

# Arbeidsgeneeskunde/ médecine de travail

Welke parameters opvolgen? Quels paramètres suivre?

Dr. Apr. Klin. Biol. Delphine Cappelle

18/10/2023

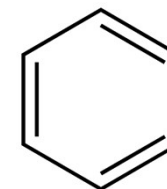
Military Hospital Queen Astrid

# Contenu

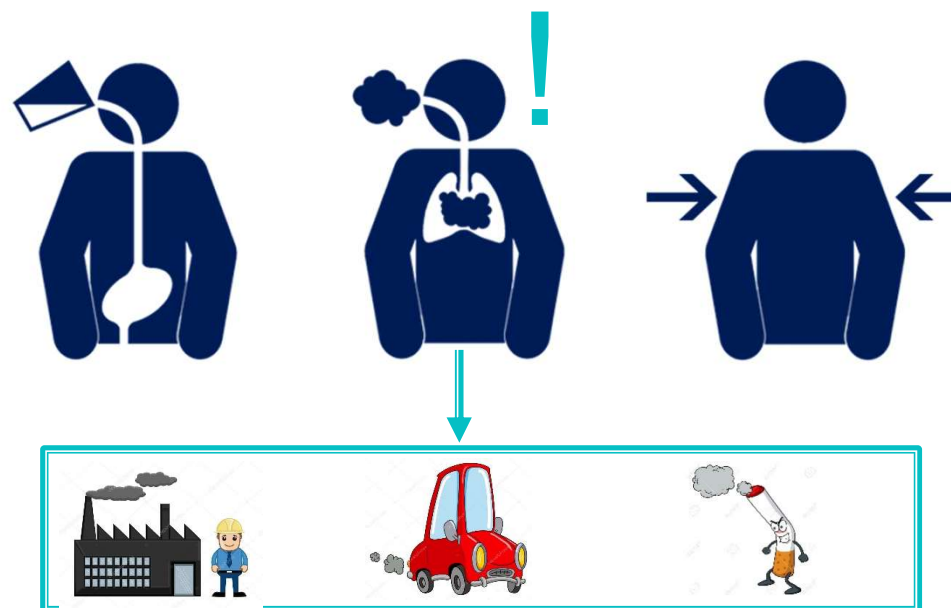
- Benzène et SPMA
- Toluène
- Naphtalène
- Recommandations générales
- Techniques de mesure
- Ouvrages et valeurs de référence
- Messages à retenir



# Benzène et SPMA



- Exposition au benzène:



Récemment: < 1 ppm  
Avant: > 10 ppm

< 1 – 10 ppb



# Benzène et SPMA

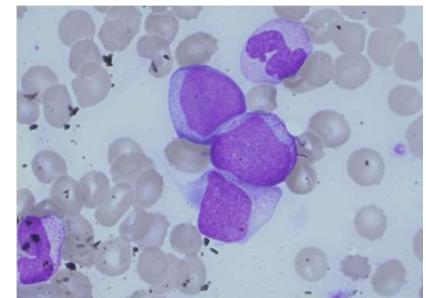
## - Exposition au benzène

### - Effets aigus

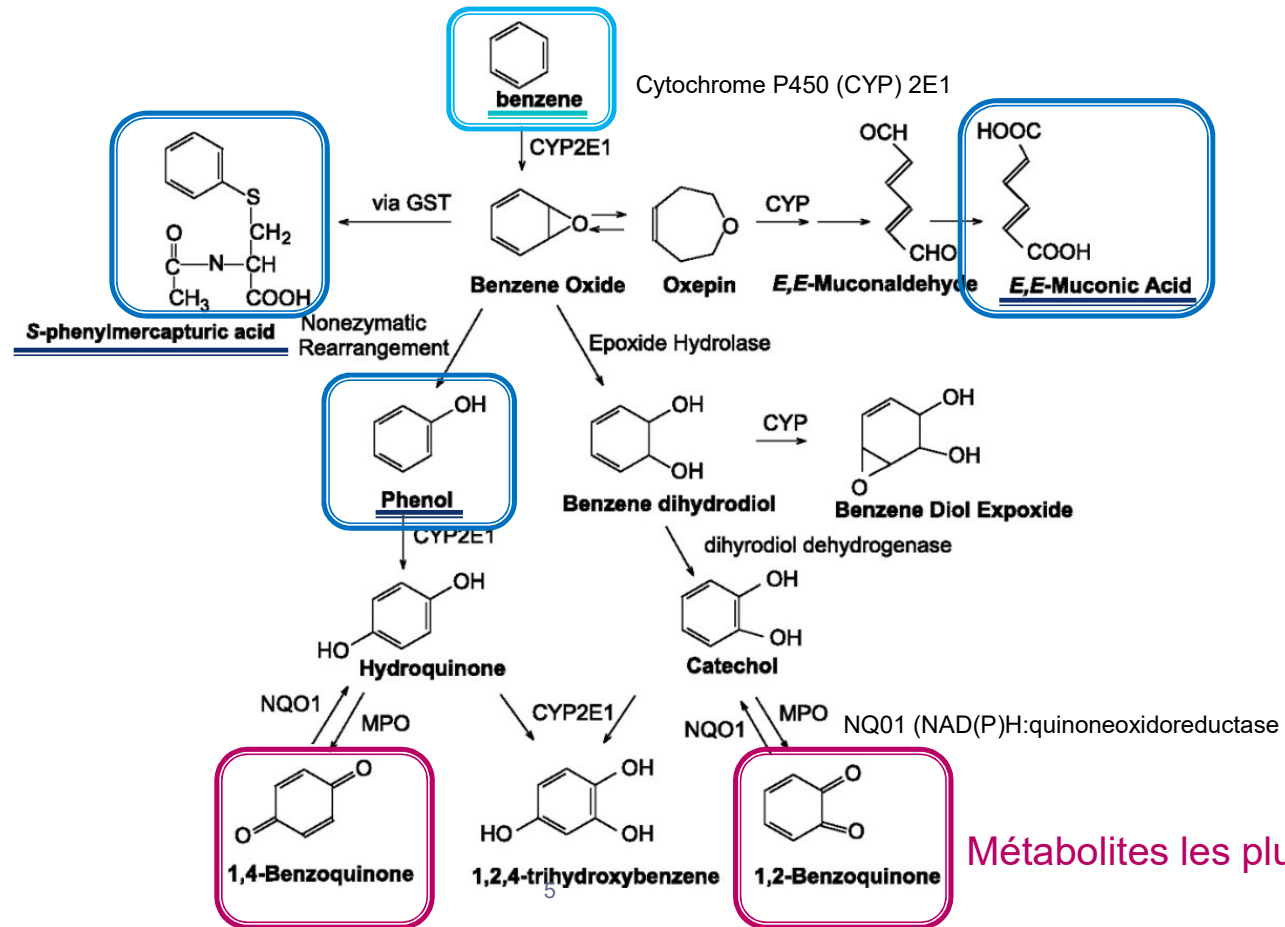
- Irritation de la peau
- Maux de tête, vertiges, tremblements, confusion, perte de conscience

### - Effets chroniques

- Cancérogène (A1): augmentation de l'incidence de la leucémie myéloïde aiguë
- Hématotoxique: réduction de la production de globules rouges et blancs -> anémie aplasique, suppression de la moelle osseuse
- Effet sur la reproduction et le développement ? (uniquement dans le cadre d'expérimentations animales)



# Benzène et SPMA



# Benzène et SPMA

Journal: Leukemia research (Leuk Res), published in England. (Language: eng)  
Reference: 2007-Jun; vol 31 (issue 6) : pp 759-63

Author/s: Lincz, Lisa F (LF); Scorgie, Fiona E (FE); Robertson, Richard (R); Enno, Arno (A);

**Genetic variations in benzene metabolism and susceptibility to multiple myeloma.**

We have previously shown that **deficiency in the biotransformation enzyme glutathione-S-transferase theta (GSTT1) is a risk factor for multiple myeloma (MM)**. The present case-control study of 102 MM patients and 205 controls revealed a significant trend in increasing risk of MM with inheritance of multiple putative 'high risk' genetic variants in related pathways of benzene detoxification. **Individuals who carried polymorphisms for GSTT1 null and/or high activity microsomal epoxide hydrolase (mEH 113YY+139HR or 113YY+139RR or 113YH+139RR) and/or low activity NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 (NQO1 187PS/SS) were 1.65, 2.49 and 13 times more likely to have MM (P(trend)=0.001).**



Improving the health, safety, and well-being of America

U.S. Department of Health and  
Human Services  
Public Health Service  
Agency for Toxic Substances  
and Disease Registry  
[www.atsdr.cdc.gov](http://www.atsdr.cdc.gov)

# ToxGuide™ for Benzene



CAS# 71-43-2

October 2007

## Biomarkers

- Urinary benzene level is the most sensitive biomarker of exposure to low concentrations.
- Urinary levels of several benzene metabolites including muconic acid and S-phenyl mercapturic acid are also sensitive biomarkers of exposure.

[HHS.gov](http://HHS.gov)



# Benzène et SPMA

## - Benzène (sang/urine)

- Benzène dans l'urine: exposition au cours des dernières 24 heures
- Benzène dans le sang: exposition très récente uniquement
- Perte possible en raison de la volatilité du benzène, importance de l'analyse préalable !
- Marqueur très spécifique et très sensible
- Influence du tabagisme, en fonction du nombre de cigarettes

## - Phénol (urine)

- Pas un marqueur spécifique, principalement à faible exposition (< 5 ppm)
  - Production endogène
  - Également présent dans l'alimentation, les médicaments et l'environnement





# Benzène et SPMA

- **Acide trans muconique (t,t-AM) (urine)**
  - Pas un marqueur spécifique pour le benzène en cas de faible exposition
  - Egalement un métabolite de l'acide sorbique (AS), un conservateur courant dans les aliments et les boissons
    - Le régime alimentaire européen contient 6 à 30 mg d'AS/jour !
  - Forte variation de la concentration entre les individus
- **SPMA (urine)**
  - Marqueur spécifique du benzène
  - Seulement 0,005 - 0,3 % est excrété sous forme de SPMA dans l'urine
  - Nécessité d'une technique sensible pour la détermination -> MS en tandem



Evaluation of urinary biomarkers of exposure to benzene: correlation with blood benzene and influence of confounding factors.

Hoet P, De Smedt E, Ferrari M, Imbriani M, Maestri L, Negri S, De Wilde P, Lison D, Haufroid V.

At low levels of benzene exposure (<0.1 ppm), (1) t,t-MA is definitely not a reliable biomarker of benzene exposure because of the clear influence of SA originating from food, (2) SPMA and B-U reflect the internal dose with almost similar accuracies, (3) genetically based inter-individual variability in urinary excretion of biomarkers seems negligible. It remains to assess which biomarker is the best predictor of health effects.

Int Arch Occup Environ Health. 2008 Nov 14.



# Benzène et SPMA

**Table 2** Pearson's correlations between biomarkers

	B blood ng/l	B urine ng/l	<i>t,t</i> -MA µg/l	SPMA ng/l	SA µg/l
B blood ng/l	1	0.542 (<0.001)	0.363 (<0.001)	0.495 (<0.001)	0.088 (0.364)
B urine ng/l		1	0.453 (<0.001)	0.655 (<0.001)	0.029 (0.765)
<i>t,t</i> -MA µg/l			1	0.505 (<0.001)	0.618 (<0.001)
SPMA ng/l				1	0.095 (0.329)

Correlations were calculated on log10-transformed values. Correlation coefficient (*P*-value)

Hoet et al. Evaluation of urinary biomarkers of exposure to benzene: correlation with blood benzene and influence of confounding factors



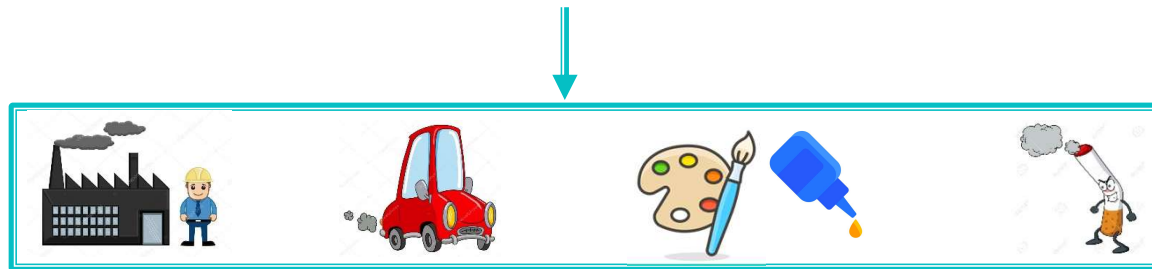
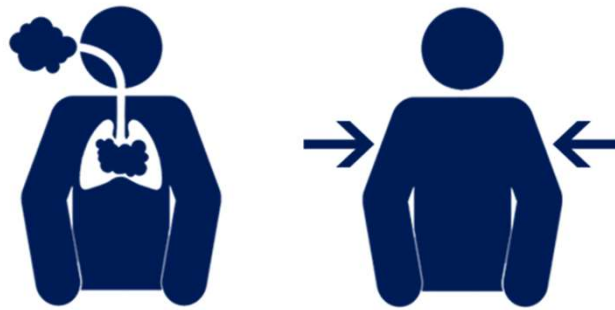
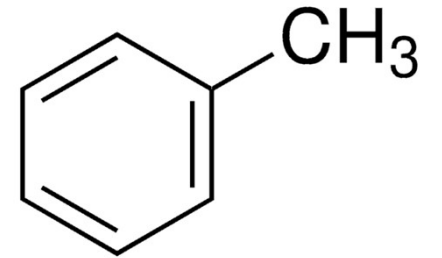
## Benzene [71-43-2] H

Air Benzene		Sampling time: end of exposure or end of shift		
		S-Phenyl- mercapturic acid <sup>a)</sup> [µg/g creatinine]	Urine trans, trans- Muconic acid [µg/g creatinine]	Benzene [µg/l]
[ml/m <sup>3</sup> ]	[mg/m <sup>3</sup> ]			
0.03	0.1	1.5 <sup>b)</sup>	–	0.5 <sup>b)</sup>
0.06	0.2	3 <sup>b)</sup>	–	0.8 <sup>b)</sup>
0.15	0.5	5	–	1.5
0.3	1.0	12	300	2.75
0.6	2.0	25	500	5.0
1.0	3.3	45	750	7.5
2.0	6.5	90	1200	12.5

a) N-Acetyl-S-phenylcysteine  
b) evaluated for non-smokers



# Toluène



< 50 ppm

< 20 ppm



# Toluène

- Exposition au toluène

- Effets aigus

- Irritation de la peau

- Maux de tête, nausées, perte de coordination, confusion, perte de conscience

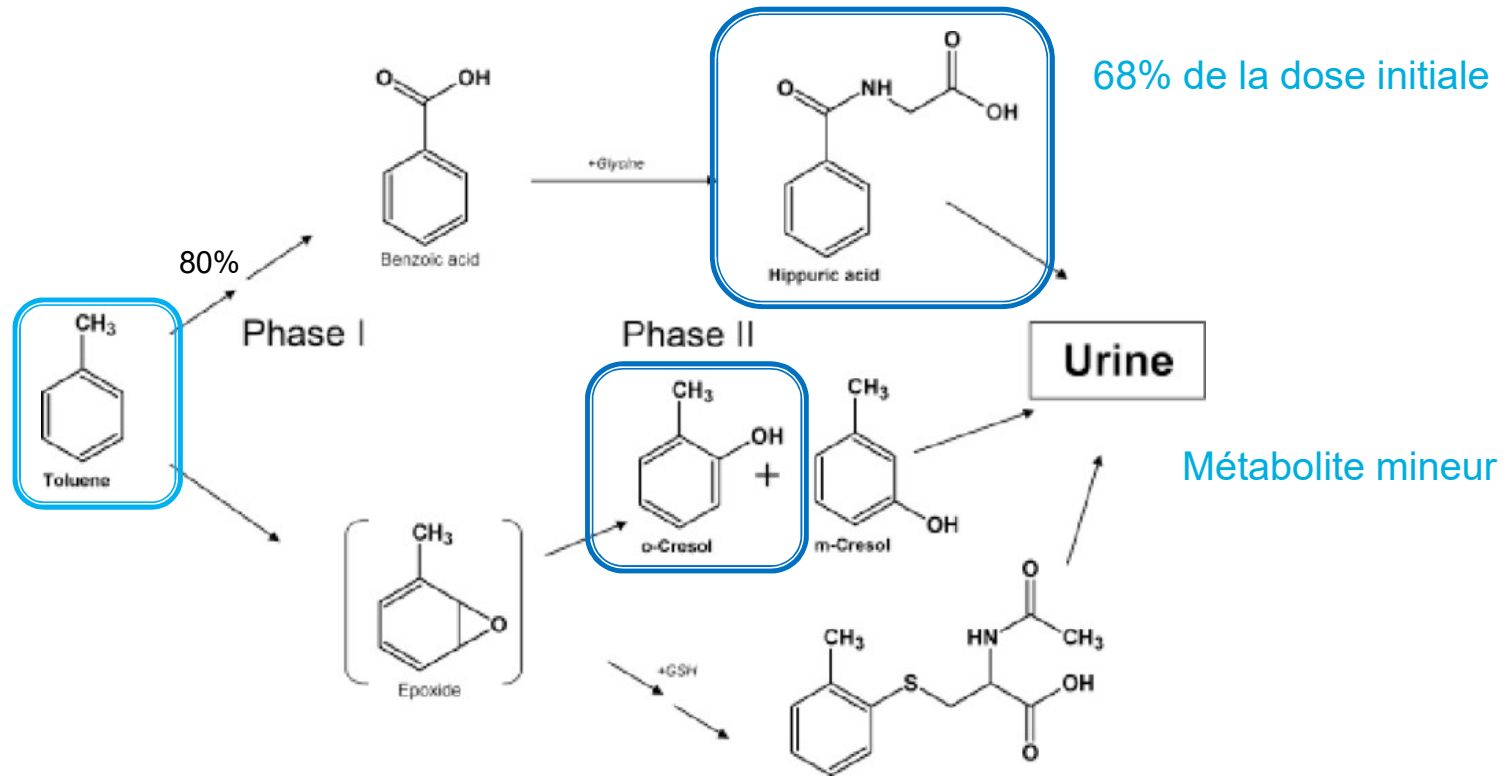
- Effets chroniques

- Moins problématique que le benzène

- Anomalies de l'EEG, encéphalopathie, lésions hépatiques et rénales, acidose métabolique



# Toluène



# Toluène

- **Toluène** (sang/urine)

- Marqueur spécifique et sensible
- Perte possible en raison de la volatilité du toluène, importance de l'analyse préalable !

- **Acide hippurique** (urine)

- Marqueur peu spécifique
- Également métabolite du styrène, de l'éthylbenzène et de l'acide benzoïque (conservateur alimentaire)
- Métabolite des acides aminés

- **O-crésol** (urine)

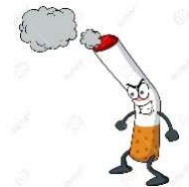
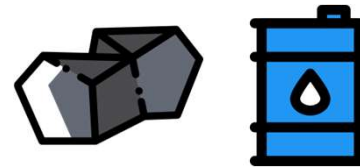
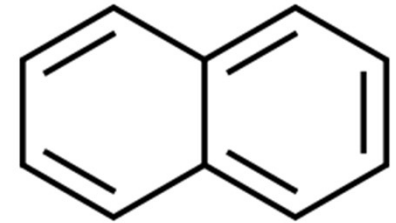
- Métabolite plus spécifique que l'acide hippurique
- Faibles concentrations



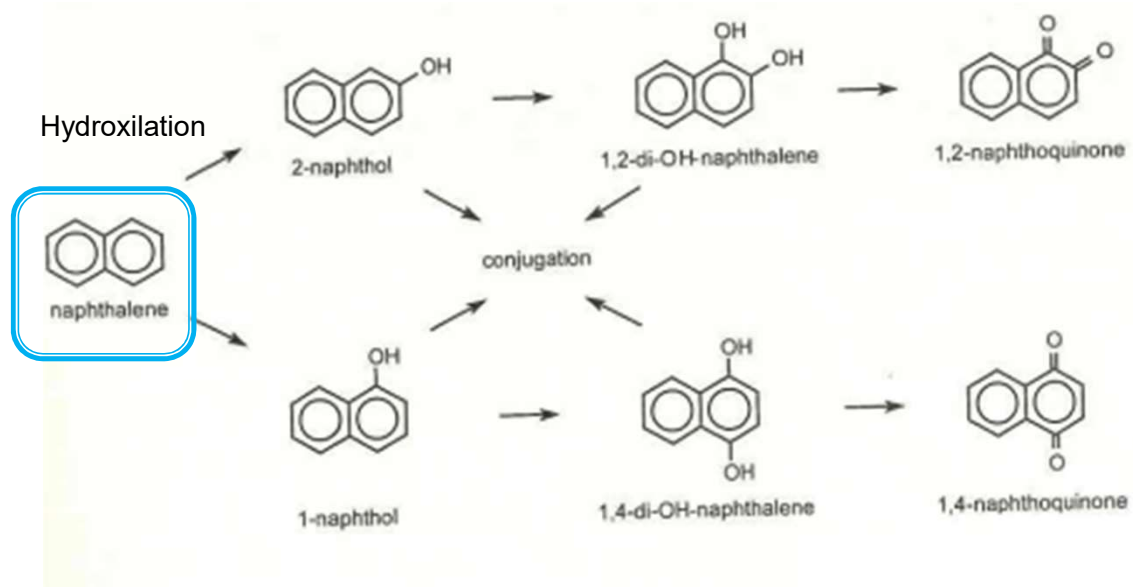


# Naphtalène

- = Hydrocarbures aromatiques bicycliques (HAP)
- Dérivé du goudron de houille et du pétrole brut
- Intermédiaire chimique dans la fabrication de plastiques, de colorants, de conservateurs, d'insecticides et de fongicide
- > Fumée de cigarette



# Naphtalène



- Excrétion dans l'urine

- Naphtalène : 46%
- 1-naphtol : 33%
- 2-naphtol : 9%



# Naphtalène

- Exposition au naphtalène
  - Effets aiguë
    - Irritation des muqueuses des yeux, du nez et des voies respiratoires
    - Symptômes gastro-intestinaux, vomissements, maux de tête et vertiges
  - Effets chronique
    - Cancérogène possible pour l'homme
    - Cataracte
    - Tumeurs du larynx (dus à la formation de métabolites de la naphthoquinone)



# Recommandations générales (1)

## - Solvants volatils (benzène, toluène)

- Tube à vide nécessaire
- Remplir complètement le tube/le bocal à urine, ne plus l'ouvrir ensuite
- Les métabolites ne sont pas sensibles à cela



## - Heure de prélèvement

- Fin de la période de travail
- Fin de la semaine de travail

## - Risque de contamination externe

- Retirer les vêtements de protection en PREMIER lieu
- Se laver les mains



# Recommandations générales (2)

## - Sang vs. Urine

### - Sang

- Exposition très récente
- Exposition chronique dans les globules rouges (p. ex. chrome, plomb)



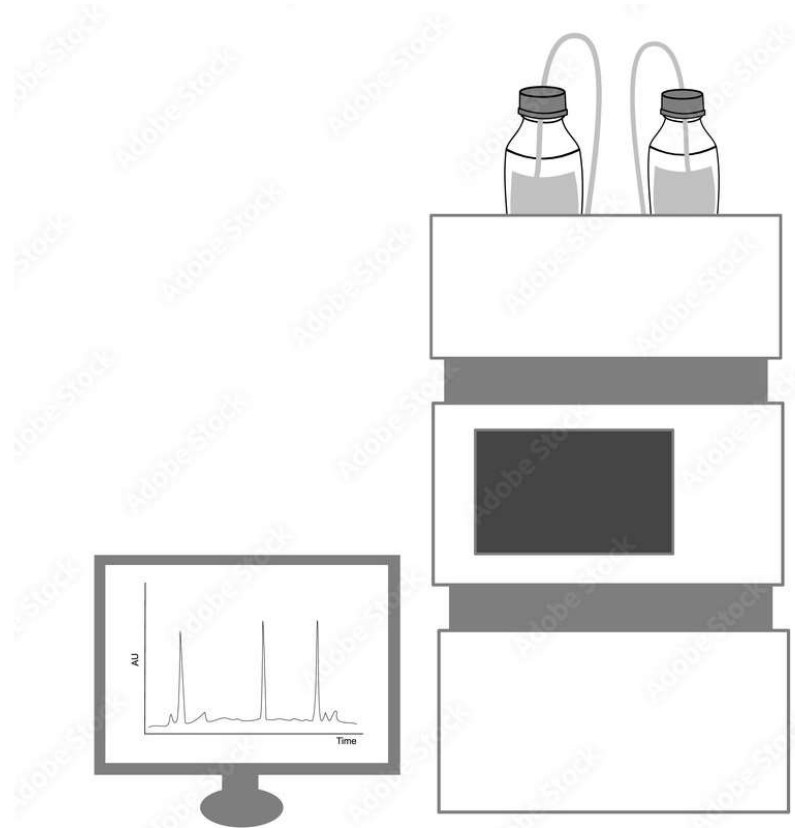
### - Urine

- 1/2-vie plus long
- Solvant vs métabolites
- Plus 'facile' à prélever

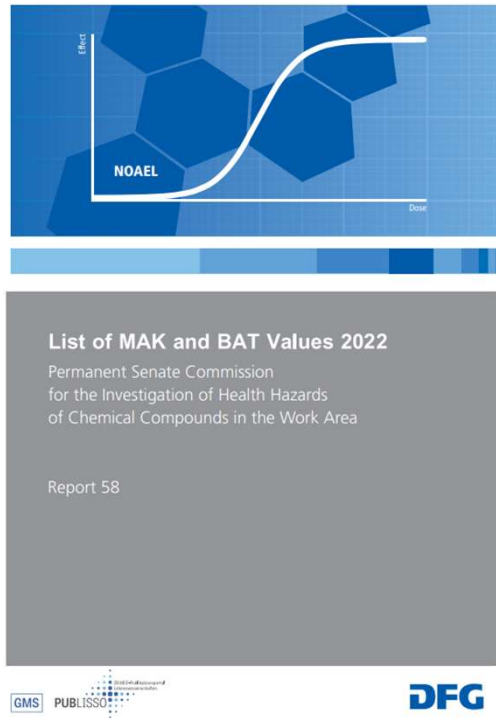


# Techniques de mesure

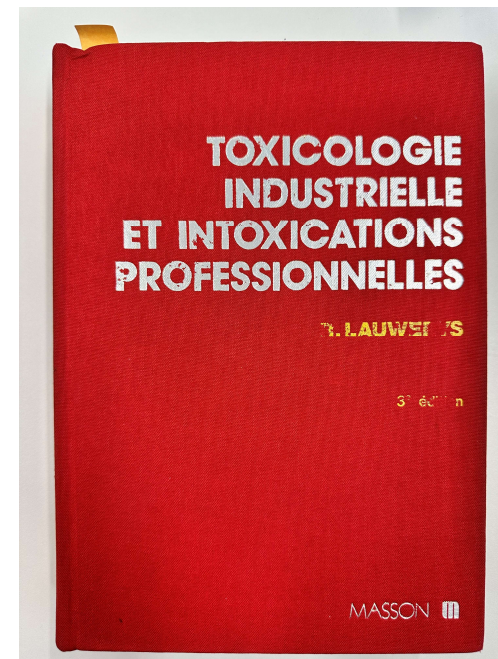
- Techniques chromatographiques
- **Auparavant GC-MS**
  - Solvants: benzène, toluène, naphtalène
  - Insuffisamment sensible aux métabolites
- **Aujourd'hui LC-MSMS**
  - Haute sensibilité
    - Détection des métabolites : SPMA, o-crésol,...
  - Standards internes spécifiques
    - Auparavant: métabolite du toluène comme SI pour SPMA



# Ouvrages de référence



List of MAK and BAT values 2022. Report 57. DFG, deutsche Forschungsgemeinschaft.



'Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles.' R. Lauwerys UCL



# Valeurs de référence (1)

## Benzene [71-43-2] H

Air Benzene		Sampling time: <u>end of exposure or end of shift</u>		
[ml/m <sup>3</sup> ]	[mg/m <sup>3</sup> ]	S-Phenyl-mercapturic acid <sup>b)</sup> [µg/g creatinine]	Urine trans, trans-Muconic acid [µg/g creatinine]	Benzene [µg/l]
0.03	0.1	1.5 <sup>b)</sup>	–	0.5 <sup>b)</sup>
0.06	0.2	3 <sup>b)</sup>	–	0.8 <sup>b)</sup>
0.15	0.5	5	–	1.5
0.3	1.0	12	300	2.75
0.6	2.0	25	500	5.0
1.0	3.3	45	750	7.5
2.0	6.5	90	1200	12.5

a) N-Acetyl-S-phenylcysteine  
b) evaluated for non-smokers

$\text{mL/m}^3 = \text{ppm}$

- Valeurs de référence pour l'exposition professionnelle
- Exprimée en fonction de la concentration dans l'air ambiant (ppm)
- Correction du degré de dilution
- Créatinine comme mesure de la dilution
- Solvants: aucune correction n'est nécessaire
- Dispersion par diffusion





## Valeurs de référence (2)

- Exemple

M, 26j

	28/09/2023	19/04/2023	Valeurs de référence
<b>Créatinine</b> (mg/dL)	257 ↑	59 ↓	39 – 259
<b>SPMA</b> (ug/L)	11,46	3,28	
<b>SPMA</b> (ug/ g créatinine)	4,46	5,56	< 10 Exposition professionnelle (0,3 ppm) < 12
<b>Benzène</b> (ug/L)	2,64	< 0,10	< 0,30 Exposition professionnelle (0,3 ppm) < 2,75
<b>Benzène</b> (ug/ g créatinine)	1,03	< 0,17	



# Messages à retenir

- Exposition à des solvants tels que le benzène
    - Le benzène lui-même
      - Spécifique et sensible
      - Exposition récente
      - Phase pré-analytique !
    - Métabolites
      - Possible aujourd'hui grâce à des techniques sensibles
      - Spécificité? SPMA vs acide muconique
      - Voie de métabolisation
      - Beaucoup moins sensible à la phase pré-analytique
- Combinaison: une image plus complète de l'exposition



**Merci de votre attention**



# Ouvrages de référence

The **MAK** value (“maximale Arbeitsplatz-Konzentration”: maximum workplace concentration) is defined as the maximum concentration of a chemical substance (as gas, vapour or aerosol) in the workplace air which generally does not have known adverse effects on the health of the employee nor cause unreasonable annoyance (e. g. by a nauseous odour) even when the person is repeatedly exposed during long periods, usually for 8 hours daily but assuming on average a 40-hour working week. As the **MAK** value is intended for a

The **BAT** value (**B**iologischer **A**rbeitsstoff-**T**oleranz-**W**ert, “biological tolerance value”) describes the occupational-medical and toxicological derived concentration for a substance, its metabolites, reaction products with endogenous macromolecules (adducts as special metabolites) or an effect parameter in the corresponding biological material at which the health of an employee generally is not adversely affected even when the person is repeatedly exposed during long periods (see Section XIII).

## Purpose

In the context of specific occupational-medical check-ups, **BAT** values are intended to protect employees from impairment of health at work. They enable an occupational medical toxicological assessment of occupational exposure. For substances that can be absorbed through the skin, individual exposures can be determined only by biological monitoring.

