



Mercredi 24 octobre 2018  
Kursaal Bern

Executive Event:

## Substances dangereuses au travail

17<sup>e</sup> 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

# Toxikologie: Die Dosis macht das Gift

Vincent PERRET

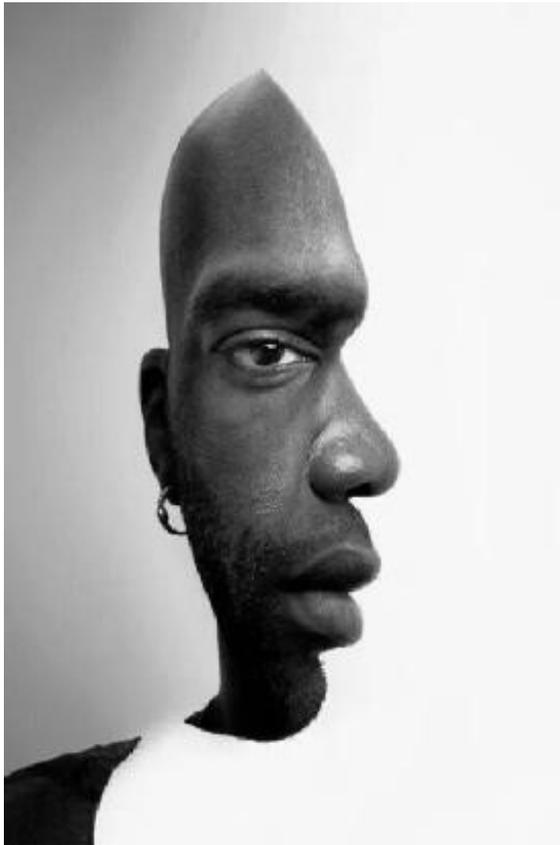
TOXpro SA

Toxikologe

Zertifizierter Arbeitshygieniker



# Die Toxizität von Substanzen



## Chronische und akute Toxizität Substanzen mit zwei Gesichtern

### Akute Toxizität

Im Allgemeinen kurzfristige Wirkung nach der Exposition (hautirritierend, ätzend, giftig)

### Chronische Toxizität

Zeitverzögerte Wirkung (teilweise um Jahre) nach chronischer und subakuter Exposition (Krankheiten, Krebs usw.)

# Vergleich der Toxizität alltäglicher Substanzen



Saccharose:  
(Zucker)

**Akute Toxizität**  
(sofortiger Tod)

**2 kg** (Ratte 29.7 g/kg)

**Chronische Toxizität**  
(Krankheitsprävention)

**50 g** (zulässige Tagesdosis)



Natriumchlorid:  
(Salz)

**210 g** (Ratte 3 g/kg)

**5 g** (zulässige Tagesdosis)



Kaffee:  
(Koffein)

**50-200 Tassen**  
(10 g Koffein)

**6 Tassen** (zulässige Tagesdosis)

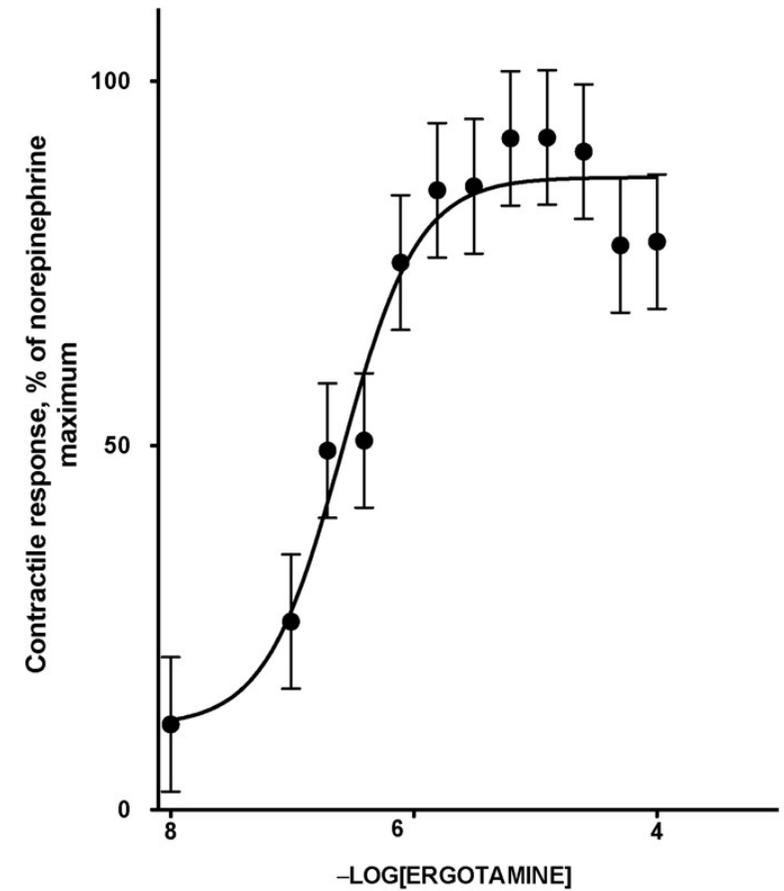
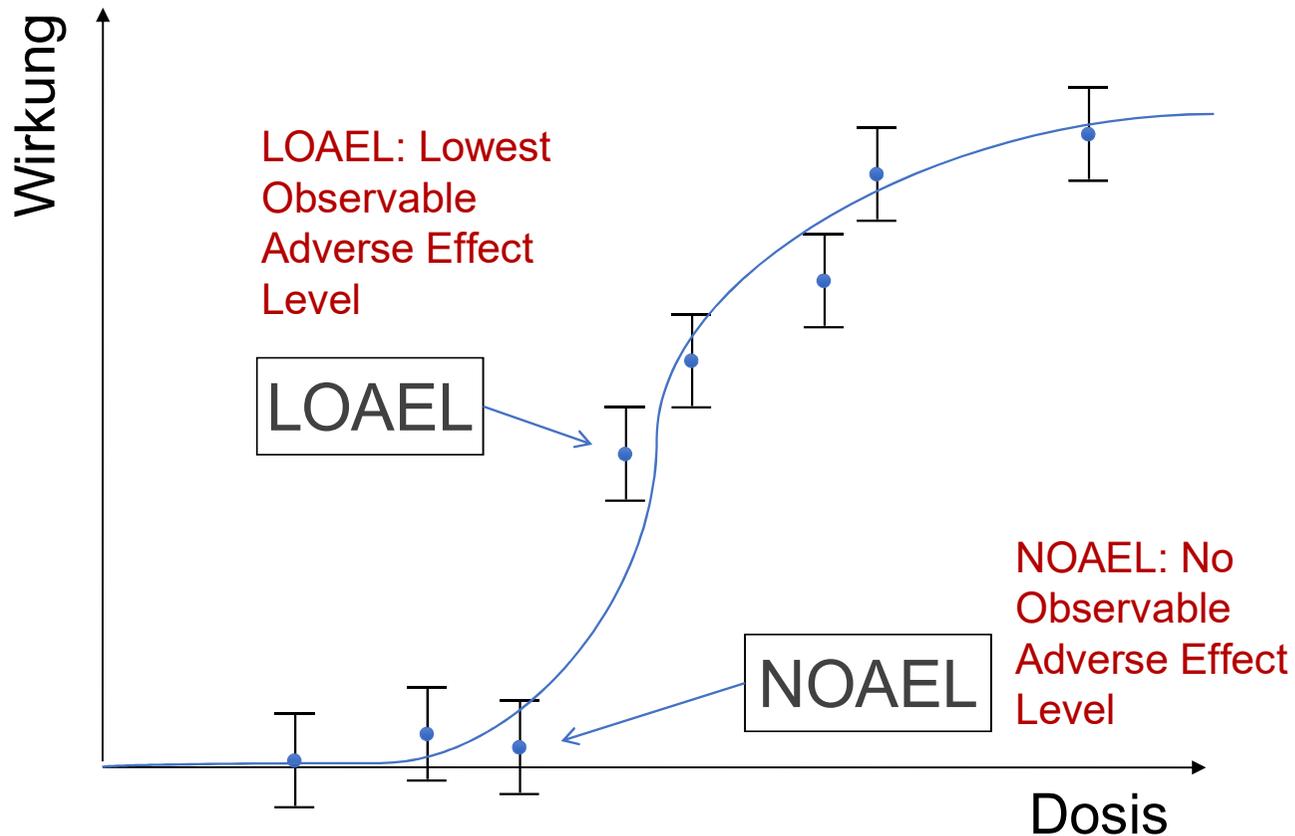


Zigarette:  
(Nikotin)

**~50** (50 mg Nikotin)

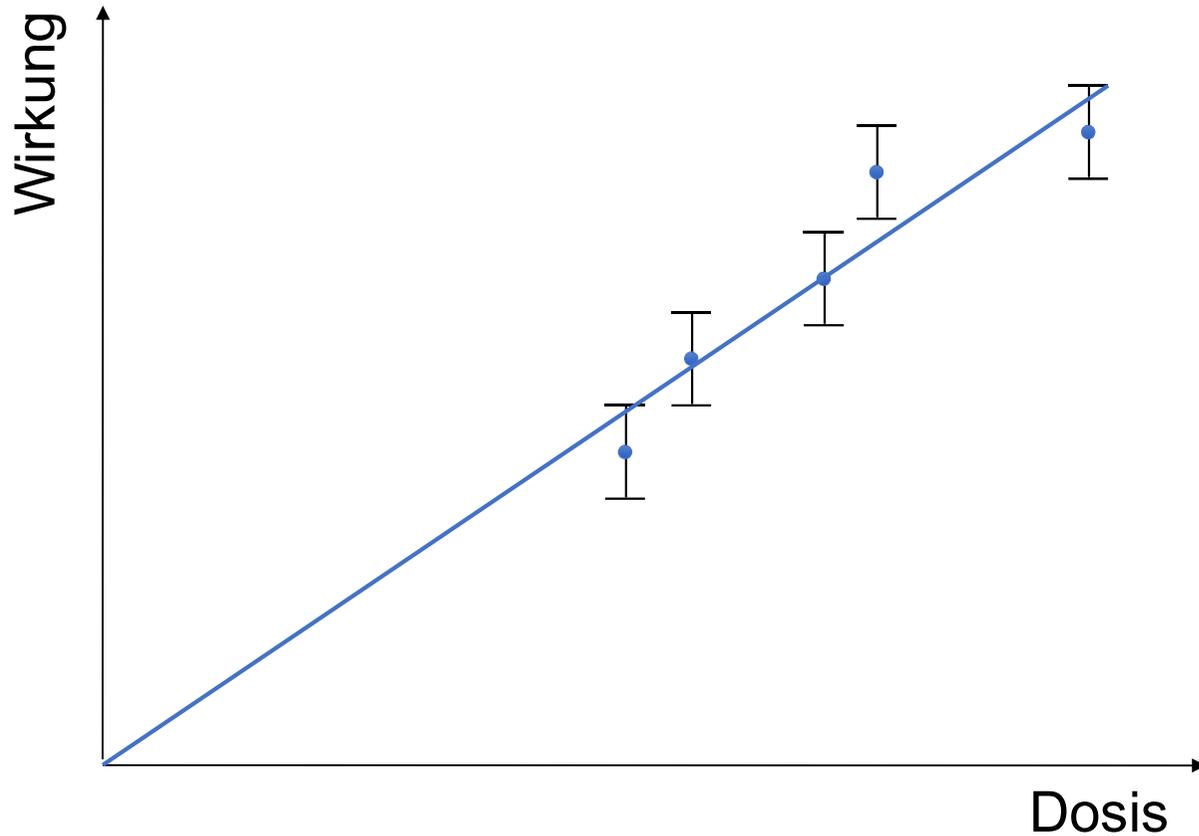
**1 alle 10 Tage**  
(1/100'000 Risiko für Lungenkrebs  
über das gesamte Leben)

# Dosis-Wirkungs-Beziehung, toxisch

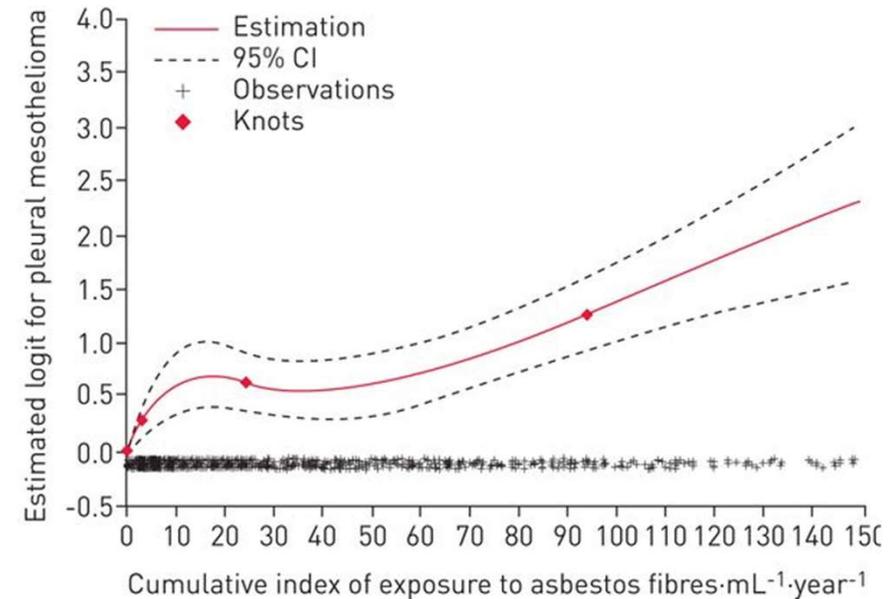


Quelle:  
Kudupoje, M.B.; Klotz, J.L.; Yiannikouris, A.; Dawson, K.A.; McLeod, K.R.; Vanzant, E.S. Contractile Response of Bovine Lateral Saphenous Vein to Ergotamine Tartrate Exposed to Different Concentrations of Molecularly Imprinted Polymer. *Toxins* 2018, 10, 58

# Der Fall der genotoxischen Kanzeroogene



Es gibt keinen Schwellenwert  
Es gibt keine Dosis ohne Wirkung  
Es gibt keine «sichere» Dosis



Quelle:

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

## 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

Formaldehyd

Asbest

Benzol

Chrom VI

...

Tabakrauch (aktiv/passiv)

Luftverschmutzung

Lederstaub

Holzstaub

Verarbeitetes Fleisch



# Die Dosis? Ja, aber welche?

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	=	<b>substitut</b> de dose inhalée
Mesure de surface	=	<b>substitut</b> de dose cutanée reçue
Mesure biologique	=	<b>substitut</b> de dose retenue reflétée par un fluide biologique

Gemäss M. P. Guillemin,  
«Exposition aux contaminants un défi scientifique» Rencontres scientifiques ANSES, 2010

- MAK / KZGW
- Empfehlungen
- BAT-Werte

Für Giftstoffe ohne Schwellenwert lässt sich keine «sichere»  
Expositionsdosis definieren

Es gibt jedoch MAK-Werte für bestimmte Giftstoffe ohne Schwellenwert

Asbest:	10'000 FAR/m <sup>3</sup>
Benzol:	1.6 mg/m <sup>3</sup>
Benzo(a)pyren:	0.002 mg/m <sup>3</sup>
Chrom VI :	0.005 mg/m <sup>3</sup>
Dioxin:	10 pg/m <sup>3</sup> Teq TCDD

...

**Die MAK-Werte definieren keinen risikofreien Expositionsgrad**

## Die MAK-Werte definieren keinen risikofreien Expositionsgrad

*Der Maximale Arbeitsplatzkonzentrationswert (MAK-Wert) ist die höchstzulässige Durchschnittskonzentration eines gas-, dampf- oder staubförmigen Arbeitsstoffes in der Luft, die nach derzeitiger Kenntnis in der Regel bei Einwirkung während einer Arbeitszeit von 8 Stunden täglich und bis 42 Stunden pro Woche auch über längere Perioden bei der **ganz stark überwiegenden Zahl der gesunden, am Arbeitsplatz Beschäftigten** die Gesundheit nicht gefährdet.*

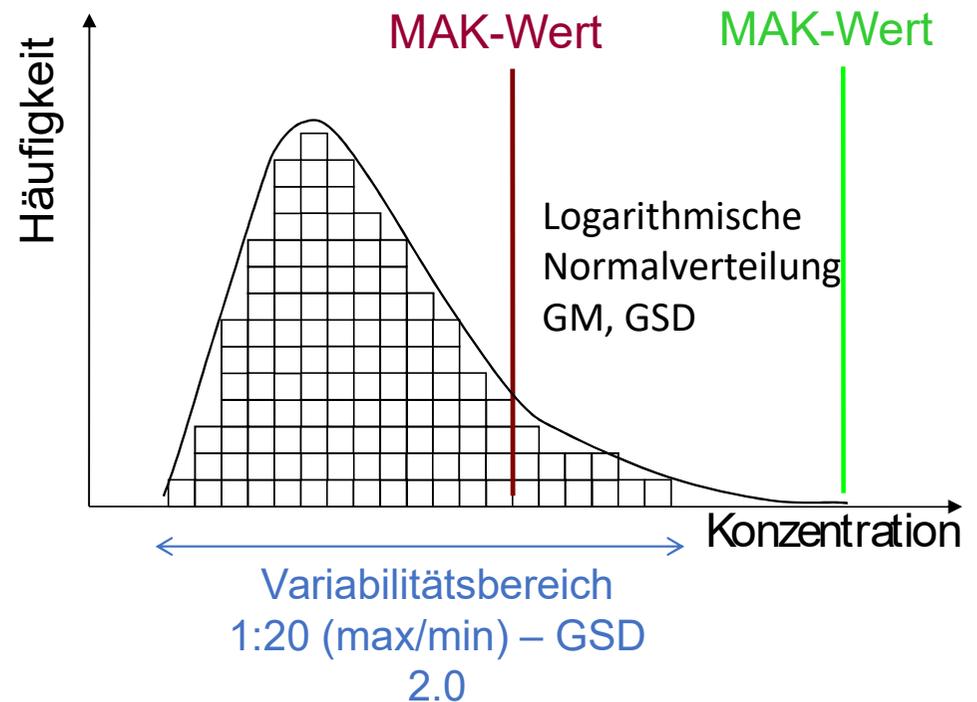
Höhe der «tolerierbaren» Risiken über das ganze Leben

*Suva 2018*

	Arbeitnehmende	Öffentlichkeit
Schädlich, toxisch	1 / 10'000	1 / 100'000
Kanzerogen	1 / 100'000	1 / 1'000'000

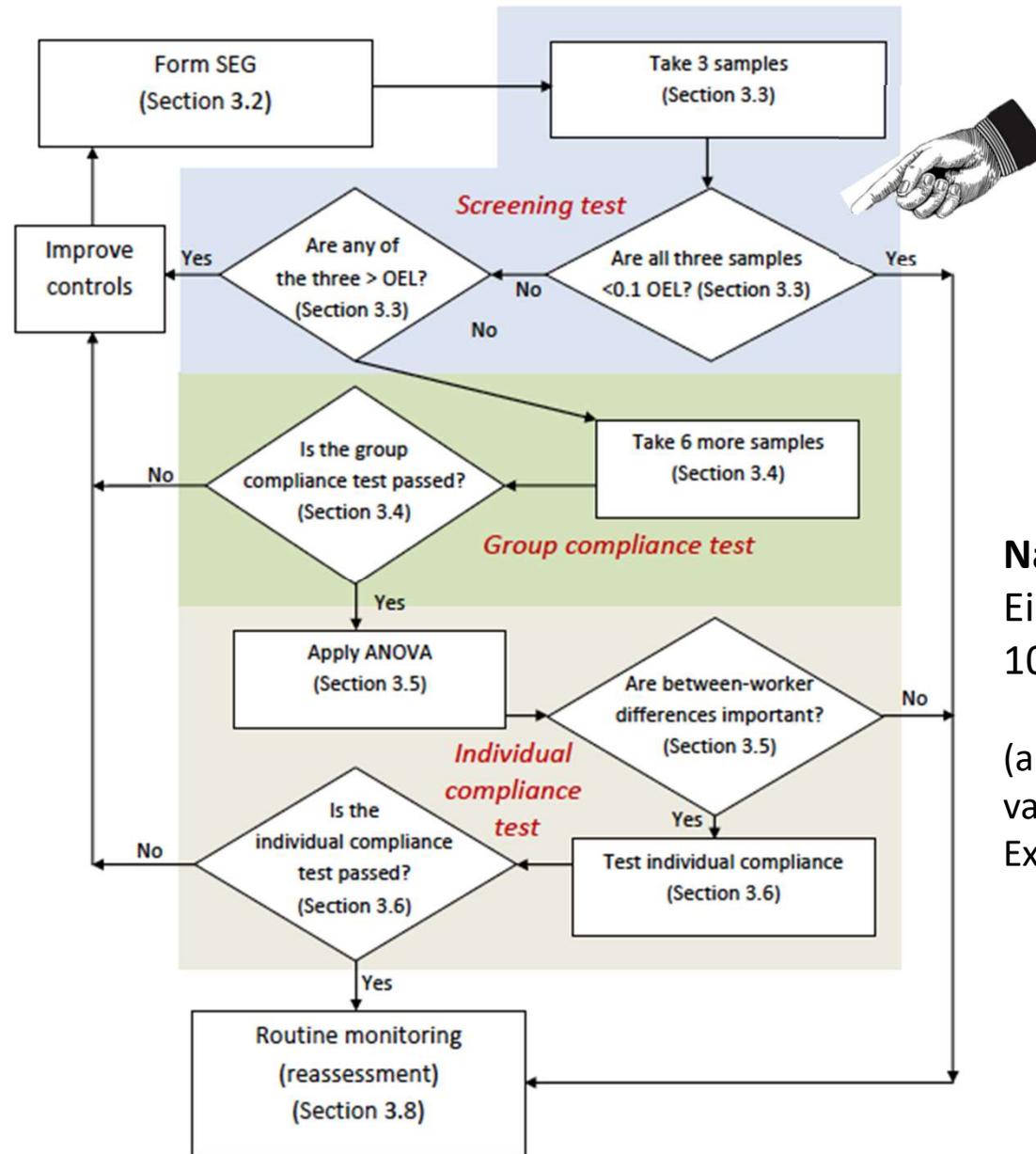
# Ist die Einhaltung der Suva-Grenzwerte notwendig und ausreichend?

Die MAK bezeichnet die durchschnittliche tolerierbare Expositionskonzentration über das gesamte Arbeitsleben



# Ist die Einhaltung der Suva-Grenzwerte notwendig und ausreichend?

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



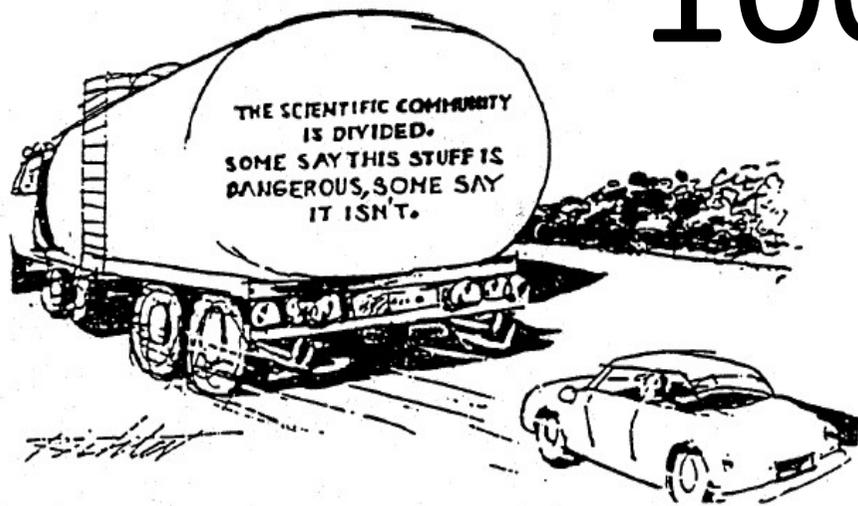
**Nachhaltige**  
Einhaltung von  
10% MAK

(aufgrund der  
variierenden  
Exposition)

# Ist die Einhaltung der Suva-Grenzwerte notwendig und ausreichend?

100'000'000

Anzahl der im Handel  
erhältlichen chemischen  
Substanzen  
CAS registry



1'700

Substanzen mit einem  
definierten MAK-Wert  
(GESTIS)

773

Substanzen mit einem  
von der Suva  
definierten MAK-Wert  
(MAK 2018)

## Fallbeispiel:

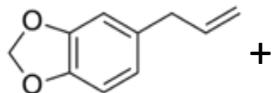
Nasentests in der  
Parfümindustrie  
Evaluation der Risiken von  
willentlichen Expositionen



Kann ich diese Mischung olfaktorisch testen?

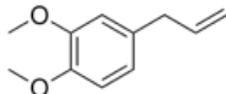
Wenn ja, in welcher Konzentration und wie viel Mal täglich?

# Der Fall der Alkoxybenzole



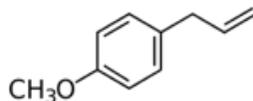
Safrole  
CAS 94-59-7

+



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:



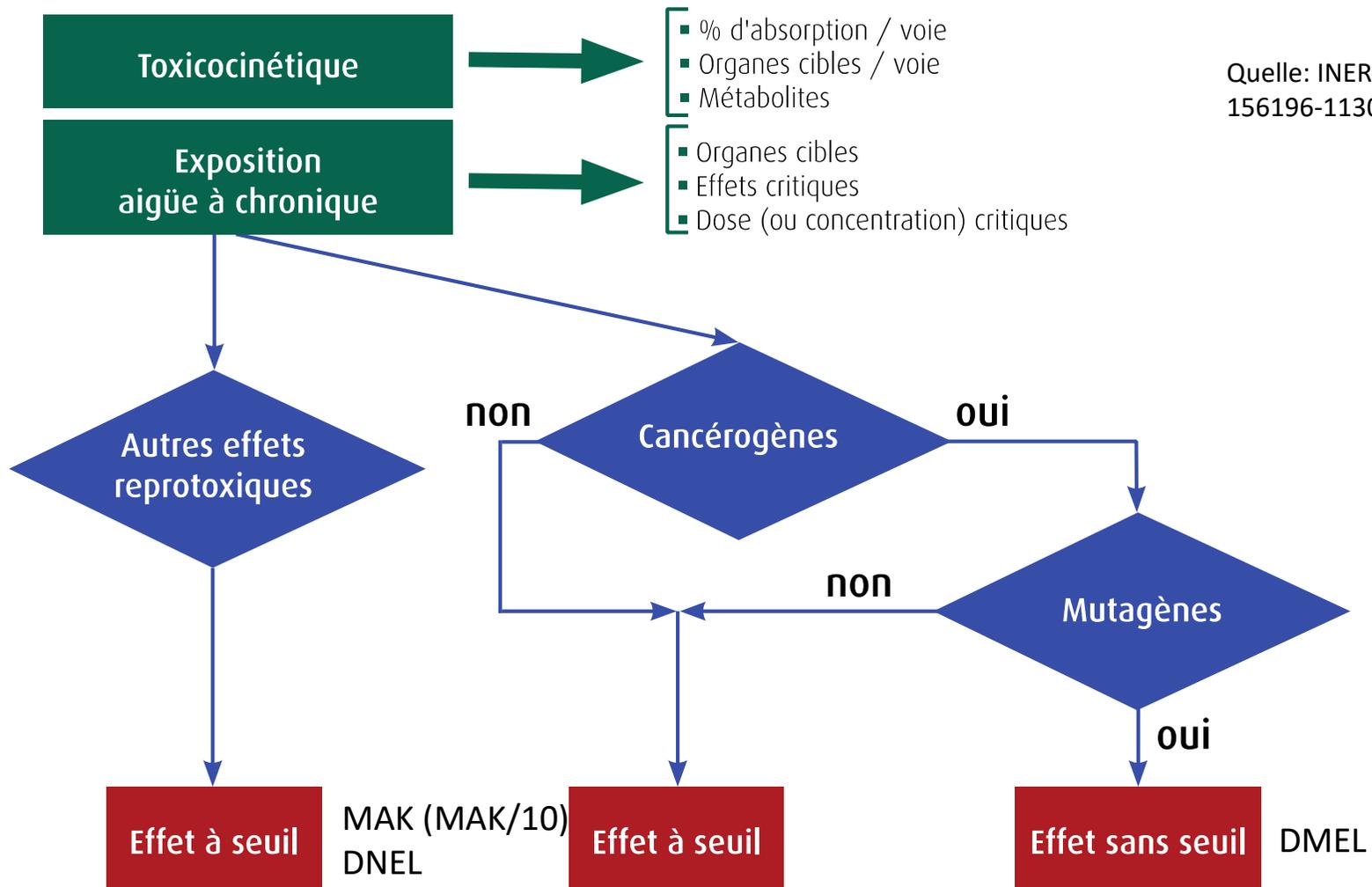
"Warning"

### 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.



Quelle: INERIS –DRC-16-156196-11306A

Darf eine schwangere Frau eine kanzerogene und genotoxische Substanz einatmen?



Inhalation eines mit Methyleugenol gesättigten head space von 20 ml

→ 0.3 mg Methyleugenol



Konsumation einer Portion Spaghetti mit Pesto

→ 15 mg Methyleugenol



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

Benjamin Smith<sup>a,\*</sup>, Peter Cadby<sup>a</sup>, Jean-Charles Leblanc<sup>b</sup>, R. Woodrow Setzer<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Firmenich S.A., Switzerland  
<sup>b</sup>French Food Safety Agency, France  
<sup>c</sup>US Environmental Protection Agency, USA

ARTICLE INFO

Article history:  
Received 8 June 2009  
Accepted 27 October 2009

Keywords:  
Methyl Eugenol  
Margin of exposure  
MoE

ABSTRACT

The weight of evidence points to weak genotoxic activity of methyl eugenol, the putative genotoxic carcinogen being 1'-sulphate ester metabolite. Dose response modelling of the data for methyl eugenol 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

Methyl eugenol is a compound that occurs naturally in a variety of spices, herbs and essential oils, including clove oil, nutmeg, allspice, 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 methyl eugenol-containing essential oils are used in non-food applications, the general population is primarily exposed to methyl eugenol through ingestion of food-stuffs and/or products containing methyl eugenol-containing essential oils as flavourants.

2. Toxicological data

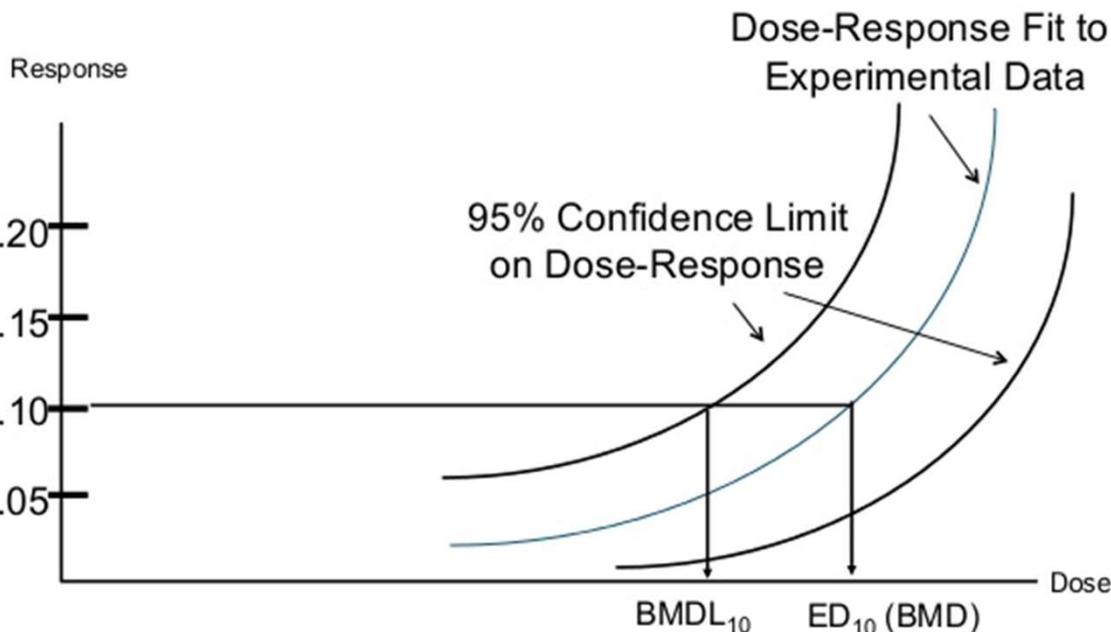
2.1. Genotoxicity

The weight of evidence points to weak genotoxic activity of methyl eugenol. 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). Methyl eugenol 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 methyl eugenol 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 (59). Further studies confirmed the non-mutagenicity of methyl eugenol in various strains of *Salmonella typhimurium* and in the *Escherichia coli* Wp2 *uvrA* strain with and without metabolic activation (59) (Sezikawa and Shibamoto, 1982). Methyl eugenol was able to induce intra-chromosomal recombination in *Saccharomyces cerevisiae* with and without metabolic activation (Schiestl et al., 1989). Methyl eugenol 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).

Methyl eugenol did induce unscheduled DNA synthesis (UDS) in cultured rat hepatocytes (Chan and Caldwell, 1992). Metabolites 1'-hydroxymethyl eugenol and 2',3'-epoxymethyl eugenol induced unscheduled DNA synthesis (UDS) in cultured rat hepatocytes. The 1'-hydroxy metabolite is a stronger inducer of UDS than the parent methyl eugenol (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 methyl eugenol (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.



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

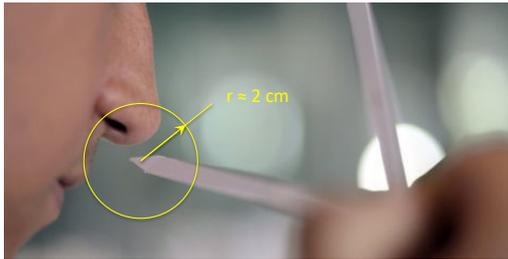
Für einen 60 kg schweren Erwachsenen =  $7.9 \times 60 = 474 \text{ mg / Tag}$

Das sind 31 Teller Spaghetti mit Pesto

Bestimmung einer abgeleiteten minimalen Wirkdosis (DMEL)

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

# Parfumeurs et Geruchskontrolle Inhalation von CMR-Stoffen



Substance	CAS	PM g/mol	PV hPa (25oC)	OEL mg/m3	Source	Nb inhalation / jour (subst. pure)	Conc max (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%
Furfuryl alcohol	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%
Tetrahydrofurfuryl alcohol	97-99-4	102.1	1.06	1.4	DNEL DGUV	88	94.4%
Lilial	80-54-6	204.3	0.007	0.048	DNEL ECHA	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	DNEL DGUV	110	100%
Diethylene glycol monomethyl ether	111-77-3	120.2	0.33	50	EU	8627	100%
2-Ethylhexanal	123-05-7	128.2	2.7	1.53	DNEL DGUV	30	54.6%
Bourgeonal	18127-01-0	190.3	0.013	0.048	DNEL ECHA	133	100%

nb d'inhalations par jour de la substance pure (hypothèse conservatrice) 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

Die Expositionsdosis steht nicht zwingend mit der genutzten Menge in Relation

**Beispiel:  
Entlacken in  
der  
Uhrenindustrie**



