adjustment to daily average doses. The MoEs ranged from 100 to 800 depending on the assumptions used in the exposure estimation.

© 2009 ILSI Europe. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Methyleugenol is a compound that occurs naturally in a variety of spices, herbs and essential oils, including clove oil, nutmeg, all-spice, pimento, basil, hyacinth, citronella, anise, mace, cinnamon leaves, pixuri seeds, and laurel fruits and leaves. It also has been found in blackberry essence, bananas, black pepper, bilberries and walnuts. Although some methyleugenol-containing essential oils are used in non-food applications, the general population is primarily exposed to methyleugenol through ingestion of food-stuffs and/or products containing methyleugenol-containing essential oils as flavourants.

2. Toxicological data

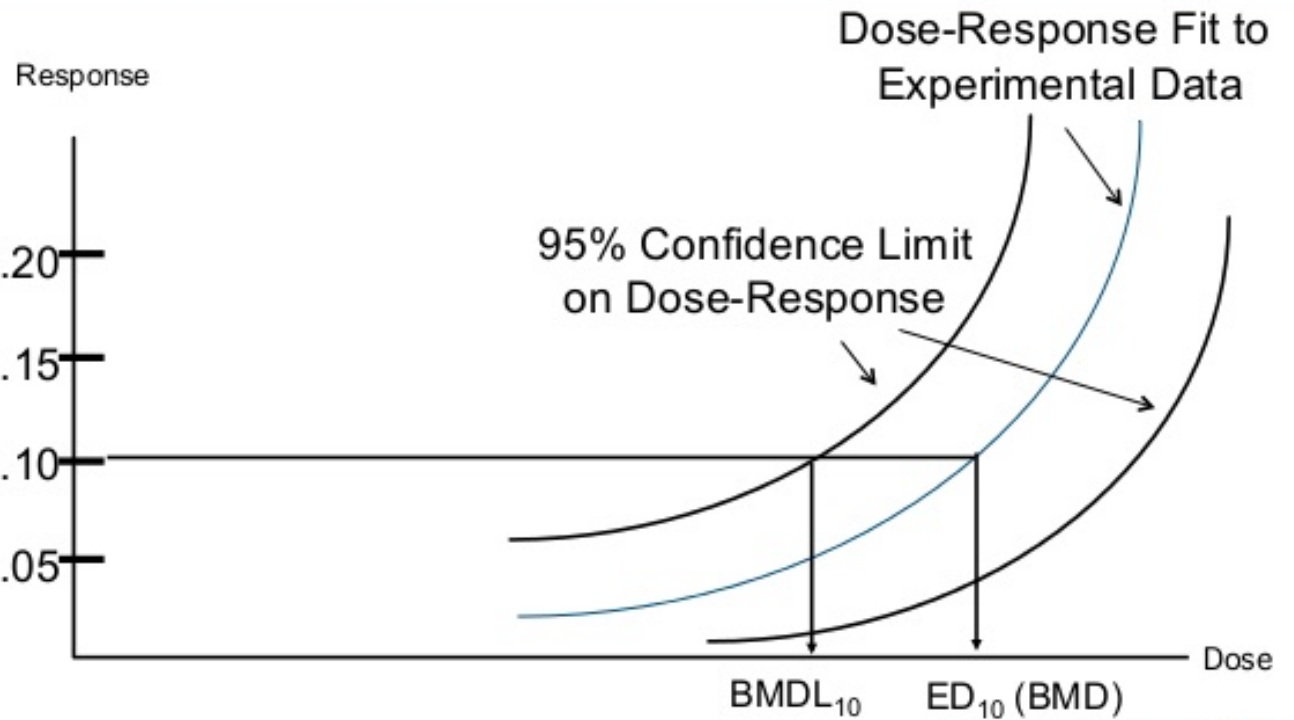
2.1. Genotoxicity

The weight of evidence points to weak genotoxic activity of methyleugenol. Studies on the chemical analogues safrole and estragole indicate that the 1'-sulphate ester metabolites of molecules in this family are probably key to what genotoxic activity is found (see Section 2.3). Methyleugenol is only weakly or non-mutagenic in bacteria and yeast systems and only with metabolic

activation (Dorange et al., 1977; Mortelmans et al., 1986; Schiestl et al., 1989; Sekizawa and Shibamoto, 1982; To et al., 1982, NTP, 1998). It was reported that methyleugenol was unable to induce chromosomal aberrations in Chinese hamster ovary cells (CHO cells) while induced sister chromatid exchanges occurred only in the presence of metabolic activation (S9). Further studies confirmed the non-mutagenicity of methyleugenol in various strains of *Salmonella typhimurium* and in the *Escherichia coli* WP2 uvrA strain with and without metabolic activation (S9) (Sekizawa and Shibamoto, 1982). Methyleugenol was able to induce intra-chromosomal recombination in *Saccharomyces cerevisiae* with and without metabolic activation (Schiestl et al., 1989). Methyleugenol produced sister chromatid exchange in Chinese hamster ovary cells only in the presence of metabolic activation and at near cytotoxic levels. Therefore, the positive findings likely occurred secondary to cytotoxicity in which release of lysosomal nucleases may have resulted in a false positive response (Müller et al., 1994).

Methyleugenol did induce unscheduled DNA synthesis (UDS) in cultured rat hepatocytes (Chan and Caldwell, 1992). Metabolites 1'-hydroxymethyleugenol and 2,3'-epoxymethyleugenol induced unscheduled DNA synthesis (UDS) in cultured rat hepatocytes. The 1'-hydroxy metabolite is a stronger inducer of UDS than the parent methyleugenol (Chan and Caldwell, 1992). The 1'-hydroxy metabolite and corresponding sulphate esters of allyl alkoxybenzene substances have been shown to form DNA adducts *in vivo* and *in vitro*. 32P-post-labelling experiments with adult female CD-1 mice showed the formation of DNA-adducts with methyleugenol (Phillips et al., 1984). DNA-adducts have not been observed

* Corresponding author. Address: ILSI Europe, Avenue E. Mounier 83, Postbox 6, 1200 Brussels, Belgium. Tel.: +32 2 771 00 14; fax: +32 2 762 00 44.
E-mail address: publications@ilsieurope.be.



$$\text{BMDL}_{10} = 7.9 \text{ mg/kg-bw/d}$$

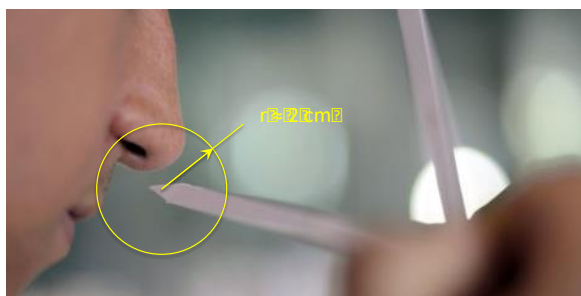
Pour un adulte de 60 kg = $7.9 \times 60 = 474 \text{ mg / jour}$

Soit 31 plats de pâtes au pesto

Détermination d'un niveau dérivé d'effet minimum (DMEL)

$$\text{DMEL} = \text{BMDL}_{10} / 10'000 = 0.79 \text{ } \mu\text{g/kg-bw/d}$$

Parfumeurs et contrôle olfactif Inhalation des agents CMR



Substance	CAS	PM g/mol	PV hPa(25oC)	OEL mg/m3	Source	NbInhalation jour(subst.pure)	Concmax (w%)
Safrole	94-59-7	162.2	0.094	0.006	BMD10	3	8.4%
Acetaldehyde	75-07-0	44.1	1202	90	DFG	12	1.1%
Isophorone	78-59-1	138.2	0.58	11	DFG	965	100%
Naphtalene	91-20-3	128.2	0.11	52	EU	25437	100%
FurfurylAlcohol	98-00-0	98.1	0.81	8	Finland	691	100%
Furfural	98-01-1	96.1	2.95	8	Finland	190	100%
Estragole	140-67-0	148.2	0.22	0.006	BMD10	1	3.7%
Methyleugenol	93-15-2	178.2	0.016	0.006	BMD10	14	37.9%
Phenol	108-95-2	94.1	0.47	8	EU	1191	100%
TetrahydrofurfurylAlcohol	97-99-4	102.1	1.06	1.4	DNELDGUV	88	94.4%
Lilial	80-54-6	204.3	0.007	0.048	DNELTECHA	244	100%
Styrene	100-42-5	104.2	8.53	86	DFG	662	100%
p-Methylanisole	104-93-8	122.2	1.5	2.9	DNELDGUV	110	100%
DiethyleneGlycolmonomethylEther	111-77-3	120.2	0.33	50	EU	8627	100%
2-Ethylhexanal	123-05-7	128.2	2.7	1.53	DNELDGUV	30	54.6%
Bourgeonal	18127-01-0	190.3	0.013	0.048	DNELTECHA	133	100%

nb d'inhalations par jour de la substance pure (hypothèse conservative) sur
mouillettes pour dépasser la dose admissible (risque chronique)

concentration maximale de la substance CMR (w% dans éthanol) pour
atteindre un seuil admissible de 100 inhalations sur mouillettes par jour

La dose d'exposition n'est pas forcément liée à la quantité manipulée

**Exemple,
activité de
dévernissage
dans
l'horlogerie**



