

PUBLICATION DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 8604

Estimation de l'incidence des tumeurs cutanées lors de l'exposition au créosote

2 décembre 2009

1. INTRODUCTION

Le créosote est une substance active, classée comme carcérogène de cat. 2, R45 et est considéré comme un carcérogène sans seuil. Une évaluation classique du risque ne peut donc être réalisée (comparaison du niveau d'exposition avec l'A(O)EL).

Dans l'*Assessment report* pour le créosote réalisé par la Suède dans le cadre du programme de révision des substances actives (Directive 98/8/CE), une caractérisation quantitative du risque a cependant été effectuée.

Dans le cadre de cette approche quantitative, un *Assessment Factor* (AF) de 25.000 et une *Margin Of Exposure* (MOE) de 25.000 ont été proposés en lieu et place de la valeur classique de 100 utilisée pour la plupart des substances.

La question qui se pose est de savoir si ces marges de sécurité peuvent être considérées comme suffisamment adéquates.

En appliquant cette marge de sécurité (AF=25.000), un *Derived Minimal Effect Level* (DMEL) a été calculé, correspondant à un niveau de risque de 10^{-5} pour les travailleurs (1 travailleur/100.000 développera théoriquement un cancer en cas d'exposition au créosote durant toute sa carrière) et de 10^{-6} pour le grand public.

Le créosote est utilisé dans le cadre de la conservation du bois (PT 8) uniquement par des utilisateurs professionnels (imprégnation sous pression dans des conteneurs fermés). L'exposition au créosote étant principalement limitée aux applicateurs professionnels et l'exposition du grand public étant négligeable, l'état rapporteur est d'avis qu'un niveau de risque de 10^{-5} est suffisamment faible pour pouvoir se prononcer sur l'acceptabilité du risque.

A la suite du dernier *Competent Authority Meeting* (CA-meeting, 2009) une discussion a toutefois été menée au sujet de l'acceptabilité de ces valeurs. L'opinion des Etats membres est maintenant demandée sur les points suivants:

- les AF et MOE sont-ils acceptables?
- le niveau de risque de 10^{-5} est-il suffisamment bas?
- la différence de AF entre les travailleurs et le grand public est-elle acceptable?

Afin de répondre à la question, un groupe de travail *ad hoc* a été constitué au sein duquel des expertises en toxicologie, médecine du travail et exposition sont représentées.

2. AVIS

Le créosote est un carcérogène génotoxique pour lequel aucune dose seuil ne peut être établie.

Suite à l'examen de deux approches (systémique et locale), le risque pour le travailleur est inacceptable.

D'une part, l'évaluation du risque de cancer en utilisant la *Margin Of Exposure* (MOE) est reconnue par différentes organisations internationales. La MOE est le rapport entre une dose de référence (ici la dose T₂₅ qui provoque une incidence tumorale de 25% dans une étude de carcinogenèse) et l'exposition estimée du travailleur. Un rapport d'au moins 25.000× ou 250.000× est généralement considéré comme acceptable étant donné que, dans ce cas, le risque théorique de cancer s'élève à 10⁻⁵ ou 10⁻⁶.

Si le CSS tient compte des valeurs maximales d'exposition obtenues dans les études représentatives de la situation européenne, la plupart des scénarios d'exposition présentent une MOE de plus de 25.000 sauf dans un seul cas où la MOE s'élève à environ 10.000.

Si l'on considère une MOE de 250.000×, le risque devient inacceptable dans la mesure où, pour les études européennes, cette MOE est seulement atteinte dans la moitié des scénarios d'exposition.

Dans une deuxième approche d'évaluation du risque, le CSS a tenu compte uniquement de la dose externe sans prendre en considération l'absorption cutanée de 10%. Cette approche est suggérée par le fait que l'évaluation du risque concerne des tumeurs cutanées (effet non systémique), et que dans ce contexte il est souhaitable d'envisager la dose locale réelle (µg/cm² de peau). Une extrapolation linéaire faible dose a été réalisée sur base de la courbe dose-réponse et l'incidence tumorale théoriquement attendue a été calculée pour les valeurs d'exposition maximales dans les études d'exposition rapportées. L'estimation de l'incidence de tumeurs chez les travailleurs est de l'ordre de 10⁻⁴ pour les applicateurs et varie de 2×10⁻⁵ à 2×10⁻³ pour l'« utilisateur en aval ». Le CSS conclut qu'une telle incidence tumorale attendue aussi élevée est inacceptable.

3. ELABORATION ET ARGUMENTATION

AF	<i>Assessment Factor</i>
AOEL	<i>Acceptable Operator Exposure Level</i>
NOAEL	<i>No Observed Adverse Effect Level</i>
LOAEL	<i>Lowest Observed Adverse Effect Level</i>
MOE	<i>Margin of Exposure</i>
DMEL	<i>Derived Minimal Effect Level</i>
s.a.	Substance active
PT8	Produit de type 8
LOD	Limit of Detection
BaP	Benzo(a)pyrène
p.c/j	Poids corporel /jour
CAR	<i>Competent Authority Report</i>
RMS	<i>Rapporteur Member State</i>
CA-meeting	<i>Competent Authority Meeting</i>
Carc	Carcinogène
Repr	Réprotoxique
HPA	Hydrocarbures polyaromatiques
PPE	<i>Personal protection equipment</i>

3.1 Méthodologie

L'avis est basé sur les publications de la littérature ouverte ainsi que sur les études fournies par les firmes concernées (*Regulatory Studies*).

3.2 Elaboration

Un dossier a été introduit auprès de la Commission Européenne demandant l'insertion à l'annexe I de la Dir. 98/8/CE de la substance active CREOSOTE (CAS N° 8001-58-9). La substance active (s.a.) a été évaluée au niveau européen par la Suède qui a élaboré un rapport. Le *Competent Authority Report* (CA-meeting, 2009) a déjà été évalué à deux reprises par les Etats membres lors de réunions techniques.

L'application demandée est la conservation du bois (PT 8) uniquement par des utilisateurs professionnels (imprégnation sous pression dans des conteneurs fermés). L'exposition se déroule principalement par voie dermique durant le chargement et le déchargement du matériel en bois. Accessoirement, les travailleurs peuvent également être exposés par voie dermique lorsqu'ils manipulent du bois traité.

La classification actuelle de la substance selon la Dir. 67/548/CEE est Carc. Cat.2, R45. L'état membre rapporteur propose en outre la classification complémentaire suivante :

Repr. Cat 2, R60 (peut altérer la fertilité)

Repr. Cat 3, R63 (risque possible pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant)

R38 (Irritant pour la peau)

R36 (Irritant pour les yeux)

R43 (peut entraîner une sensibilisation par contact avec la peau).

3.2.1 Identité de la substance active

La substance active (s.a.) est en fait un mélange d'hydrocarbures polyaromatiques (HPA) dont une centaine sont identifiés.

Dans la spécification (standard EN 13991), il est mentionné que le marqueur, le benzo[a]pyrène (BaP), peut être présent à concurrence de moins de 50 ppm (0,005%). Dans la déclaration de composition, la teneur en BaP du créosote UE est inférieure à la limite de détection (LOD), c.-à-d. 50 ppm, alors que d'autres types de créosote ("créosote US") ont une teneur en BaP de 0,291-0,293% (environ 3.000 ppm).

3.2.2 Profil toxicologique

■ Dans les tests de toxicité subchronique (90j) des NOAEL de 22-25 mg/m³ (inhalation) et 400 mg/kg p.c./j (dermique) ont été détectés. L'étude clé pour la tératogénicité est une étude sur lapins dans laquelle le créosote est administré par voie orale au NOAEL le plus bas (embryotoxicité) de 9 mg/kg p.c./j (LOAEL= 75 mg/kg p.c./j). Dans une étude sur deux générations (également par voie orale), un NOAEL de 25 mg/kg p.c./j (LOAEL= 75 mg/kg p.c./j) a été déterminé pour les parents et pour les pups (nouveau-nés).

■ La plupart des substances présentes dans le créosote sont notoirement génotoxiques et/ou carcinogènes. Dans le dossier UE, la s.a. est positive dans les tests de génotoxicité *in vitro* (test de Ames et test de mutation dans les cellules de mammifères L5178Y, +S9), mais négative *in vivo* (test du micronoyau dans les cellules de moelle de souris et le test de létalité dominante). Le RMS estime que différents types de créosote pourraient toutefois donner des résultats différents vu les variations en matière de composition des mélanges. Les experts du CSS décident donc que la génotoxicité *in vivo* sur base des données présentes ne peut être exclue. Ceci est confirmé par les résultats du test de cancérogénicité (voir plus loin).

■ La cancérogénicité n'a été testée que sur une seule espèce animale (souris, 18 mois) par voie dermique (Fhl, 1997). Deux batchs, caractérisés par une teneur différente en BaP, ont été testés, un batch à 10 ppm et un à 271 ppm (la spécification dans le dossier UE est créosote à moins de 50 ppm de BaP).

Dans les deux cas, le résultat était que le créosote était cancérogène pour la peau avec une augmentation significative et dose-dépendante des tumeurs cutanées :

Tableau 1. Etude de cancérogénicité sur la souris par voie dermique en présence de teneurs en BaP différentes.

Doses	ctr1	ctr2	CTP1 (10 ppm BaP)				CTP2 (270 ppm BaP)				BaP
			0,3	1	3	9	0,1	0,3	1	3	
Créosote (mg)	0	0	0,3	1	3	9	0,1	0,3	1	3	0,007 5
BaP (µg)	0	0	0,003	0,010	0,030	0,090	0,027	0,080	0,270	0,800	7,5
Total tumeurs peau	(1)*	0	0	0	1	2	1	3	9	23	47
%	0	0	0	0	2	3	2	5	15	37	76
Tumeurs malignes	0	0	0	0	1	0	1	1	3	16	32
%	0	0	0	0	2	0	2	2	5	26	52
Tumeurs bénignes	(1)*	0	0	0	0	2	0	2	6	7	15
%	0	0	0	0	0	3	0	3	10	11	24
Total de tumeurs cutanées par µg BaP					33	22	33	38	33	29	6

Nombre d'animaux étudiés: 62/dose (dose la plus élevée 9 mg de créosote dans CTP2 non évaluable, étude interrompue prématurément en raison d'une mortalité accrue); *hémangiome (Ctr: contrôle; CTP: *Creosote Tar Product*)

On peut conclure que, dans le groupe traité au moyen d'un produit tant à faible teneur en BaP (CTP1) qu'à haute teneur (CTP2), l'incidence des tumeurs cutanées (squamous cell papilloma and carcinoma) est accrue. Il n'y a pas de NOAEL dans le groupe CTP2. Le fait que, dans le groupe CTP1, une dose apparemment sans effet soit constatée n'a pas été retenu par le RMS. Le dossier révèle que la LOD pour le BaP s'élève à 50 ppm (mentionnée dans la partie chimie physique) et que la valeur de 10 ppm n'a donc pas été vérifiée (manque de clarté dans le dossier).

Sur base des chiffres, une valeur T_{25} a été calculée (dose provoquant 25% de tumeurs). Le mode de calcul exact ne figure pas dans le CAR mais le RMS fait référence à un rapport publié précédemment (EC, 1999). La valeur obtenue était de 13 µg BaP/kg p.c./j; sur base d'une teneur de 10 ppm de BaP dans le créosote testé, cela correspond à 1300 mg de créosote/kg p.c./j.

Il n'y a pas de NOAEL pour la cancérogénicité et il ressort du pouvoir cancérogène du créosote que, sur base de la teneur en BaP, 5x plus de tumeurs seront induites par le mélange par rapport à l'effet attendu pour le BaP seul (dans l'étude CTP2 le nombre de tumeurs cutanées est en moyenne de 33 par µg de BaP, alors qu'il n'est que de 6 par µg de BaP lorsque celui-ci est appliqué seul). Le CSS peut conclure que d'autres substances présentes dans le mélange sont également susceptibles d'être responsables du pouvoir cancérogène.

Le RMS conclut que le point critique final du créosote est l'incidence accrue de cancers cutanés chez la souris après administration dermique. Il est manifestement admis au niveau européen qu'aucune étude orale ni d'inhalation n'est nécessaire et qu'une étude sur une deuxième espèce est également inutile. L'évaluation du risque repose donc sur une seule étude de cancérogenèse chez la souris, par une seule voie d'exposition (la voie dermique, la plus pertinente il est vrai). Etant donné le caractère cancérogène génotoxique du créosote, il existe donc des incertitudes au sujet du seuil réel.

Le mécanisme d'action de la cancérogénicité du créosote n'a pas été étudié plus avant dans des études complémentaires. Vu le potentiel génotoxique des composants pris séparément, on peut raisonnablement s'attendre à ce que celui-ci soit à la base des cancers cutanés constatés.

■ Surveillance médicale et données épidémiologiques

Le CAR donne un (bref) aperçu d'un certain nombre d'études épidémiologiques et le RMS lui-même y signale qu'elles sont difficilement interprétables. Les résultats sont contradictoires: certaines études démontrent effectivement une relation entre l'apparition de tumeurs et l'exposition au créosote liée au travail, alors que d'autres n'en apportent aucune preuve. Dans une publication, citée dans le CAR (The Sapphire Group, 2004) et donnant un aperçu des différentes études, on estime que le risque de cancer professionnel se situerait entre 10^{-6} et 10^{-4} . Le percentile 95 donne des valeurs situées entre 1,5 et $3,1 \times 10^{-4}$. Bien que ces valeurs soient

sources de préoccupation, le RMS reste d'avis que « *overall, the body of epidemiological data does not indicate an apparent elevated cancer risk for Creosote workers* ». Le CSS estime que cette conclusion est discutable.

3.2.3 Détermination d'une dose de référence

A) Le *peer review* de l'UE a conclu qu'il était impossible de fixer un AOEL étant donné qu'aucune dose sans effet ne pouvait être constatée dans l'étude de carcinogenèse.

C'est la raison pour laquelle l'UE utilise le concept de *Margin Of Exposure* (MOE), qui représente le quotient d'une valeur de référence et du niveau d'exposition attendu. Une approche similaire existe pour la définition d'un DMEL (*Derived Minimal Effect Level*).

Dans l'approche MOE, le *Assessment Factor* (AF) est choisi de telle manière que le niveau de risque soit acceptable. Dans le CAR, le niveau de risque de 10^{-5} est considéré comme acceptable pour les travailleurs et 10^{-6} pour le grand public. Cette méthodologie se retrouve dans différentes références (Barlow et al., 2006; EC, 2000; EC, 2009; EFSA, 2004) et peut dès lors en principe être acceptée.

Dans le CAR, on prend la T_{25} comme *Point Of Departure*, ce qui implique par conséquent une MOE de $25.000\times$ (risque 10^{-5}) ou $250.000\times$ (risque 10^{-6}).

La valeur de 1.300 mg/kg p.c./j (voir plus haut) a été divisée dans l'évaluation de l'UE par un facteur 5, en raison du pouvoir cancérigène $5\times$ plus élevé du créosote par rapport au BaP lui-même: $1.300 \div 5 = 260$ mg/kg p.c./j. On peut se demander si cette correction devait être apportée étant donné que l'étude est réalisée sur le créosote lui-même.

Par ailleurs, une correction a été apportée pour l'extrapolation de la fréquence d'exposition dans l'étude (2j/semaine) par rapport à la semaine normale de travail (5j/semaine), pour le nombre d'heures d'exposition (24h/jour dans l'étude par rapport à 3h/j dans une installation d'imprégnation), pour la différence au niveau de la durée totale du traitement (à vie dans l'étude sur souris comparable à une moyenne de 75 ans d'existence chez l'homme, par rapport aux 40 années de travail d'un travailleur). Enfin, une correction a encore été apportée pour le fait que l'exposition totale sur un an est de 52 semaines par rapport aux 48 semaines/an pour le travailleur.

Ces facteurs de correction s'inscrivent dans la lignée des directives utilisées par le groupe de travail *Risk Assessment* pour les substances chimiques existantes (EC, 2000).

Au total, on a donc multiplié par un facteur $2/5 \times 24/3 \times 75/40 \times 52/48 = 6,5$ ce qui conduit à une valeur T_{25} corrigée pour le travailleur de $260 \times 6,5 = \underline{1.690 \text{ mg/kg p.c./j}}$.

B) Dans une approche totalement différente, le CSS a décidé de *ne pas* exprimer la dose de manière systémique (en mg/kg p.c./j), mais de prendre la dose externe ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{j}$) comme métrique. En effet, il s'agit ici de tumeurs cutanées pour lesquelles la dose externe est probablement plus appropriée. De cette manière, il est possible d'établir une courbe dose-effet. A partir de cette courbe, on peut alors effectuer une extrapolation faible dose permettant de calculer, à partir des valeurs d'exposition, quelle sera l'incidence tumorale théorique. La dose externe a été multipliée par un facteur $6,5\times$ de sorte que les doses appliquées à la souris soient corrigées en ce qui concerne les durées et fréquences d'exposition pertinentes pour le travailleur (de la même manière que dans la méthode précédente).

Afin d'accroître la solidité des données, les deux doses les plus élevées de la première expérience (CTP1) ont été ajoutées à la courbe dose-réponse (ceci n'influence toutefois nullement l'inclinaison ni la valeur r^2 de la courbe dose-réponse):

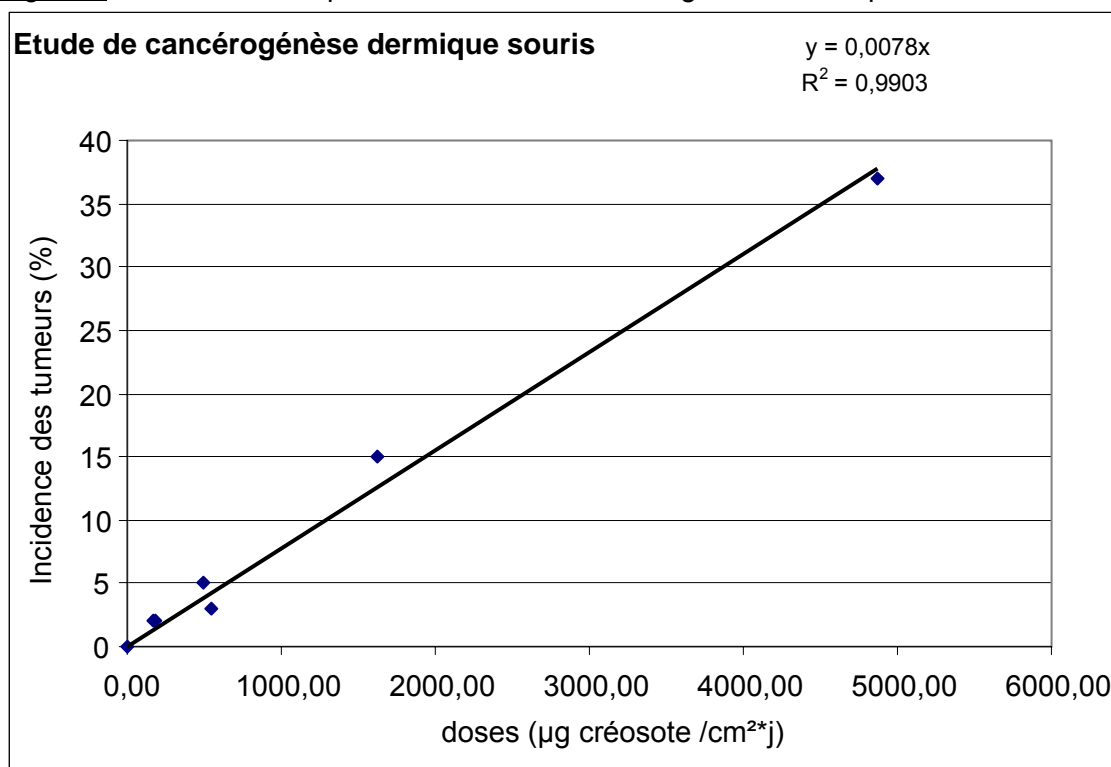
Tableau 2. Etude de cancérogénèse dermique chez la souris

Dose de crésote $\mu\text{g/souris}$	¹ ($\mu\text{g/cm}^2$)	² ($\mu\text{g/cm}^2\cdot\text{j}$)	%
0	0	0,00	0
100	25	162,50	2
111*	27,75	180,38	2
300	75	487,50	5
333*	83,25	541,13	3
1.000	250	1.625,00	15
3.000	750	4.875,00	37

¹: $4 \text{ cm}^2/\text{souris}$; ²: compte tenu d'un facteur de conversion de $6,5\times$, afin de pouvoir comparer les différentes conditions d'exposition dans l'étude de carcinogénèse chez la souris et la situation d'exposition pertinente chez l'homme. *: Pour les deux doses de l'étude CTP1, 111 et 333 $\mu\text{g/souris}$, il a été tenu compte d'un concentration $27\times$ plus basse en BaP.

Pour le crésote, on trouve donc la courbe dose-effet suivante.

Figure 1. Courbe dose-réponse: étude de la cancérogénèse dermique chez la souris



3.2.4 Estimation de l'exposition

Différentes études d'exposition ont été réalisées.

■ Exposition des applicateurs:

Deux des études (FIOH, 2008, 4 opérateurs et Van Rooij et al., 1993, 10 opérateurs) sont, selon le RMS, représentatives des conditions d'application en Europe. Une étude américaine (Bookbinder, 2001, 25 opérateurs) a montré des valeurs d'exposition plus élevées mais n'est pas, selon le RMS, représentative de la situation européenne. Aucun détail supplémentaire n'est donné quant à la raison pour laquelle les données européennes devraient avoir plus d'importance que les données américaines mais on peut souligner que les études sont réalisées avec le « crésote US » lequel n'est pas représentatif de la s.a. mise sur le marché dans l'U.E. Les raisons invoquées par le RMS : le nombre inférieur de cylindres par site en Europe (1-2) par rapport aux US (4-5) et le niveau plus faible de protection personnelle sur les sites US. L'exposition de l'opérateur a été mesurée sur les sites d'imprégnation.

■ Exposition des « utilisateurs en aval » (Mäkelä, 2008): il s'agit d'une étude sur 3 travailleurs qui effectuaient des tâches sur des poteaux téléphoniques traités.

Le nombre de personnes dans les études d'exposition (excepté dans l'étude US) est relativement limité. Il est clair que, de ce fait, il faut utiliser les valeurs maximales lors de l'évaluation du risque.

En résumé, nous disposons des données suivantes (résultats du rapport d'évaluation de l'UE):

Tableau 3. Exposition dermique des opérateurs et « utilisateurs en aval » exprimée en $\mu\text{g}/\text{kg}$ p.c./j

Etude	#	Exposition dermique ¹	($\mu\text{g}/\text{kg}$ pc/j)
		fourchettes	moyenne
FIOH (2008)	4	1,5-136	40-57
Van Rooij et al (1993)	10	17-190 (w PPE) 20-623 (w/o PPE)	63 210
Bookbinder (2001)	25	site A: 95-2.311 site B: 14-141 site C: 64-4.980 site D: 40-2.560	
Mäkelä (2008) ²	1	26-37	
	1	11-17	
	1	1.410-2.000	

#: nombre de personnes observées;

¹: calculée sur base de la concentration en pyrène (3% dans le créosote UE et 6% dans le US-créosote);

²: la première valeur: utilisation d'une combinaison chimico-résistante; deuxième valeur : combinaison normale étude US (grisée) non retenue par le RMS

Tableau 4. Exposition dermique des opérateurs et « utilisateurs en aval » exprimée en $\mu\text{g}/\text{cm}^2$

Etude	#	Exposition dermique ¹	($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
		fourchettes	Moyennes
FIOH (2008)	4	0,02-1,767	0,738
Van Rooij et al (1993)	10	- -	1-1,33 (w PPE) 2,73 (w/o PPE)
Bookbinder (2001)	25	site A: 3-55 site B: 0,35-4,2 site C: 2,4-400 site D: 0,6-200	
Mäkelä (2008)	1	0,483	
(valeurs maximales)	1	0,213	
	1	26	

#: nombre de personnes observées; -: pas de valeur dans le rapport UE

¹: Concentration en créosote calculée sur base de la concentration en pyrène (3% dans le créosote UE et 6% dans le US);

étude US (grisée) non retenue par le RMS

3.2.5. Aperçu de l'exposition potentielle de l'opérateur et du travailleur et détermination de la MOE ou de l'incidence tumorale estimée sur base des valeurs d'exposition

■ Dans une première approche, la MOE a été déterminée par rapport à la T_{25}

Dans l'évaluation belge, les MOE ont été calculées en tenant compte des valeurs maximales d'exposition.

Comme décrit ci-dessus, aucun NOAEL n'est établi pour la cancérogénicité et on compare l'exposition dans un certain nombre de scénarios à une valeur T_{25} pour laquelle la MOE doit au moins s'élever à 25.000.

Notre analyse ne tient compte que des valeurs maximales d'exposition dans les scénarios type pour le travailleur et l' « utilisateur en aval », comparées à la valeur T_{25} calculée (1.690 mg/kg p.c./j).

Tableau 5. Aperçu de l'exposition potentielle de l'opérateur et du travailleur et détermination de la MOE ou de l'incidence tumorale estimée sur base des valeurs d'exposition

Scénarios	Exposition ($\mu\text{g}/\text{kg p.c./j}$)		MOE
	Sans combinaison chimico-résistante	Avec combinaison chimico-résistante	
<i>Management operator (who exhibited the highest exposure in the FIOH study). Changed the creosote buggy wheels and replaced a creosote cylinder door gasket</i>	13,6	n.a.	124.265
<i>Worker (who exhibited the second highest exposure value next to the MO in the FIOH study). Unloading/loading and changing of the cylinders, repair and maintenance</i>	5,6		301.786
<i>Worker (who exhibited the highest exposure value in the Van Rooij study). Controlling the process, transport of the wood into and out of the cylinder on rail trucks, opening and closing the covers of the cylinder.</i>	62,3		27.127
		19	88.947
<i>Pole installers; furnishing of poles</i>	3,7		456.756
		2,6	650.000
<i>Pole installers; installing of conductors</i>	1,7		994.117
		1,1	1.536.363
<i>Pole installers; installation of a separator</i>	200		8.450
		141	11.985

Pour l'exposition dermique, la valeur d'absorption dermique de 10% a été utilisée.

■ D'autre part, l'évaluation du risque peut être réalisée en ne tenant compte que des valeurs d'exposition externe exprimées en $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, et donc non converties en dose systémique ($\mu\text{g}/\text{kg p.c./j}$).

On utilise alors le pouvoir tumorigène du créosote (valeur en μg de créosote/ $\text{cm}^2/\text{j} \times 0,0078$); dans le calcul, il a été tenu compte de la valeur maximale comme scénario worst-case.

Tableau 6. Evaluation du risque en tenant compte des valeurs d'exposition externe

		Exposition dermique ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Incidence théorique attendue de tumeurs (en %)
Applicateurs	(FIOH, 2008)	1,767	0,0138
	(Van Rooij et al, 1993)	1,33 (+ PPE)	0,0104
		2,730 (- PPE)	0,0213
« utilisateurs en aval »	(Mäkelä, 2008)	0,483	0,0038
		0,213	0,0017
		26	0,2028

Conclusion :

1. Sur base des résultats fournis par le RMS en ce qui concerne l'exposition, la MOE par rapport à la T_{25} était dans la plupart des cas supérieure à 25.000 et dans la moitié des cas supérieure à 250.000. Dans un seul scénario chez un travailleur, la marge de sécurité n'était que d'environ 10.000. Les valeurs d'exposition de l'étude américaine n'ont pas été prises en compte dans l'évaluation finale de l'UE. Si l'on prend les valeurs maximales mesurées sur les 4 sites de l'étude

Bookbinder (2.311, 141, 4.980, 2.560 µg/kg p.c./j), la marge de sécurité varie alors par rapport à la T₂₅ de 11.986 à 339, ce qui se situe au-dessus de la limite acceptable. Il est vrai d'autre part que le créosote US comporte une fraction plus élevée de substances cancérigènes. La teneur en BaP dans le créosote US est 60× plus élevée que dans le créosote UE. Si cette teneur était corrigée en fonction de ce facteur (afin de tenir compte d'une exposition 60× plus élevée non pertinente dans le contexte européen) la MOE varierait alors par rapport à la T₂₅ de 719.160 à 20.340, ce qui se rapproche des MOE européennes. On peut souligner que la cancérigénicité du créosote peut provenir également d'autres substances, mais cela n'influence probablement que peu l'évaluation quantitative du risque.

2. Dans la deuxième approche, l'incidence tumorale théorique a été déterminée en réalisant une extrapolation faible dose sur base de la courbe dose-réponse. Les valeurs d'exposition européennes ont été utilisées et la valeur d'absorption dermique de 10% n'a pas été prise en compte. Pour les applicateurs, l'estimation des incidences tumorales *worst-case* varie de 0,01-0,02%. Pour les « utilisateurs en aval », les estimations varient de 0,002 et 0,2%. Cela signifie donc que le risque théorique de cancer pour l'applicateur serait environ de l'ordre de 1 et 2×10⁻⁴. Pour les « utilisateurs en aval », l'estimation du risque de cancer varie de 2×10⁻⁵ à 2×10⁻³. Le CSS conclue que l'incidence théoriquement accrue de cancers pour des valeurs d'exposition au créosote pertinentes dans le contexte européen n'est pas acceptable.

4. REFERENCES

- Barlow S, Renwick AG, Kleiner J, Bridges JW, Busk L, Dybing E, et al. Risk assessment of substances that are both genotoxic and carcinogenic report of an International Conference organized by EFSA and WHO with support of ILSI Europe. Food Chem Toxicol 2006; 44(10):1636-50.
- Bookbinder MG. Assessment of potential creosote inhalation and dermal exposure associated with pressure-treatment of wood with creosote. American Agricultural Services (AAS), Inc., Cary, NC, USA US study: No. AA990308. 2001
- CA-meeting Competent Authority Report, Work Programme for Review of Active Substances in Biocidal Products. Pursuant to Council Directive 98/8/EC : Creosote (PT8), Document 1. Evaluation Report. Draft October 2007, final draft April 2009.
- EC-European Commission. Opinion (revised) on Cancer risk to consumers from Creosote containing less than 50 ppm benzo-[a]-pyrene and/or from wood treated with such Creosote and estimation of respective magnitude expressed at the 8th CSTEE plenary meeting. Brussel: 1999
- EC-European Commission. Guidelines for quantitative risk characterisation of non-threshold carcinogens in the framework of existing chemicals following Council Regulation (EEC) 793/93. Commission Working Group on the Technical Meetings for Risk Assessment for existing substances. : 2000
- EC - European Commission. Risk assessment methodologies and approaches for genotoxic and carcinogenic substances. DG SANCO, 2009
- EFSA - European Food Safety Authority Scientific Committee. Draft Opinion on a harmonised approach for risk assessment of compounds which are both genotoxic and carcinogenic: 2005 EFSA-Q-2004-020
- Fhl - Fraunhofer Institute of Toxicology and Aerosol Research. Dermal Carcinogenicity study of two Coal Tar Products (CTP) by chronic epicutaneous application in male CD-1 mice (78 weeks). Final Report, Hannover, 1997 (sponsored by the International Tar Association, ITA)
- FIOH - Finnish Institute of Occupational Health. Creosote exposure at the Höljäkkä Oy 2008 (*reference cited in Doc II-B, risk assessment, final draft april 2009*).
- Mäkelä P. Committee for Risk Assessment started to lay bases for ECHA's scientific opinions: 2008 (*reference cited without title in Doc II-B, risk assessment, final draft april 2009*).

- The Sapphire Group, Cancer risk assessment for creosote wood treating workers., (submitted to Antimicrobials Division Office of Pesticide Programs and Toxic Substances (OPPTS), U.S. Environmental Protection Agency, Washington, D.C. by Creosote Council III/USA) 2004
- van Rooij JGM et al. Absorption of polycyclic aromatic hydrocarbons through human skin: Differences between anatomical sites and individuals.. J. Toxicol. Environ. Health, 38, 355-368, 1993.