

NAPHTALÈNE

Dernière mise à jour : 21/12/2015

Contact : michele.bisson@ineris.fr

EXPERTS AYANT PARTICIPÉ A LA RÉDACTION

M. BISSON - A. JAMES - C. HULOT - N. MARESCAUX - M. MARLIÈRE

DOCUMENTATION

ETSC

Afin d'avoir une meilleure compréhension de cette fiche, les lecteurs sont invités à se référer à la méthodologie de renseignements.

Document révisé avec la collaboration, de Messieurs les Professeurs Férard et Haguenoer, de Messieurs les Docteurs Baert, Ghillebaert et Falcy.



English version of the summary and the choice of toxicological reference value are available at the end of the document.

NAPHTALÈNE

Historique des révisions

Version	Objet	Commentaires	Date
Version 1	Rédaction		2000
Version 2	Mise à jour	Prise en compte des commentaires des experts	2003
Version 3	Mise à jour	Nouveau format	2005
Version 4	Révision partielle	Révision de la fiche hormis le chapitre 4 et le paragraphe 5.4.	08/03/2011
Version 4.1	Révision partielle	Introduction des nouvelles VTR de l'ANSES, révision du choix de VTR, mise à jour des Indices biologiques d'exposition et des Valeurs Guide pour l'Air Intérieur, mise à jour des données d'écotoxicité et de la PNEC. Introduction d'un résumé en anglais, des restrictions d'usage, du lien avec la base de données BAPPOP pour les végétaux.	2015

NAPHTALÈNE

SOMMAIRE

RÉSUMÉ	6
1. GÉNÉRALITÉS	9
1.1 Identification/caractérisation.....	9
1.2 Principes de production	9
1.3 Utilisations et restrictions d'usages.....	9
1.4 Principales sources d'exposition.....	10
2. PARAMÈTRES D'ÉVALUATION DE L'EXPOSITION.....	11
2.1 Paramètres physico-chimiques.....	11
2.2 Comportement	13
2.2.1 Dans l'eau	13
2.2.2 Dans les sols	13
2.2.3 Dans l'air	13
2.3 Persistance	13
2.3.1 Dégradation abiotique	13
2.3.2 Biodégradation	13
2.4 Bio-accumulation et métabolisme.....	14
2.4.1 Organismes aquatiques	14
2.4.2 Organismes terrestres y compris les végétaux	14
3. DONNÉES TOXICOLOGIQUES.....	15
3.1 Devenir dans l'organisme	16
3.1.1 Études chez l'homme	16
3.1.2 Études chez l'animal	17
3.2 Toxicologie aiguë.....	21
3.2.1 Études chez l'homme	21
3.2.2 Études chez l'animal	22
3.3 Toxicologie chronique	24
3.3.1 Effets généraux (non cancérogènes - non reprotoxiques)	24
3.3.2 Effets cancérigènes	29
3.3.3 Caractère génotoxique	35

NAPHTALÈNE

3.3.4	Effets sur la reproduction et le développement	36
3.4	Valeurs toxicologiques de référence (révision 2014).....	38
3.4.1	Valeurs toxicologiques de référence pour des effets à seuil	38
3.4.2	Valeurs toxicologiques de référence pour des effets sans seuil	45
3.4.3	Synthèse des valeurs toxicologiques de référence retenues par l'INERIS	49
4.	DONNÉES ÉCOTOXICOLOGIQUES.....	50
4.1	Organismes aquatiques	50
4.1.1	Paramètres d'écotoxicité aiguë	50
4.1.2	Paramètres d'écotoxicité chronique	51
4.2	Organismes terrestres	52
4.2.1	Paramètres d'écotoxicité aiguë	52
4.2.2	Paramètres d'écotoxicité chronique	52
5.	VALEURS SANITAIRES ET ENVIRONNEMENTALES	53
5.1	Classification	53
5.2	Valeurs utilisées en milieu de travail (Mise à jour 2014).....	53
5.3	Valeurs utilisées pour la population générale	54
5.3.1	Qualité des eaux de consommation	54
5.3.2	Qualité de l'air	54
5.3.3	Valeurs moyennes dans les milieux biologiques	55
5.4	Concentrations sans effet prévisible pour l'environnement (PNEC). Propositions de l'INERIS	56
5.4.1	Compartiment aquatique	56
5.4.2	Compartiment sédimentaire	56
5.4.3	Compartiment sol	56
6.	MÉTHODES DE DÉTECTION ET DE QUANTIFICATION DANS L'ENVIRONNEMENT.....	57
6.1	Famille de substances	57
6.2	Principes généraux	57
6.2.1	Eau	57
6.2.2	Air	58
6.2.3	Sols	59
6.2.4	Autres compartiments	60
6.3	Principales méthodes	60

NAPHTALÈNE

6.3.1	Eau	60
6.3.2	Air	64
6.3.3	Sols	67
6.3.4	Autres compartiments	71
6.3.5	Tableau de synthèse	71
7.	ENGLISH SUMMARY AND CHOICE OF TOXICITY REFERENCE VALUE	72
8.	BIBLIOGRAPHIE	79

NAPHTALÈNE

RÉSUMÉ

Généralités - Principales Utilisations - Concentrations ubiquitaires

Le naphthalène est un solide cristallisé à odeur caractéristique. Il est produit à partir de goudron de houille ou de pétrole. Il est utilisé comme intermédiaire de synthèse des phthalates, des plastifiants, des résines, des teintures... Il entre également dans la composition des produits de tannage du cuir, d'agents tensio-actifs,... Sa présence dans l'environnement est essentiellement liée à une pyrolyse incomplète. Les concentrations ubiquitaires sont dans l'air $< 1 \text{ ng.L}^{-1}$, dans l'eau de mer $< 10 \text{ ng.L}^{-1}$, dans les sols $< 2 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$ et dans les sédiments $< 2 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$.

Il est classé : Carc 2 ; H351 - Acute Tox 4 ; H302 - Aquatic acute 1 ; H400 - Aquatic chronic 1 ; H410

Données toxicologiques

▪ Toxicocinétique

Chez l'homme, l'absorption du naphthalène est peu documentée. Le naphthalène se distribue dans les tissus graisseux et passe dans le lait maternel. La métabolisation hépatique par les cytochromes P450 induit des métabolites le 1-naphtol, le 2-naphtol, les 1,2- ou 1,4-naphtoquinones après formation d'époxydes intermédiaires réactifs. La majorité du naphthalène absorbé semble être éliminée sous forme de divers métabolites dans les urines. Les individus déficients en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) constituent une population sensible tout comme les enfants.

Chez l'animal, l'absorption est rapide. Le métabolisme est essentiellement hépatique mais est également observé dans d'autres tissus comme les poumons. Les principaux métabolites sont le 1,2-dihydrodiol naphthalène et le 1-naphtol mais des différences existent en fonction du tissu et de l'espèce. L'élimination des métabolites s'effectue via les urines.

▪ Toxicité aiguë

Chez l'homme, le naphthalène induit des anémies hémolytiques, peut affecter le foie et un cas de cataracte bilatérale est également rapporté. Les populations déficientes en G6PD sont particulièrement concernées, notamment les jeunes enfants. Le naphthalène peut induire des irritations cutanées et oculaires.

Chez les rongeurs, les DL_{50} par voie orale sont comprises entre 533 et 2 400 mg.kg^{-1} , les souris étant plus sensibles que les rats. Les chiens sont une espèce sensible pour la survenue de l'anémie hémolytique. Le naphthalène induit des effets irritants locaux pulmonaires et oculaires.

NAPHTALÈNE

▪ Toxicité chronique

- Effets systémiques

Chez l'homme, dans les rares cas décrits d'exposition au naphthalène, les effets observés sont des anémies hémolytiques et des cataractes.

Chez l'animal, les effets observés sont : anémie hémolytique et cataracte. Pour des expositions par inhalation, le naphthalène induit des lésions pulmonaires de type inflammation chronique.

- Effets cancérogènes

La seule étude disponible chez l'homme ne permet aucune conclusion. Chez l'animal, des expositions par inhalation au naphthalène induisent le développement d'hémangiosarcomes, d'adénomes de l'épithélium respiratoire nasal et de neuroblastomes de l'épithélium olfactif. On ne peut exclure les effets cancérogènes soient secondaires à un mécanisme d'inflammation chronique en lien avec un stress oxydatif. Sur la base des effets chez l'animal, le naphthalène est classé en catégorie 2 de l'UE, groupe 2B de l'IARC et classe C de l'US EPA.

Le naphthalène n'est pas classé génotoxique pour l'Union Européenne en l'absence de résultats clairs concordants. Certains organismes le considèrent cependant comme génotoxique dans leur évaluation du risque.

- Effets sur la reproduction et le développement

Les effets du naphthalène sur la reproduction n'ont pas été étudiés. En l'absence de résultats positifs, le naphthalène n'est pas classé par l'Union Européenne.

▪ Choix de VTR

Type d'effet	Substances chimiques (CAS)	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Source, Année de révision	Date de choix
Effets à seuil		Inhalation (chronique)	250	VTR = 37 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$	ANSES 2013	ANSES, 2013
Effets à seuil	Naphtalène (91-20-3)	Orale (aiguë)	90	MRL = 0,6 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$	ATSDR, 2005	INERIS, 2014
Effets à seuil		Orale (sub-chronique)	90	MRL = 0,6 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$	ATSDR, 2005	INERIS, 2014

NAPHTALÈNE

Type d'effet	Substances chimiques (CAS)	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Source, Année de révision	Date de choix
Effets à seuil		Orale (chronique)	3 000	RfD = $2 \cdot 10^{-2} \text{ mg.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$	US EPA, 1998	INERIS, 2014
Effets sans seuil		Inhalation (chronique)	-	ERU _i = $5,6 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g}/\text{m}^{-3})^{-1}$	ANSES, 2013	ANSES, 2013
Effets sans seuil		Orale (chronique)	-	ERU _o = $1,2 \cdot 10^{-1} (\text{mg.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1})^{-1}$	OEHHA, 2011	INERIS, 2014

Données écotoxicologiques

Organismes aquatiques

De nombreux résultats de toxicité aiguë et chronique sont disponibles pour plusieurs niveaux trophiques pour les organismes de la colonne d'eau. Aucun résultat valide avec des organismes sédimentaires n'est disponible.

En exposition chronique, des essais sont disponibles pour les algues, macrophytes, tuniciers, mollusques, crustacés, échinodermes et poissons, sans qu'aucun taxon puisse être identifié comme nettement plus sensible qu'un autre (effet narcotique). Les données de NOEC, EC10 et LC10 les plus faibles sont observées pour la truite arc-en-ciel (0,02 mg.L⁻¹), le crabe *Cancer magister* (0,021 mg.L⁻¹) et la perche *Micropterus salmoides* (0,037 mg.L⁻¹).

Organismes terrestres

Aucun résultat valide avec des organismes terrestres n'est disponible.

PNEC

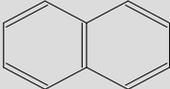
- Eau : PNEC_{EAU} = 20 µg.L⁻¹.
- Sédiment (méthode du coefficient de partage):
PNEC_{SED} = 296,3 µg.kg⁻¹ sédiment humide = 770,4 µg.kg⁻¹ sédiment sec
- Terrestre (méthode du coefficient de partage):
PNEC_{SOL} = 266,1 µg.kg⁻¹ sol humide = 300,7 µg.kg⁻¹ sol sec

NAPHTALÈNE

1. GÉNÉRALITÉS

1.1 Identification/caractérisation

Tableau 1 : Nom et principaux synonymes du naphthalène, numéros d'identification

Substance chimique	N° CAS	N° EINECS	Synonymes	Forme physique (*)
Naphthalène $C_{10}H_8$ 	91-20-3	202-049-5	naphthaline naphène	solide cristallisé dans les conditions ambiantes habituelles, cristaux lamellaires brillants de couleur blanche, odeur caractéristique.

(*) dans les conditions ambiantes habituelles

1.2 Principes de production

Le naphthalène peut être produit à partir de goudron de houille ou de pétrole. La distillation du goudron est le moyen de production le plus répandu. La fraction la plus riche en naphthalène est refroidie et le naphthalène cristallisé recueilli est raffiné par distillation, lavage ou sublimation.

Depuis 1960, la production à partir du pétrole par désalkylation des méthyl-naphthalènes en présence d'hydrogène à haute température et pression s'est également développée.

1.3 Utilisations et restrictions d'usages

Le naphthalène est principalement utilisé comme intermédiaire dans la fabrication d'anhydride phtalique (plus de 60 % de la production) servant à produire des phthalates, plastifiants, résines, teintures, répulsifs pour insectes etc... Il est également utilisé dans la fabrication de produits destinés au tannage du cuir et entre dans la composition d'agents tensio-actifs (sulfonates de naphthalène et dérivés utilisés comme dispersants ou agents mouillants en peinture, teinture et formulation de papier d'emballage). Le naphthalène est également utilisé comme répulsif pour les mites.

NAPHTALÈNE

Restrictions d'usage

- Fait partie de la liste des substances prioritaires dans le domaine de l'eau (Directive n° 2013/39/UE)
- Fait partie de la liste OSPAR des substances potentiellement préoccupantes
- est inscrite sur la liste des substances soumises à évaluation dans le cadre du règlement REACH (liste "CoRAP" pour Community Rolling Action Plan) pour évaluation en 2016. Cette évaluation pourrait amener à des mesures de gestion des risques comme une classification harmonisée ou une restriction d'usage par exemple.
- Décret n° 2013-188 du 04/03/13 portant publication du protocole sur les registres des rejets et transferts de polluants se rapportant à la convention de 1998 sur l'accès à l'information, la participation du public à la prise de décision et l'accès à la justice dans le domaine de l'environnement (ensemble quatre annexes), signé à Kiev le 21 mai 2003
- Seuils de rejet dans l'atmosphère : 100 kg.an⁻¹
- Seuil de rejet dans l'air : 10 kg.an⁻¹
- Seuil de rejet dans le sol : 10 kg.an⁻¹
- Seuil de transfert du polluant hors du site : 100 kg.an⁻¹
- Seuil de fabrication, de transformation ou d'utilisation : 10 000 kg.an⁻¹

- Arrêté du 11/12/14 modifiant l'arrêté du 31 janvier 2008 relatif au registre et à la déclaration annuelle des émissions polluantes et des déchets
- Seuils de rejet : dans l'air : 50 kg.an⁻¹
dans l'eau : 10 kg.an⁻¹ pendant (20 g.j⁻¹)
dans le sol : 10 kg.an⁻¹

- Décret n° 2007-1467 du 12/10/07 relatif au livre V de la partie réglementaire du code de l'environnement et modifiant certaines autres dispositions de ce code
- Fait partie de la liste des 99 substances

- Arrêté du 02/02/98 relatif aux prélèvements et à la consommation d'eau ainsi qu'aux émissions de toute nature des installations classées pour la protection de l'environnement soumises à autorisation
- Annexe V b : Substances toxiques ou néfastes à long terme pour l'environnement aquatique visées au 15 du 3° de l'article 32 (Arrêté du 30 juin 2005, article 2)

1.4 Principales sources d'exposition

Environ 89 % du naphthalène présent dans l'environnement provient de combustions incomplètes (pyrolyse), principalement du chauffage domestique au bois, et de la sublimation du naphthalène utilisé comme répulsif pour les mites.

Environ 10 % des rejets dans l'environnement sont attribuables à la production et à la distillation du charbon tandis que les pertes liées à la production de naphthalène représentent moins de 1 %.

La fumée de tabac libère également des petites quantités de naphthalène.

NAPHTALÈNE

La presque totalité du naphthalène ainsi libéré se disperse dans l'air.

Concentrations ubiquitaires

Tableau 2 : Concentrations habituellement mesurées dans les différents milieux en l'absence de pollution spécifique au naphthalène

Milieu	Concentration
Air	< 1 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (1)
Eau	
eau de mer	< 10 $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ (1)
Sols	< 2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ (1)
Sédiments	< 2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ (1)

(1) Concentrations estimées à partir des données fournies par ATSDR (1995) et HSDB (2000)

2. PARAMÈTRES D'ÉVALUATION DE L'EXPOSITION

2.1 Paramètres physico-chimiques

Tableau 3 : Principaux paramètres physico-chimique pour le naphthalène

Paramètre	Valeur	Étendue	Référence
Facteur de conversion (dans l'air à 20 °C)	1 ppm = 5,24 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$ 1 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$ = 0,191 ppm		
Seuil olfactif (ppm)	0,04		Verschuieren, 1996
Masse molaire ($\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$)	128,2		Merck, 1989, Verschuieren, 1996
Point d'ébullition (°C) (à pression normale)	218		Merck, 1989, Verschuieren, 1996
Pression de vapeur (Pa)	7,2 à 20 °C 10,5 à 25 °C	6,5 - 7,2 à 20 °C 10 - 11,6 à 25 °C	ATSDR, 1995, DeKruif <i>et al.</i> , 1982, ERT, 1985, Kirk-Othmer, 1981, HSDB, 2000
Densité -vapeur (par rapport à l'air)	4,42		
-solide	$d_{4}^{20} = 1,161$	1,145 - 1,179	ATSDR, 1995, Kirk-Othmer, 1981, Merck, 1989, Ullmann, 1991, Verschuieren, 1996
Tension superficielle ($\text{N}\cdot\text{m}^{-1}$)	0,0318 à 100 °C		HSDB, 2000, Prager, 1995

NAPHTALÈNE

Paramètre	Valeur	Étendue	Référence
Viscosité dynamique (Pa.s)	non disponible		
Solubilité (mg.L ⁻¹) dans l'eau	31,8 à 25 °C	30 - 34 à 20 - 25 °C	HSDB, 2000, Karichkoff <i>et al.</i> , 1979 ; Maagd <i>et al.</i> , 1998 ; Mackay et Shiu, 1977 ; US EPA, 1996, Verschueren, 1996
Log Kow	3,4 ⁽¹⁾	3,3 - 3,7	Berthod <i>et al.</i> , 1992 ; Hansch <i>et al.</i> , 1995 ; Karichkoff <i>et al.</i> , 1979 ; Maagd <i>et al.</i> , 1998 ; Sanemasa <i>et al.</i> , 1994 ; US EPA, 1996
Koc (L.kg ⁻¹)	1 250	378 - 3 200	ATSDR, 1995, HSDB, 2000 ; STF, 1991 ; US EPA, 1996, Verschueren, 1996
Coefficient de partage sol-eau : Kd (L.kg ⁻¹)	⁽²⁾		
Coefficient de partage sédiments-eau : Kd (L.kg ⁻¹)	⁽²⁾		
Constante de Henry (Pa.m ³ .mol ⁻¹)	48,9 à 25 °C	37,5 - 48,9 à 20 - 25 °C	Maagd <i>et al.</i> , 1998 ; Mackay <i>et al.</i> , 1992 US EPA, 1996
Coefficient de diffusion dans l'air (cm ² .s ⁻¹)	5,4.10 ⁻²	5,1 - 5,9.10 ⁻²	EPRI, 1988 ; Perry <i>et al.</i> , 1973 ; US EPA, 1996
Coefficient de diffusion dans l'eau (cm ² .s ⁻¹)	7,2.10 ⁻⁶	6,9 - 7,5.10 ⁻⁶	EPRI, 1988 ; US EPA, 1996
Coefficient de diffusion à travers le PEHD (m ² .j ⁻¹)	5,0.10 ⁻⁷		Veerkamp et ten Berge, 1994
Perméabilité cutanée à une solution aqueuse (cm.h ⁻¹)	6,9.10 ⁻² ⁽³⁾		US EPA, 1992

Choix des valeurs :

(1) Log Kow : les valeurs rapportées dans la littérature varient de 3,0 à 4,3. Deux méthodes peuvent être utilisées pour déterminer le Kow du naphthalène : "shake-flask method" et "co-current chromatography". La plupart des expérimentations rapportées dans la littérature ont utilisé la "shake-flask method", les valeurs du logKow obtenues par cette méthode varient entre 3,3 et 3,4. Quelques expérimentations ont utilisé la "co-current chromatography", qui a l'avantage d'éviter l'influence des micro-émulsions : les valeurs obtenues par cette méthode sont de l'ordre de 3,7.

(2) La valeur pourra être calculée à partir de l'expression suivante : $K_d = foc \times K_{oc}$ (suivant l'hypothèse d'une adsorption sur la seule fraction organique du sol, du sédiment ou des matières en suspension, ce qui revient à négliger l'adsorption sur la fraction minérale et qui conduit à majorer le transfert du sol vers l'eau ou l'air). La valeur de foc est issue de mesure de terrain ou, par défaut, d'une valeur issue de la littérature, par exemple celle du TGD (CE, 1996), de 0,02 pour foc_sol, de 0,05 pour foc_sed, de 0,1 pour foc_mes.

NAPHTALÈNE

(3) *Perméabilité cutanée à une solution aqueuse : aucune valeur expérimentale n'est disponible, il est donc proposé, par défaut, la valeur de $6,9 \cdot 10^{-2} \text{ cm} \cdot \text{h}^{-1}$, valeur calculée à partir du Kow du naphthalène et rapportée dans le document de l'US EPA (1992).*

2.2 Comportement

2.2.1 Dans l'eau

Le naphthalène est peu soluble dans l'eau.

2.2.2 Dans les sols

Il est relativement mobile dans le sol, et lixiviable (adsorption modérée). Koc de 1 250.

2.2.3 Dans l'air

Le naphthalène est volatil. Son évaporation depuis la surface du sol est importante, de même à partir de l'eau.

2.3 Persistance

2.3.1 Dégradation abiotique

Il n'existe pas de données expérimentales sur l'hydrolyse du naphthalène. Cependant, l'hydrolyse du naphthalène est probablement négligeable compte tenu de sa structure chimique.

2.3.2 Biodégradation

Les résultats du seul essai standardisé pour déterminer la biodégradabilité inhérente ont montré que le naphthalène est faiblement biodégradable (2 % de dégradation après 28 j, méthode OCDE 302 C) (CITI, 1992). Cependant, de nombreux essais non normalisés suggèrent que la substance est rapidement dégradée dans des conditions aérobies et dénitrifiantes, en particulier lorsque des micro-organismes adaptés sont utilisés. Dans ce cas, les concentrations de naphthalène deviennent inférieure au seuil de mesure après 8 à 12 jours dans certains essais (Bauer et Capone, 1985 ; Delfino et Miles, 1985 ; Nielsen et Christensen, 1994). Dans l'eau de surface une demi-vie de 150 jours est proposée par la Commission Européenne (CE, 1996).

Il n'existe pas de résultat d'essai normalisé de biodégradation en anaérobie. Cependant, certains essais non normalisés suggèrent que la substance est peu biodégradable en anaérobie (Bauer et Capone, 1985 ; Delaune *et al.*, 1980 ; Delfino et Miles, 1985).

NAPHTALÈNE

Accumulation dans les sédiments

De nombreux essais d'adsorption/désorption ont été trouvés dans la littérature. Les Koc mesurés varient de 378 à 3 200 L.kg⁻¹ (Bouchard *et al.*, 1990 ; Løkke, 1984 ; Rippen *et al.*, 1982). Avec la méthode d'estimation proposée par la Commission européenne (CE, 1996), une valeur de 1 320 L.kg⁻¹ est calculée.

2.4 Bio-accumulation et métabolisme

2.4.1 Organismes aquatiques

De nombreux résultats d'essais sont disponibles, dont notamment :

Poissons :	<i>Cyprinus carpio</i> (56 jours, Méthode OCDE 305 C) BCF : 168 (CITI, 1992)
	<i>Pimephales promelas</i> (28 jours) BCF : 427 (Veith <i>et al.</i> , 1979)
Mollusques :	<i>Mytilus edulis</i> (8 heures) BCF : 27 - 38 (Hansen <i>et al.</i> , 1978)
	<i>Ostrea edulis</i> (72 heures) BCF : 58 - 62 (Riley <i>et al.</i> , 1981)

En conséquence, nous recommandons la valeur de 427 sur *Pimephales promelas*.

2.4.2 Organismes terrestres y compris les végétaux

Le naphthalène peut être prélevé par les parties supérieures des plantes depuis la phase gazeuse de l'air (éventuellement suite à une volatilisation depuis le sol). De plus, étant donné son faible poids moléculaire (par rapport aux autres HAPs), il est assez disponible dans le sol pour être transféré et absorbé par la cuticule des racines, une fraction pouvant ensuite migrer vers la partie intérieure des racines (Kipopoulou *et al.*, 1999). La translocation du naphthalène d'un organe à l'autre des plantes serait faible (Wild et Jones, 1991).

L'INERIS recommande de consulter la Base de données sur la contamination des Plantes Potagères par les molécules Organiques Polluantes - BAPPOP (2016)¹, pour la recherche de facteurs de transfert (BCF) dans les végétaux. Cette base concerne une cinquantaine de substances organiques dont les BTEX, les HAP, les COHV, les PCB et les types de plante : légume feuille, légume tige, légume racine, légume tubercule, légume bulbe, légume sec, légume fleur, légume fruit, fruit, fines herbes. Elles renseignent les concentrations en

¹ base gratuite et téléchargeable, fonctionnant sous Access (accompagnée de sa notice d'utilisation) développée par ADEME, INERIS, Université de Lorraine-INRA - GISFI, Groupe ISA, INPT - ENSAT.

NAPHTALÈNE

substances organiques dans les plantes couplées avec des teneurs en substances organiques du ou des milieu(x) environnementaux (sol, eau, air).

Lors de l'interrogation de la base de données, il est possible de choisir les modalités de certains paramètres (paramètres liés à la plante, au sol, au contexte environnemental, à l'origine de la pollution, au type expérimental, etc. afin de se rapprocher des conditions propres à la situation étudiée.

Il appartient à l'utilisateur averti de sélectionner les données qui lui apparaîtront pertinentes eu égard à son cas d'étude. Ce travail est facilité par la mise en place du filtre de sélection. Les auteurs de la base de données attirent cependant l'attention des utilisateurs sur le travail d'analyse critique des résultats qu'ils doivent mener pour exploiter ces données. Dans ce sens, il est recommandé aux utilisateurs de consulter les informations sur le contexte environnemental accompagnant les données de contamination des plantes et notamment l'origine de la contamination (ces informations sont présentes dans les fiches de renseignement). La variabilité des concentrations des substances organiques pour une même espèce végétale, cultivée dans des conditions apparemment similaires, peut être importante. Il convient donc de ne pas extraire une ou quelques données et de ne pas utiliser uniquement la moyenne de l'ensemble des données sélectionnées, ce qui aboutirait inévitablement à masquer cette variabilité et à une estimation peu fiable de la contamination des plantes.

3. DONNÉES TOXICOLOGIQUES

L'ensemble des informations et des données toxicologiques provient de diverses monographies publiées par des organismes reconnus pour la qualité scientifique de leurs documents (AFSSET, 2009 ; Anses, 2013 ; ATSDR, 2005 ; CE, 2003 ; IARC, 2002 ; US EPA (IRIS), 1998). Les références bibliographiques aux auteurs sont citées pour permettre un accès direct à l'information scientifique mais n'ont généralement pas fait l'objet d'un nouvel examen critique par les rédacteurs de la fiche.

Nous invitons le lecteur à lire le rapport INERIS « Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAPs) : Evaluation de la relation dose-réponse pour des effets cancérigènes : Approche substance par substance (facteurs d'équivalence toxique - FET) et approche par mélange ; évaluation de la relation dose-réponse pour des effets non cancérigènes : Valeurs Toxicologiques de Référence (VTR) ». Ce rapport est disponible sur le site Internet de l'INERIS (<http://www.ineris.fr/>).

NAPHTALÈNE

3.1 Devenir dans l'organisme

3.1.1 Études chez l'homme

3.1.1.1 Absorption

Chez l'homme, l'absorption du naphthalène a été très peu étudiée. Compte tenu des effets observés lors de l'exposition, il a été admis que le naphthalène pouvait être absorbé à travers le tractus gastro-intestinal, le tractus respiratoire et la peau (ATSDR, 2005 ; US EPA (IRIS), 1998). La toxicité rapportée chez des nouveau-nés (probablement exposés par voie cutanée même si une participation de la voie respiratoire ne peut être exclue) par contact avec des draps traités au naphthalène renforce cette hypothèse (Dawson *et al.*, 1958 ; Schafer, 1951). Une étude réalisée *in vitro* sur de la peau humaine avec du JP-8 (carburéacteur, carburant pour moteur à réaction) contenant 0,26 % (p/p) de naphthalène a permis de déterminer un flux de 0,45 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ par heure et un coefficient de perméabilité de $2,17\cdot 10^{-4} \text{ cm}\cdot\text{h}^{-1}$ (Kanikkannan *et al.*, 2001).

3.1.1.2 Distribution

Le naphthalène se distribue dans les tissus graisseux (Stanley, 1986) et sa présence a été détectée dans le lait maternel (Pellizzari *et al.*, 1982).

3.1.1.3 Métabolisme

Les données concernant le métabolisme du naphthalène chez l'homme sont peu nombreuses. Quelques données d'intoxications aiguës ont montré que le naphthalène pouvait être métabolisé en 1-naphthol, 2-naphthol, 1,2- et 1,4-naphtoquinone. Les études *in vitro* sur des microsomes de foie humain et de préparations pulmonaires ont montré que l'époxyde hydrolase est impliquée dans le métabolisme avec la formation de naphthalène-1,2-dihydrodiol (CE, 2003). Le premier stade de la métabolisation du naphthalène implique une époxydation catalysée par les cytochromes conduisant à la formation du naphthalène 1,2-oxyde. De nombreuses études ont montré que plusieurs isoenzymes pouvaient catalyser cette réaction. Les enzymes spécifiques seraient le *CYP2F* et *2F1* chez l'homme et le primate au niveau pulmonaire (Nhamburo *et al.*, 1990 ; Tingle *et al.*, 1993). Plusieurs études menées chez des hommes exposés, professionnellement ou non, aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) rapportent un polymorphisme génétique des *CYP1A1* et *CYP2E1* et des glutathionS-transférase *GSTM1* et *GSTM2* (Nan *et al.*, 2001 ; Yang *et al.*, 1999). Les concentrations urinaires en 2-naphthol et 1-naphthol sont plus élevées chez les sujets déficients en *GSTM1*.

Le naphthalène peut être méthylé pour former le 1-méthyl-naphthalène et le 2-méthyl-naphthalène. Le 1-méthyl-naphthalène serait moins toxique que le naphthalène.

NAPHTALÈNE

3.1.1.4 Élimination

La majorité du naphthalène absorbé semble être éliminée sous forme de divers métabolites dans les urines.

3.1.1.5 Mécanisme d'action

La toxicité du naphthalène dépend du taux de glutathion réduit capable de se conjuguer avec les métabolites du naphthalène. Le glutathion oxydé est réduit par la glutathion réductase, une enzyme qui nécessite comme co-facteur le NADPH. La principale source de NADPH dans les globules rouges est l'enzyme glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD). Les personnes déficientes en G6PD et les nouveau-nés dont le foie a un fonctionnement encore immature sont plus sensibles à l'action du naphthalène. Ainsi, Owa, (1989) a montré que l'exposition au naphthalène était corrélée au développement d'un ictère néo-natal uniquement chez les enfants déficients en G6PD.

3.1.1.6 Populations sensibles

Les populations sensibles au naphthalène sont les enfants et les populations d'origine africaine et asiatique (Shannon et Buchanan, 1982). En effet, ces dernières populations présentent plus souvent une déficience pour l'enzyme G6PD (Calabrese, 1986) et s'avèrent particulièrement sensibles aux anémies hémolytiques (Gosselin *et al.*, 1984).

Résumé : Chez l'homme, l'absorption du naphthalène est peu documentée. Le naphthalène se distribue dans les tissus graisseux et passe dans le lait maternel. La métabolisation hépatique par les cytochromes P450 induit des métabolites le 1-naphtol, le 2-naphtol, les 1,2- ou 1,4-naphtoquinones après formation d'époxydes intermédiaires réactifs. La majorité du naphthalène absorbé semble être éliminée sous forme de divers métabolites dans les urines. Les individus déficients en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) constituent une population sensible tout comme les enfants.

3.1.2 Études chez l'animal

3.1.2.1 Absorption

Des études menées chez le rat ont montré que le naphthalène était rapidement absorbé dans l'organisme (Bock *et al.*, 1979). Chez le rat, l'absorption percutanée du naphthalène a été démontrée et la demi-vie est de 2,1 heures (Turkall *et al.*, 1994).

NAPHTALÈNE

3.1.2.2 Distribution

Une fois absorbé, le naphthalène ou ses métabolites sont distribués, par le sang, dans l'organisme. Après une exposition par voie orale de 31 jours chez des poulets, des cochons et des vaches, les concentrations les plus élevées sont mesurées au niveau des poumons, du foie, du cœur et de la rate. Les concentrations dans les graisses sont plus faibles, sauf dans le cas d'une exposition unique (Eisele, 1985). Aucune donnée comparable n'est disponible chez les rongeurs.

3.1.2.3 Métabolisme

Le métabolisme du naphthalène a été beaucoup étudié chez l'animal. L'une des principales voies métaboliques est une oxydation par les cytochromes P450 suivie d'une conjugaison au glutathion. Les études ont permis d'identifier le mécanisme de métabolisation du naphthalène au niveau hépatique (figure 1). Chez le rat, les métabolites majeurs du naphthalène sont le 1,2-dihydrodiol naphthalène et le 1-naphtol (Bock *et al.*, 1979).

L'époxyde peut spontanément se transformer en naphtols, essentiellement le 1-naphtol, qui se conjugueront par voie enzymatique avec l'acide glucuronique ou sulfurique.

Les naphtols peuvent être aussi hydratés par une époxyde hydrolase pour donner le 1,2 dihydro-naphthalenediol, réduit par une catéchol réductase en 1,2-naphthalène diol. Le 1,2-naphthalène diol peut être oxydé en 1,2-naphtoquinone et en peroxyde d'hydrogène, ou être transformé en 1,4-naphtoquinone (et vice versa).

Le 1-naphtol peut aussi conduire à la formation des naphtoquinones. Ces dernières peuvent former des liaisons covalentes avec des macromolécules et entraîner un stress oxydatif cellulaire expliquant leur toxicité cellulaire (Buckpitt et Franklin, 1989 ; Wells *et al.*, 1989 ; Xu *et al.*, 1992a ; Xu *et al.*, 1992b).

L'époxyde peut se conjuguer avec le glutathion, réaction catalysée par la glutathion transférase, conduisant ensuite à des dérivés thioéthers (dérivés conjugués de la cystéine) par perte du radical glutamique ou glycine. Ces thioéthers sont catabolisés en acides pré-mercapturique et mercapturique avant d'être excrétés dans la bile et les urines. Chez le rat, ces composés sont transformés par les bactéries intestinales en 1-naphtol qui est réabsorbé (cycle entéro-hépatique) (Bakke *et al.*, 1985).

Ainsi, de nombreux métabolites réactifs ont été retrouvés et pourraient en partie expliquer la toxicité du naphthalène : l'oxyde de 1,2-naphthalène (Jerina *et al.*, 1970), issu d'une oxydation par les cytochromes P450 dans le foie, se réarrange ensuite en naphtols qui peuvent être éliminés dans les urines après conjugaison ou produire la 1,2-naphtoquinone ou la 1,4-naphtoquinone (Kilanowicz *et al.*, 1999).

Toutefois, cette métabolisation peut également survenir dans d'autres tissus, notamment les poumons, en fonction de la distribution enzymatique. Cette distribution varie de manière qualitative et quantitative en fonction de l'espèce (Wells *et al.*, 1989 ; Xu *et al.*, 1992a). Ainsi, les

NAPHTALÈNE

isoenzymes des cytochromes P450 permettant de catalyser la première étape de la métabolisation du naphthalène seraient le 2F2 chez la souris (Ritter *et al.*, 1991 et le 2F4 chez le rat Buckpitt *et al.*, 1995 ; Buckpitt *et al.*, 2002 ; Shultz *et al.*, 1999). Les différents compartiments du tractus respiratoire de la souris présentent des niveaux 6 à 30 fois plus élevés de transcrits de CYP2F que ceux du rat. Au sein des poumons chez ces deux espèces de rongeurs, les niveaux d'expression des CYP2F les plus élevés sont retrouvés dans la zone la plus distale. L'épithélium olfactif contient la plus grande quantité de protéines CYP de l'ensemble des tissus. Chez les primates, seul l'éthmoïde contient des niveaux d'expression quantifiables de CYP2F dans les voies supérieures. Les niveaux de CYP2F sont 10 et 20 fois plus faibles chez le primate que chez le rat ou la souris, respectivement.

Il semble que la souris soit plus sensible à cette action puisque des inflammations pulmonaires sont observées chez la souris exposée pendant deux ans mais pas chez le rat. Ceci pourrait être lié :

- à la formation d'un composé époxydé énantiomérique spécifique chez la souris (1R,2S-naphthalène oxyde) (ATSDR, 2005) ;
- à un taux de métabolisation du naphthalène dans le tissu pulmonaire murin plus élevé que chez les autres espèces (3, 8 et 100 fois plus élevé que chez le hamster, le rat et le singe respectivement) (CE, 2003).

3.1.2.4 Élimination

La majorité du naphthalène absorbé est éliminée sous forme de divers métabolites dans les urines, et une faible quantité l'est dans les fèces. Il existe des différences entre les espèces. Chez le rat et la souris, les acides pré-mercapturique et mercapturique représentent une voie majeure (Chen et Dorough, 1979 ; Stillwell *et al.*, 1978), au contraire des primates (Rozman *et al.*, 1982 ; Summer *et al.*, 1979). Rozman *et al.*, (1982) expliquent les différences de formation des conjugués au glutathion par une diminution de l'activité du CYP 450 ou une augmentation de l'activité de l'époxyde hydrolase.

3.1.2.5 Mécanisme d'action

Il semble que la toxicité du naphthalène soit liée à la formation de quinones par la voie du 1-naphthol plutôt qu'au 1,2-oxyde de naphthalène. Les tissus peuvent avoir une sensibilité variable aux métabolites du naphthalène ; la toxicité peut ne se manifester qu'à partir d'une certaine concentration en métabolites (Xu *et al.*, 1992a).

NAPHTALÈNE

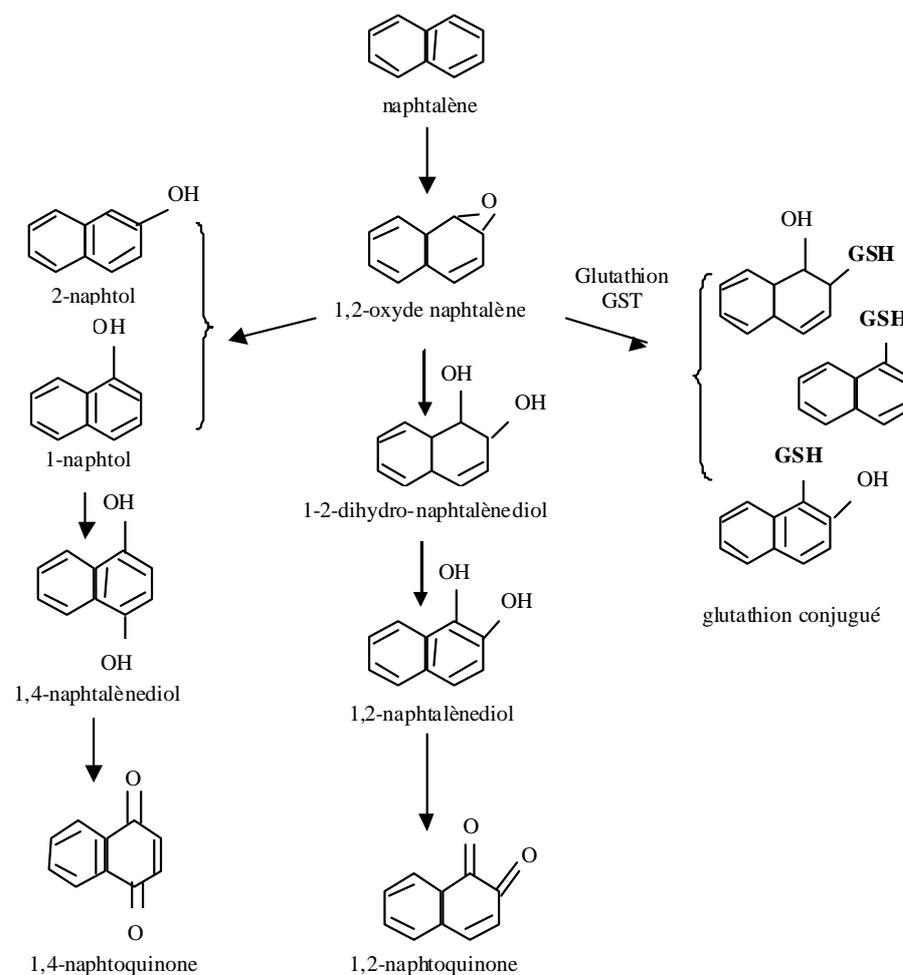


Figure 1 : principales voies métaboliques du naphthalène

Résumé : Chez l'animal, l'absorption est rapide. Le métabolisme est essentiellement hépatique mais est également observé dans d'autres tissus comme les poumons. Les principaux métabolites sont le 1,2-dihydrodiol naphthalène et le 1-naphtol mais des différences existent en fonction des tissus et de l'espèce. L'élimination des métabolites s'effectue via les urines.

NAPHTALÈNE

3.2 Toxicologie aiguë

3.2.1 Études chez l'homme

3.2.1.1 Inhalation

L'inhalation de naphthalène peut être également létale. Deux enfants ont trouvé la mort après inhalation de naphthalène. Ils présentaient tous deux un ictère sévère et des lésions cérébrales (Valaes *et al.*, 1963). Un de ces enfants était porteur d'une déficience en G6PD et l'autre était hétérozygote pour ce caractère (Dean *et al.*, 1992).

Une anémie hémolytique a aussi été constatée chez des nouveau-nés après inhalation de médicaments contenant du naphthalène (Hanssler, 1964 ; Irle, 1964).

Enfin, plusieurs études ont montré que les individus présentant une déficience pour l'enzyme G6PD, développaient plus facilement une anémie hémolytique après une exposition aiguë au naphthalène (Dawson *et al.*, 1958 ; Melzer-Lange et Walsh-Kelly, 1989).

3.2.1.2 Voie orale

Il n'y a que quelques cas de décès rapportés après ingestion de boules d'antimite contenant du naphthalène (Gupta *et al.*, 1979 ; Kurz, 1987), sans informations documentées sur le niveau d'exposition ou les constatations histopathologiques.

L'exception est l'observation de Ijiri *et al.*, (1987) d'un enfant ayant ingéré environ 5 grammes d'antimite. Le décès a été précoce (dans l'heure suivant la prise). L'autopsie a montré des poumons congestifs, œdémateux et hémorragiques. Le foie est le siège d'une infiltration de leucocytes et de lymphocytes. Le taux sanguin de naphthalène était de 0,55 mg.L⁻¹. Cette observation suggère la possibilité d'atteintes des fonctions respiratoires et hépatiques chez l'homme après une exposition par voie orale au naphthalène.

Un décès a été rapporté chez un enfant exposé à des draps conservés avec de l'antimite (Schafer, 1951), mais aucune estimation de l'exposition n'a été possible.

Gerarde en 1962 a rapporté que l'ingestion de 2 g de naphthalène sur 2 jours a entraîné le décès d'un enfant de 6 ans. De cette observation, l'auteur estime que la dose toxique pour l'adulte se situe entre 5 et 15 g. Mais, sans aucune donnée complémentaire, ces valeurs sont très incertaines (Gerarde, 1962).

Dans deux cas de tentative de suicide, avec des doses estimées de 6 g pour une adolescente de 16 ans et de 10 g pour un enfant de 10 ans, il a été constaté une anémie hémolytique (Gidron et Leurer, 1956). Une anémie hémolytique a été décrite chez une femme ayant bu environ 50 mL d'huile contenant *a priori* une forte quantité de naphthalène (Ostlere *et al.*, 1988). Cette femme n'était pas déficiente en G6PD. Sa sœur qui a bu la même huile n'a pas présenté de signe de toxicité.

NAPHTALÈNE

Une observation fait état d'une cataracte bilatérale associée à l'ingestion de 5 g de naphthalène (Lezenius, 1902).

3.2.1.3 Voie cutanée

Par voie cutanée, le naphthalène peut entraîner une anémie hémolytique. Deux cas ont été recensés chez des jeunes enfants, induits par le naphthalène présent dans leurs couches (Schafer, 1951 ; Valaes *et al.*, 1963). Dans un des deux cas, le naphthalène a entraîné une hémolyse, un ictère, une méthémoglobinémie et une cirrhose suivie de la mort du sujet (Schafer, 1951).

Des irritations cutanées et oculaires pour des expositions possibles au naphthalène sont rapportées (Gerarde, 1960).

Résumé : Chez l'homme, le naphthalène induit des anémies hémolytiques et peut affecter le foie. Un cas de cataracte bilatérale est également rapporté. Les populations déficientes en G6PD sont particulièrement concernées, notamment les jeunes enfants. Le naphthalène peut induire des irritations cutanées et oculaires.

3.2.2 Études chez l'animal

3.2.2.1 Inhalation

L'inhalation de naphthalène (78 ppm pendant 4 heures) n'entraîne pas d'effet létal chez les rats, ni de signe clinique, 14 jours après l'exposition (Fait et Nachreiner, 1985).

L'exposition de souris à 10 ou à 30 ppm de vapeurs de naphthalène pendant 14 jours ne modifie pas les paramètres hématologiques tels que l'hématocrite, la concentration d'hémoglobine, le nombre d'érythrocytes, de réticulocytes et de lymphocytes (Abdo *et al.*, 1992 ; NTP, 1992).

Une exposition par inhalation à des vapeurs de naphthalène pour des concentrations de 0 - 2 - 10 - 30 - 75 - 110 ppm (soit 0 - 10,5 - 52 - 157 - 393 - 576 mg.m⁻³) pendant 4 heures chez le rat mâle Sprague Dawley et la souris mâle Swiss Webster ont permis d'évaluer les effets locaux (West *et al.*, 2001). Chez le rat, aucune atteinte de l'épithélium pulmonaire n'est observée pour des expositions inférieures à 100 ppm (524 mg.m⁻³). Des expositions dès 2 ppm (10,5 mg.m⁻³) chez la souris induisent des atteintes des voies aériennes proximales. Ces effets augmentent avec la concentration jusqu'à 75 ppm (157 mg.m⁻³). Les voies aériennes terminales présentent peu ou pas de lésions à une concentration de 2 ppm (10,5 mg.m⁻³). Des expositions à 10 ppm (52 mg.m⁻³) et plus sont nécessaires pour induire des atteintes des cellules de Clara dans les voies aériennes terminales. Cette étude semble montrer que la souris serait plus sensible que le rat.

NAPHTALÈNE

3.2.2.2 Voie orale

L'ingestion de naphthalène peut être létale chez les souris, les rats et les lapins. Les souris apparaissent plus sensibles que les rats et les lapins. Ainsi la DL_{50} est de 533 mg.kg^{-1} chez les souris mâles, de 710 mg.kg^{-1} chez les souris femelles (Shopp *et al.*, 1984), de $2\,200 \text{ mg.kg}^{-1}$ chez les rats mâles et de $2\,400 \text{ mg.kg}^{-1}$ chez les rats femelles (Gaines, 1969). Les lapins semblent tolérer des doses similaires à celles administrées aux rats (Rossa et Pau, 1988).

Les effets induits par une exposition aiguë, par voie orale, au naphthalène diffèrent en fonction de la sensibilité de l'espèce étudiée. Chez les souris CD-1, l'exposition par voie orale à $267 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ de naphthalène pendant 10 jours n'entraîne aucune modification des systèmes immunitaires, rénaux et hépatiques. Le poids du cerveau de ces animaux n'est pas modifié et aucune anémie hémolytique n'est constatée. Par contre, il a été observé une augmentation du poids des animaux traités, une diminution du poids de leur thymus ainsi qu'une augmentation du poids des poumons et une diminution de 20 % du poids de la rate chez les souris femelles exposées (Shopp *et al.*, 1984). Une étude a montré que l'exposition de rats femelles Sprague-Dawley à 50, 150 ou $450 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ de naphthalène, pendant 10 jours durant l'organogenèse (du 6^{ème} au 15^{ème} jour de la gestation), induisait chez ces rates, dans la plupart des cas, une léthargie et une bradypnée (NTP, 1991). A partir de cette étude, un LOAEL de $50 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été établi pour des troubles neurologiques. Les chiens sont plus sensibles que les souris et les rats en ce qui concerne le développement de l'anémie hémolytique. Ainsi, des chiens exposés par voie orale à $263 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ de naphthalène pendant 7 jours développent tous une anémie hémolytique (Zuelzer et Apt, 1949). Enfin, les chinchillas et les lapins développent une cataracte après exposition au naphthalène à des doses respectives de $1\,000 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pendant 1 jour (Rossa et Pau, 1988) et de $2\,000 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pendant 5 jours (Srivastava et Nath, 1969).

3.2.2.3 Voie cutanée

L'application de naphthalène sur la peau de rats (Gaines, 1969) et de lapins (Papciak et Mallory, 1990) n'entraîne aucun effet létal.

3.2.2.4 Voie oculaire

L'instillation de 0,1 mg de naphthalène dans les yeux de lapins induit des irritations oculaires (Papciak et Mallory, 1990). L'effet est réversible 7 jours après l'application.

3.2.2.5 Voie intra-péritonéale

Par voie intra-péritonéale une dose unique de 6 mg.kg^{-1} entraîne des modifications mineures de l'épithélium des bronchioles de la souris. Les doses de 128 et de 256 mg.kg^{-1} de naphthalène entraînent une exfoliation des cellules non ciliées de l'épithélium (cellules de Clara) en 12 à

NAPHTALÈNE

24 heures, suivie par des modifications morphologiques de la surface des cellules ciliées et une rapide division des cellules restantes. La restauration *ad integrum* est effective en 5 à 7 jours.

Résumé : Chez les rongeurs, les DL₅₀ par voie orale sont comprises entre 533 et 2 400 mg.kg⁻¹, les souris étant plus sensibles que les rats. Les chiens sont une espèce sensible pour la survenue de l'anémie hémolytique. Le naphthalène induit des effets irritants locaux pulmonaires et oculaires.

3.3 Toxicologie chronique

3.3.1 Effets généraux (non cancérogènes - non reprotoxiques)

3.3.1.1 Études chez l'homme

Les données sont peu nombreuses. Les expositions par inhalation, par inhalation et passage cutané, par inhalation et absorption digestive sont responsables d'anémie hémolytique.

Inhalation

Linick, (1983) a rapporté le cas d'une femme de 26 ans, de sa fille de 6 ans, et de 7 autres personnes qui souffraient de céphalées, de confusion, de nausées, de vomissements et d'un ictère. Les symptômes ont été mis en relation avec une exposition excessive pendant au moins deux ans au naphthalène provenant de 300 à 500 boules antimites dispersées dans la maison. Le taux de naphthalène dans l'air a été mesuré à 20 ppb, mais a pu être plus élevé lorsque les boules étaient neuves.

Plusieurs cas d'anémie hémolytique ont été décrits après inhalation et pénétration cutanée chez des nouveau-nés dont les vêtements et la literie ont été conservés avec des boules d'antimite (Cock, 1957 ; Dawson *et al.*, 1958 ; Schafer, 1951 ; Valaes *et al.*, 1963). La déficience éventuelle en G6PD n'a pas été précisée ou recherchée.

Un cas probable d'anémie hémolytique, liée à une exposition *in utero* (inhalation et ingestion de boules antimites par la mère notamment au 3^{ème} trimestre de grossesse a été décrit par Zinkham et Childs, (1958).

Ces anémies ont aussi été décrites après inhalation par des nouveau-nés de médicaments contenant du naphthalène (Hanssler, 1964 ; Irle, 1964). Les cas survenus chez ces nouveau-nés ont parfois été associés à des troubles neurologiques comme une somnolence et une diminution des cris. Mais il n'est pas possible de dissocier ces troubles de ceux liés à la diminution des capacités de transport de l'oxygène.

NAPHTALÈNE

Huit cas de cataracte ont été décelés chez un groupe de 21 employés d'une teinturerie industrielle où du naphthalène était utilisé. Sept cas sont survenus avant l'âge de 50 ans. Si l'hypothèse d'une causalité est possible, les niveaux d'exposition ne sont pas disponibles (Ghetti et Mariani, 1956).

Voie orale

Aucune étude concernant l'effet chronique du naphthalène après une exposition par voie orale n'est disponible.

Voie cutanée

Aucune relation directe entre l'exposition à long terme au naphthalène par voie cutanée et le développement de symptômes respiratoires, cardiovasculaires, gastro-intestinaux, rénaux et oculaires n'a été montrée (Ghetti et Mariani, 1956).

Résumé : Chez l'homme, dans les rares cas décrits d'exposition au naphthalène, les effets observés sont des anémies hémolytiques et des cataractes.

3.3.1.2 Études chez l'animal

Voie orale

Par voie orale, une seule étude "vie entière" (Schmähl, 1955) est disponible. Dans cette étude, aucun effet toxique n'a été observé chez des rats exposés pendant 2 ans à des doses d'environ 42 mg.kg^{-1} de naphthalène. Mais de nombreuses informations manquent quant aux conditions expérimentales et aux résultats.

La seule espèce animale où une anémie hémolytique a été observée est le chien après administration de $262 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ de naphthalène pendant 7 jours (Zuelzer et Apt, 1949).

Aucun signe d'anémie hémolytique n'a été observé chez les rats F344 (Battelle, 1980a) et chez les souris B6C3F1 (Battelle, 1980b), recevant 5 jours sur 7, pendant 13 semaines respectivement 400 et 200 mg.kg^{-1} de naphthalène. Il en est de même chez les souris albinos CD-1 recevant 133 mg.kg^{-1} de naphthalène pendant 90 jours.

Après exposition au naphthalène, une cataracte peut survenir chez les lapins, les rats et les souris. Aucune étude ne permet une évaluation de la relation dose-réponse. Xu *et al.*, (1992) administrent 1 g.kg^{-1} de naphthalène dans de l'huile minérale pendant 28 jours à des rats et observent le développement d'une cataracte tant chez les souches pigmentées qu'albinos (ces dernières développant la cataracte plus lentement). Chez le lapin, des observations identiques ont été faites par Murano *et al.*, (1993) pour une administration de 1 g.kg^{-1} de naphthalène pendant 6 semaines ou

NAPHTALÈNE

pour des expositions de 15 à 180 jours à la dose de 0 ou 1 000 mg.kg⁻¹ (Orzalesi *et al.*, 1994). Dans cette dernière étude, une altération de la rétine est également observée.

Les autres effets induits par l'ingestion de naphtalène ont été étudiés par 3 expérimentations chez le rat Fischer 344, la souris B6C3F1 et chez la souris albinos CD-1.

Des lots de 10 rats F344 pour chaque sexe ont reçu des doses croissantes de naphtalène (> 99 % de pureté) de 25 - 50 - 100 - 200 - 400 mg.kg⁻¹ dans de l'huile de maïs administrées par gavage (ajustement par rapport à la durée de l'exposition 17,9 - 35,7 - 71,4 - 142,9 - 285,7 mg.kg⁻¹.j⁻¹), 5 jours par semaine pendant 13 semaines (Battelle, 1980a). Dans le lot exposé à 400 mg.kg⁻¹ de naphtalène, une diarrhée et une léthargie ont été observées. La prise de nourriture n'a pas été affectée, mais une diminution du poids corporel supérieure à 10 % par rapport au lot témoin a été constatée dans plusieurs lots. Il n'y a pas eu de différences supérieures à 10 % pour les paramètres hématologiques entre les lots exposés et le lot témoin sauf dans le lot exposé à 400 mg.kg⁻¹ de naphtalène. Chez les rats mâles exposés à 400 mg.kg⁻¹ de naphtalène une augmentation de 94 % des neutrophiles matures et une diminution de 25,1 % des lymphocytes ont été observées. Chez les rats femelles, une augmentation de 37,2 % des neutrophiles matures a été notée. Les examens histologiques révèlent une faible incidence de lésions au niveau des reins chez les mâles exposés et des thymus chez des femelles exposées ; aucune lésion des reins et des thymus n'a été observée chez les témoins. Des lésions telles qu'une infiltration lymphocytaire localisée à la région corticale ou une régénération tubulaire locale sont observées au niveau du rein de 2/10 rats mâles exposés à la dose de 200 mg.kg⁻¹ de naphtalène et une dégénérescence tubulaire diffuse survient chez 1/10 mâle exposé à 400 mg.kg⁻¹. Les autres lésions, incluant une déplétion des lymphocytes du thymus, surviennent chez 2/10 femelles exposées à 400 mg.kg⁻¹ et ne sont pas retrouvées chez les autres femelles. Ces paramètres n'ont pas été retenus comme anomalie lors de l'examen des reins ou des thymus. La diminution de poids corporel est l'effet le plus sensible dans cette étude et est retenu comme effet critique. Le poids corporel moyen à la fin de l'étude est diminué de plus de 10 % par rapport aux témoins chez les rats mâles pour une exposition par gavage à la dose de 200 mg.kg⁻¹. Ce qui amène à déterminer un LOAEL et un NOAEL basés sur la diminution du poids corporel respectivement de 200 mg.kg⁻¹.j⁻¹ et de 100 mg.kg⁻¹.j⁻¹, soit un LOAEL_{ADJ} et un NOAEL_{ADJ} respectivement de 143 et de 71 mg.kg⁻¹.j⁻¹.

Dix souris B6C3F1 des deux sexes ont reçu dans de l'huile, par gavage, du naphtalène pendant 13 semaines, 5 jours sur 7, à des doses de 0, 12,5, 25, 50, 100 ou 200 mg.kg⁻¹ (Battelle, 1980b). Sept souris (3 mâles et 2 femelles du lot exposé à 200 mg.kg⁻¹ de naphtalène, une femelle du lot exposé à 25 mg.kg⁻¹ de naphtalène et un mâle témoin) meurent d'accident ou de traumatisme lié au gavage. Entre les semaines 3 et 5, des signes de léthargie, d'agressivité et de diminution de la consommation de nourriture ont été observés dans le lot exposé à 200 mg.kg⁻¹ de naphtalène. Toutes les souris mâles exposées ont grossi de manière plus importante que les souris mâles témoins, ce qui n'a pas été le cas chez les souris femelles exposées. Le gain de poids entre J0 et la 13^{ème} semaine est de 6,2 g par souris femelles pour le lot exposé à 200 mg.kg⁻¹ de naphtalène contre 8,1 g pour le lot témoin (non significatif pour les expérimentateurs). Les autres paramètres (histopathologiques, hématologiques) n'ont pas montré d'anomalies significatives. Les auteurs ont

NAPHTALÈNE

retenu la dose de $200 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ comme LOAEL, soit un $\text{LOAEL}_{\text{ADJ}}$ de $142,9 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ en retenant les signes de toxicité générale plutôt que les altérations de poids corporel.

Des lots de souris mâles et femelles albinos CD-1 ont reçu, par gavage, des doses de 0, 5,3, 53 et 133 mg.kg^{-1} de naphtalène dans de l'huile pendant 90 jours consécutifs (Shopp *et al.*, 1984). Aucune létalité ou diminution du poids n'a été observée quels que soient le sexe des animaux et la dose administrée. Il en est de même avec le poids des organes chez les souris mâles. Une diminution du poids du cerveau, du foie et de la rate a été constatée chez les souris femelles pour les fortes doses de naphtalène. Dans ce même lot, il est observé une légère augmentation de l'hémoglobine. L'urée est abaissée dans tous les lots de femelles exposés ; les taux sériques de globulines et protéines sont augmentés dans les deux lots de souris femelles les plus exposés. La signification physiopathologique de ces modifications n'est pas connue. Se basant sur les modifications du poids des organes, un LOAEL de 133 mg.kg^{-1} et un NOAEL de 53 mg.kg^{-1} ont été retenus.

Inhalation

L'une des principales études par inhalation (Abdo *et al.*, 1992 ; NTP, 1992) concerne des lots de souris B6C3F1 mâles et femelles (âgés de 6 à 7 semaines) exposés par inhalation, 6 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant 2 ans à des vapeurs de naphtalène (> 99 % de pureté). Les lots de souris ont été exposés à des concentrations de 0 (75 animaux/sexe), 10 (75 animaux/sexe) et 30 ppm (150 animaux/sexe).

Le nombre d'animaux exposés à la concentration la plus élevée a été doublé du fait de l'absence de données relatives à la toxicité du naphtalène lors d'exposition chronique à long terme. La mortalité et la morbidité ont été observées deux fois par jour, tous les jours de la semaine. Les animaux sont pesés une fois par semaine au cours des treize premières semaines, puis une fois par mois. Un suivi hématologique a été réalisé. Un examen histopathologique complet a été effectué chez les animaux moribonds ou à la fin de l'étude. **Une diminution significative de la survie des animaux à la fin de l'étude** a été observée chez les lots de souris mâles témoins par rapport aux souris exposées au naphtalène, s'expliquant par un nombre élevé de combats. Les souris mâles exposées au naphtalène sont restées blotties dans les coins des cages et se sont moins battues. Au bout de 2 ans, le taux de survie chez les souris femelles est identique pour les souris témoins et les souris exposées. **Une augmentation significative de l'incidence des lésions non cancéreuses** est observée dans les poumons et la cavité nasale des souris mâles et femelles exposées : inflammation chronique des poumons (0/70, 21/69, 56/135 pour les souris mâles et 3/69, 13/65, 52/135 pour les souris femelles), inflammation chronique des muqueuses nasales, hyperplasie de l'épithélium respiratoire du nez (0/70, 66/69, 134/135 pour les souris mâles et 0/69, 65/65, 133/135 pour les souris femelles) et métaplasie de l'épithélium olfactif (0/70, 67/69, 133/135 pour les souris mâles et 1/69, 65/65, 135/135 pour les souris femelles).

L'étude de Abdo *et al.*, 1992 et Adbdo *et al.*, 2001 a été menée chez des rats F344 et confirme les résultats obtenus par le NTP, (1992). Dans cette étude, 49 mâles et 49 femelles ont été exposés par

NAPHTALÈNE

inhalation à des concentrations 0 - 10 - 30 - 60 ppm (0 - 52 - 157 - 314 mg.m⁻³) 6 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant 2 ans (pureté du naphthalène > 99 %) (Abdo *et al.*, 1992 ; NTP, 2000). Chez les animaux des deux sexes, le naphthalène induit de nombreuses lésions non cancéreuses. Il s'agit d'une augmentation significative des lésions nasales comprenant une hyperplasie atypique des cellules basales, une atrophie, une inflammation chronique et une dégénérescence hyaline. Au niveau de l'épithélium respiratoire, une hyperplasie, une métaplasie squameuse, une dégénérescence hyaline et une hyperplasie des cellules caliciformes sont observées. Il induit également une hyperplasie glandulaire et une métaplasie squameuse de l'épithélium glandulaire. De manière générale, la sévérité des effets augmente avec l'augmentation de la concentration. A l'exception de l'hyperplasie atypique qui est probablement impliquée dans la formation des tumeurs, ces lésions non cancéreuses sont habituellement observées lors d'exposition à des agents chimiques irritants. De plus, le naphthalène induit des lésions cancéreuses correspondant à une augmentation de l'incidence des adénomes de l'épithélium respiratoire chez les mâles et des neuroblastomes de l'épithélium olfactif chez les femelles qui sont décrites plus loin.

Voie cutanée

L'application de naphthalène sur la peau de rats, 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 13 semaines, à des doses supérieures à 1 000 mg.kg⁻¹.j⁻¹, ne modifie pas les paramètres histologiques du poumon, du cœur, de l'œsophage, de l'estomac, des intestins et du foie (Frantz *et al.*, 1986). Les taux d'hémoglobine, l'hématocrite et le nombre d'érythrocytes, de leucocytes et de plaquettes restent également inchangés après traitement des rats au naphthalène. Le NOAEL dans cette étude chez le rat et pour tous les paramètres étudiés est de 1 000 mg.kg⁻¹.j⁻¹.

Voie intrapéritonéale

Par voie intra-péritonéale, le naphthalène peut induire des atteintes des cellules des épithélia respiratoires chez les rongeurs, la souris étant l'espèce la plus sensible (Buckpitt et Franklin, 1989).

Résumé : Chez l'animal, les effets observés retrouvent ceux décrits chez l'homme : anémie hémolytique et cataracte. Pour des expositions par inhalation, le naphthalène induit des lésions pulmonaires de type inflammation chronique.

NAPHTALÈNE

Effets systémiques

Tableau 4 : Synthèse des taux d'absorption et organes cibles en fonction des voies d'exposition

Substance Chimique (CAS)	Voies d'exposition	Taux d'absorption		Organe cible	
		Homme	Animal	Principal	Secondaire
Naphtalène (91-20-3)	Inhalation	ND	ND	Poumon Système sanguin Yeux	Rein Foie
	Ingestion	ND	ND	Système sanguin Yeux Système gastro intestinal Système Nerveux Central	
	Cutanée	0,45 µg.cm ⁻² par heure Kanikkannan <i>et al.</i> , 2001	3,3 µg.cm ⁻³ en 2,1 h Turkall <i>et al.</i> , 1994	ND	ND

3.3.2 Effets cancérogènes

3.3.2.1 Études principales

3.3.2.2 Études chez l'homme

Peu d'études sont disponibles chez l'homme.

Inhalation

Des cas de cancers ont été rapportés chez des salariés travaillant dans une usine de purification de naphthalène dans l'ex-Allemagne de l'Est. Cette usine a fonctionné de 1917 à 1968 et 15 employés y ont travaillé pendant 20 à 30 ans. Parmi ces salariés, sept ont développé un cancer et 4 de ces cancers étaient des cancers du larynx. Le diagnostic a été établi entre 1964 et 1973 et l'âge des individus était compris entre 60 et 71 ans. Les employés ayant développé des cancers du larynx étaient tous fumeurs. Les auteurs concluent qu'aucune déduction concernant l'effet du naphthalène sur l'incidence des cancers ne peut être faite à partir de ces observations (Wolf, 1976, 1978).

NAPHTALÈNE

Voie orale

Sur 23 patients ayant été admis dans un hôpital au Nigeria pour des carcinomes du colon, Ajao *et al.*, (1988) ont mis en évidence que la moitié des patients avait ingéré un traitement local contenant du naphtalène. Aucune conclusion ne peut, cependant, être déduite de cette étude.

3.3.2.3 Études chez l'animal

Il existe peu de données concernant l'effet cancérigène du naphtalène chez l'animal.

Voie orale

Dans l'étude de Schmähl, (1955), des rats âgés de 100 jours ont été exposés par l'intermédiaire de la nourriture à 10 et à 20 mg.j⁻¹ de naphtalène, 6 jours par semaine pendant 100 semaines. L'adjuvant utilisé était de l'huile. Les animaux ont été observés jusqu'à leur mort, et la moyenne de l'espérance de vie de ces rats était de 800 jours (identique à celui des animaux témoins). Des examens histopathologiques ont été pratiqués et aucune tumeur n'a été observée chez les rats exposés au naphtalène.

Inhalation

Dans leur étude, Adkins *et al.*, (1986) ont exposé des lots de 30 souris femelles A/J à des concentrations de 0, 10 et 30 ppm de naphtalène, 6 heures par jour, 5 jours sur 7, pendant 6 mois. La survie des animaux n'est pas différente entre le lot témoin et les lots exposés. Les animaux ont été sacrifiés au bout des 6 mois et les poumons ont été examinés. Une augmentation de l'incidence des tumeurs pulmonaires a été observée dans les lots exposés, mais elle n'est pas statistiquement significative par rapport au lot témoin.

L'étude du NTP, (1992) a exposé des souris B6C3F1, mâles et femelles, à 0 - 10 - 30 ppm de naphtalène (0 - 52 - 157 mg.m⁻³), 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 104 semaines (pureté du naphtalène > 99 %). Dans le lot exposé à 30 ppm de naphtalène, **une augmentation de l'incidence des adénomes alvéolaires et bronchiolaires a été notée chez les souris femelles (28/134)** par rapport au lot témoin. Une augmentation de l'incidence des adénomes est également observée chez les mâles mais de manière marginale du fait du biais lié aux différences de survie entre animaux témoins et animaux exposés. L'analyse histopathologique montre que 5/135 des carcinomes sont des hémangiosarcomes, mais du fait d'une fréquence d'apparition proche de celle des témoins et d'une localisation non spécifique, ces carcinomes ne sont pas considérés comme spécifiques de l'exposition au naphtalène. Les autres tumeurs sont des tumeurs des tissus sous-cutanés (fibromes, fibrosarcome, neurofibrome, sarcome et sarcomes multiples).

NAPHTALÈNE

Tableau 5 : Incidence des lésions pulmonaires cancéreuses chez les souris des deux sexes

Effets	Sexe	Concentrations (ppm)		
		0	10	30
Adénomes alvéolaires et bronchiolaires	M	7/69 (10 %)	15/69 (22 %)	27/135 (20 %)
	F	5/68 (7 %)	2/64 (3 %)	28/134 (21 %)
Carcinomes alvéolaires et bronchiolaires	M	0/69 (0 %)	3/69 (4 %)	7/135 (5 %)
	F	0/68 (0 %)	0/64 (0 %)	1/134 (1 %)
Adénomes ou carcinomes alvéolaires et bronchiolaires	M	7/69 (10 %)	17/69 (25 %)	31/135 (23 %)
	F	5/68 (7 %)	2/64 (3 %)	29/134 (22 %)

M : mâle, F : femelle

En conclusion, cette étude montre que le naphtalène induit une augmentation de l'incidence des adénomes broncho-alvéolaires chez la souris femelle. Toutefois, bien souvent ce type de tumeur est considéré comme bénin. L'augmentation des carcinomes seuls n'est pas statistiquement significative. Pour avoir des résultats statistiquement significatifs, il est nécessaire de prendre en compte les deux types d'altérations adénomes et carcinomes. Ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs chez le mâle du fait du fort taux de mortalité chez les lots témoins. Dans cette étude, le naphtalène ne se révèle donc pas cancérigène chez les mâles mais chez les femelles. Le naphtalène induit également une inflammation chronique, une métaplasie de l'épithélium olfactif et une hyperplasie de l'épithélium respiratoire nasal ainsi qu'une inflammation chronique des poumons chez les souris des deux sexes.

Une LOAEC de 30 ppm (157 mg.m⁻³) a été établie pour le développement d'adénomes bronchio-alvéolaires chez les souris femelles (NTP, 1992).

Une étude (Adbdo *et al.*, 2001 ; Long *et al.*, 2003 ; NTP, 2000) a été menée chez des rats Fischer mâles et femelles exposés à 0, 10, 30 et 60 ppm de naphtalène (0, 52, 157 et 314 mg.m⁻³), 6 heures par jour, 5 jours par semaines pendant 105 semaines (pureté du naphtalène > 99 %). Cette étude a montré la présence de neuroblastomes de l'épithélium olfactif chez 0/49, 0/49, 4/48 et 3/48 rats mâles et chez 0/49, 2/49, 3/49 et 12/49 rats femelles respectivement exposés à 0, 10, 30 et

NAPHTALÈNE

60 ppm de naphtalène. De plus, des adénomes de l'épithélium respiratoire nasal ont été constatés chez 0/49, 6/49, 8/48 et 15/48 rats mâles et chez 0/49, 0/49, 4/49 et 2/49 rats femelles respectivement exposés à 0, 10, 30 et 60 ppm de naphtalène. Les neuroblastomes surviennent chez les rats mâles pour des expositions à 30 et 60 ppm et chez tous les groupes exposés chez les femelles. Une relation dose effet est observée chez les mâles et les femelles. Un mâle pour chacune des deux concentrations de 30 et 60 ppm présente également des métastases pulmonaires. L'incidence chez les femelles est statistiquement différente par rapport au témoin à la concentration de 60 ppm. Une relation dose-effet de l'incidence des adénomes est observée chez les mâles et les femelles mais seulement chez les mâles les incidences sont augmentées de manière statistiquement significative chez tous les lots exposés. La malignité de ces adénomes peut être discutable.

Tableau 6 : Incidence des lésions cancéreuses chez les rats des deux sexes.

Lésions	Sexe	0 ppm (0 mg.m ⁻³)	10 ppm (52 mg.m ⁻³)	30 ppm (157 mg.m ⁻³)	60 ppm (314 mg.m ⁻³)
Adénomes de l'épithélium respiratoire	M	0/49 (0 %)	6/49 (12 %)	8/48 (17 %)	15/48 (31 %)
	F	0/49 (0 %)	0/49 (0 %)	4/49 (8 %)	2/49 (4 %)
Neuroblastomes de l'épithélium olfactif	M	0/49 (0 %)	0/49 (0 %)	4/48 (0 %)	3/48 (6 %)
	F	0/49 (0 %)	2/49 (4 %)	3/49 (6 %)	12/48 (24 %)

M : mâle, F : femelle

L'analyse microscopique des prélèvements de cette étude a permis d'identifier deux types de lésions cancéreuses, des neuroblastomes et des adénomes de l'épithélium respiratoire (Long *et al.*, 2003). Il s'agit de tumeurs nasales d'un type rare qui surviennent au milieu de nombreuses lésions non cancéreuses de type prolifératives dégénératives, métaplasiques et lésions inflammatoires de l'épithélium olfactif et respiratoire et de la lamina propria de la région olfactive. Presque tous les animaux exposés au naphtalène présentent des lésions non cancéreuses de l'épithélium olfactif et des glandes de Bowman en lien avec les concentrations. L'incidence des lésions non cancéreuses de l'épithélium respiratoire augmente chez tous les animaux exposés par rapport au lot témoin. Ces lésions ont une incidence plus faible que celles de l'épithélium olfactif. De plus, l'incidence des dégénérescences hyalines des épithélia olfactifs et respiratoires et les hyperplasies des cellules caliciformes n'augmentent pas avec l'exposition. Des lésions multiples sont rapportées chez le même animal. Les hyperplasies atypiques de l'épithélium olfactif, les atrophies, l'inflammation

NAPHTALÈNE

chronique et les dégénérescences hyalines et les hyperplasies des glandes de Bowman sont observées chez 80 à 100 % des animaux en fonction des niveaux d'exposition.

Les neuroblastomes de l'épithélium olfactif sont des tumeurs très invasives de formes variables qui se développent dans la région éthmoïdale de la cavité nasale pouvant s'étendre aux épithéliums respiratoires. Il existe 3 types histologiques de neuroblastomes et bien souvent plus d'un type est observé au sein de la même tumeur. Les neuroblastomes et les adénomes rapportés ci-dessus sont considérés comme des effets cancérigènes du naphthalène du fait de la fréquence relativement élevée de l'incidence de ces tumeurs et de l'absence de ces tumeurs aussi bien chez les animaux témoins que chez les témoins historiques du laboratoire. Les cellules basales indifférenciées pourraient être les cellules à l'origine des neuroblastomes olfactifs. Ces cellules ont la capacité de se différencier en cellules de soutien, en cellules sensorielles ou en des cellules du conduit épithélial des glandes de Bowman.

Les hyperplasies atypiques de l'épithélium olfactif sont des lésions non cancéreuses fréquemment observées lors d'exposition par inhalation à des composés irritants. Elles sont en général considérées comme des réponses de type réparation, adaptation ou de protection non spécifiques à des irritations chroniques. Ces hyperplasies des cellules basales olfactives surviennent avec une très haute fréquence chez tous les mâles et les femelles exposés au naphthalène. Ces lésions sont considérées comme inhabituelles car elles n'ont pas été observées au cours des études précédentes. Morphologiquement, ces cellules sont identiques à celles des neuroblastomes. Cette apparence suggère que cette hyperplasie atypique puisse se présenter comme un élément précurseur de la cancérogenèse de l'épithélium olfactif nasal.

Les sites de développement des tumeurs plaident en la faveur de différences de niveau métabolique entre les espèces rat et souris. Les rats seraient donc plus sensibles aux tumeurs de la cavité nasale que les souris.

Les études du NTP, (1992, 2000) ont été réévaluées par un groupe de travail North et al., (2008) et plusieurs critiques ont été formulées : aucune étude de toxicité préalable n'a été menée ce qui fait que les deux études ont été réalisées à des concentrations supérieures aux doses maximales tolérées (MTD) et que l'incidence des inflammations est de 100 % aux deux concentrations (10 et 30 ppm chez la souris et 30 et 60 ppm chez le rat) chez les deux sexes. A ces concentrations, les extrapolations des résultats à l'homme deviennent difficiles. Les données doivent être complétées notamment avec des études à des concentrations plus faibles et des études de toxicité à plus court terme. Des différences de mécanisme d'action semblent exister entre les espèces animales, pouvant expliquer les différences de site de formation des tumeurs (Bogen *et al.*, 2008).

L'analyse des différentes données présentées ci dessus semble indiquer que les effets cancérigènes seraient probablement secondaires à un mécanisme d'inflammation chronique en lien avec un stress oxydatif.

NAPHTALÈNE

Voie cutanée

Deux études ont évalué les effets d'une administration sous-cutanée de naphthalène chez le rats mais les données sont difficilement exploitables compte tenu du faible nombre d'animaux exposés (Knake, 1956 ; Schmähl, 1955). Dans l'une des études, aucune tumeur n'est observée (Schmähl, 1955) et dans la seconde, 5 sarcomes sont rapportés contre un seul dans le lot témoin (Knake, 1956).

Voie intra-péritonéale

Des souris nouveau-nés CD-1, mâles et femelles, ont reçu au premier, au huitième et au quinzième jour après la naissance des doses de 0,25 - 0,50 - 1 µmol de naphthalène par voie intra-péritonéale (La Voie *et al.*, 1988). Au bout de la 52^{ème} semaine, les survivants ont été sacrifiés. Aucune différence dans la survie et dans l'incidence des tumeurs hépatiques n'a été observée entre les souris exposées et les souris témoins.

3.3.2.4 Classification

L'Union Européenne

Catégorie 2 : Substance préoccupante pour l'homme.

CIRC - IARC

Groupe 2B : le naphthalène pourrait être cancérigène pour l'homme (IARC, 2002).

US EPA (IRIS)

Classe C : le naphthalène est un cancérigène possible pour l'homme (US EPA (IRIS), 1998).

Résumé : La seule étude disponible chez l'homme ne permet aucune conclusion. Chez l'animal, des expositions par inhalation au naphthalène induisent le développement d'hémangiosarcomes, d'adénomes de l'épithélium respiratoire nasal et de neuroblastomes de l'épithélium olfactif. On ne peut exclure que les effets cancérigènes soient secondaires à un mécanisme d'inflammation chronique en lien avec un stress oxydatif. Sur la base des effets chez l'animal, le naphthalène est classé en catégorie 2 de l'UE, groupe 2B de l'IARC et classe C de l'US EPA.

NAPHTALÈNE

3.3.3 Caractère génotoxique

3.3.3.1 Études principales

Le naphthalène n'est pas mutagène sur cellules procaryotes (Bos *et al.*, 1988 ; Connor *et al.*, 1985 ; Florin *et al.*, 1980 ; Flowers-Geary *et al.*, 1996 ; Godek *et al.*, 1985 ; Ho et Ho, 1981 ; Kaden *et al.*, 1979 ; Mamber *et al.*, 1983, 1984 ; Mc Cann *et al.*, 1975 ; Mersch-Sundermann *et al.*, 1993 ; Mortelmans *et al.*, 1986 ; Narbonne *et al.*, 1987 ; Purchase *et al.*, 1978 ; Sakai *et al.*, 1985 ; Seixas *et al.*, 1982).

Les résultats des tests de cytogénétiques réalisées *in vitro* sur lignées de cellules de mammifères semblent positifs lors de l'exposition au naphthalène dans un modèle cellulaire, soit disposant d'un système métabolique fonctionnel, soit en présence d'un inducteur métabolique ajouté spécifiquement au milieu de culture (Gollahon *et al.*, 1990 ; NTP, 1992 ; Sasaki *et al.*, 1997 ; Wilson *et al.*, 1995 ; Wilson *et al.*, 1996). Les deux métabolites testés induisant une réponse positive sont les deux naphthoquinones : la 1,2-naphthoquinone et la 1,4-naphthoquinone. Les autres métabolites testés ont donné des résultats négatifs. Les études cytogénétiques (tests du micronoyau), réalisées *in vivo* sur souris, se sont révélées négatives (Harper *et al.*, 1984 ; Sorg *et al.*, 1985) et n'ont pas permis de confirmer les résultats obtenus *in vitro* sur cellules de mammifères. Les autres tests ont été pratiqués sur cellules de mammifères lors d'exposition *in vitro*. Ils correspondent à des tests de transformation cellulaires, de mutations géniques, de synthèse non programmée d'ADN, d'éluion alcaline (ou test des comètes), de fragmentation d'ADN ou de formation d'adduits à l'ADN. La majorité de ces études se sont révélées négatives (Bagchi *et al.*, 2001 ; Barfknecht *et al.*, 1985 ; Freeman *et al.*, 1973 ; Probst *et al.*, 1981 ; Purchase *et al.*, 1978 ; Rundell *et al.*, 1983 ; Saeed *et al.*, 2007 ; Sasaki *et al.*, 1997 ; Sina *et al.*, 1983 ; Tonelli *et al.*, 1979).

Les études réalisées *in vivo* correspondent à des transformations néoplasiques (Tsuda *et al.*, 1980), une synthèse non programmée de l'ADN (RTC, 1999), une éluion alcaline (Kitchin *et al.*, 1992), trois tests de fragmentation de l'ADN (Bagchi *et al.*, 1998 ; Bagchi *et al.*, 2000 ; Bagchi *et al.*, 2002) et un test de mutation somatique et de recombinaison (test SMART) (Delgado-Rodriguez *et al.*, 1995). Certains de ces tests se sont révélés positifs.

L'ensemble des résultats de génotoxicité semble indiquer que le naphthalène n'est pas mutagène aussi bien sur cellules procaryotes que sur cellules eucaryotes. Les rares effets génotoxiques rapportés montrent qu'il s'agirait d'effet cytogénétique induit par les métabolites, essentiellement la 1,2-naphthoquinone et la 1,4-naphthoquinone très probablement par un mécanisme oxydatif. Toutefois, il n'est pas exclu que d'autres mécanismes puissent être impliqués.

Enfin, un symposium sur l'état des connaissances sur le naphthalène conclut que les résultats des différentes études génotoxiques ne montrent pas que les lésions génétiques induites par le naphthalène et ses métabolites puissent conduire aux tumeurs observées chez les rongeurs, dans les études menées par le NTP (Abdo *et al.*, 1992 ; Brusick, 2008 ; Brusik *et al.*, 2008). Une série d'événements, comprenant une toxicité cellulaire au niveau de l'organe cible et l'induction de régénération des cellules, semblerait donc être le mode d'action le plus probable pour le naphthalène.

NAPHTALÈNE

En 2013, l'Anses conclut que l'analyse globale des données relatives au naphtalène ne permet donc pas d'écarter le potentiel génotoxique. Conformément à la méthode de construction de VTR cancérogènes (AFSSET, 2010), le naphtalène est alors considéré comme une substance cancérogène génotoxique, dont le mode d'action repose sur une absence de seuil.

3.3.3.2 Classification par l'Union Européenne

Le naphtalène a été examiné par l'Union Européenne mais n'a pas été classé (JOCE, 2004).

Résumé : Le naphtalène n'est pas classé génotoxique pour l'Union Européenne en l'absence de résultats concordants. Certains organismes le considèrent cependant comme génotoxique dans leur évaluation du risque.

3.3.4 Effets sur la reproduction et le développement

3.3.4.1 Effets sur la reproduction

3.3.4.1.1 Études chez l'homme

A notre connaissance, il n'existe pas de données disponibles.

3.3.4.1.2 Études chez l'animal

Aucune étude n'a spécifiquement recherché des altérations de la fertilité chez l'animal. Toutefois, l'étude de cancérogenèse du NTP, (1992) ne rapporte pas d'altération histopathologique de l'épididyme, de la prostate, des vésicules séminales, des testicules et des ovaires lors d'une exposition par inhalation à 30 ppm (150 mg.m^{-3}), pendant 6 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant 104 semaines.

Enfin, aucune modification du poids des testicules de souris n'a été observée après administration par voie orale de $133 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ de naphtalène pendant 90 jours (Shopp *et al.*, 1984). De même, aucune lésion testiculaire n'a été observée chez des rats traités pendant 13 semaines avec des doses de naphtalène allant jusqu'à $400 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (Battelle, 1980a).

NAPHTALÈNE

3.3.4.2 Effets sur le développement

3.3.4.2.1 Études chez l'homme

Voie orale

Il a été montré qu'après ingestion de naphthalène par la mère pendant la grossesse, les fœtus développaient une anémie hémolytique néonatale. Les doses et la durée de l'exposition des fœtus au naphthalène ne sont pas connues (Anziulewicz *et al.*, 1959 ; Athanasiou *et al.*, 1997 ; Zinkham et Childs, 1957, 1958). Ces études ont mis en évidence que le naphthalène passait la barrière placentaire.

L'étude de Zinkham et Childs, (1958) rapporte également qu'un nouveau-né souffrait d'une anémie hémolytique sévère. Cette pathologie a été également observée chez la mère qui avait ingéré de manière intermittente des « boules » de naphthaline au cours de la grossesse. Cette mère présentait une déficience en glucose 6-phosphate déshydrogénase (G6PD). Les niveaux d'exposition et la durée de l'exposition ne sont pas précisés.

Un cas similaire a été rapporté chez une femme âgée de 26 ans présentant une anémie hémolytique, suite à l'ingestion de boules de naphthaline au cours du troisième trimestre de la grossesse (Anziulewicz *et al.*, 1959). Elle a donné naissance à un enfant de sexe masculin présentant une anémie hémolytique dès le premier jour suivant la naissance. L'appartenance ethnique et le statut en G6PD ne sont pas rapportés, il n'y a pas non plus de précision quantitative relative à l'exposition.

Une étude sur les ictères néonataux en lien avec les expositions domestiques et les produits chimiques a été réalisée au Niger (Familusi et Dawodu, 1985). Il a été montré que les cas d'ictères sévères, nécessitant une transfusion sanguine ou induisant la mort de l'enfant, étaient significativement plus fréquents chez les nouveau-nés des familles ayant des antécédents d'exposition au naphthalène. Cependant, il n'a pas été pris en compte dans cette étude notamment une possible contamination par les aflatoxines qui pourraient biaiser les résultats. Les résultats de cette étude sont donc mentionnés ici uniquement à titre informatif.

3.3.4.2.2 Études chez l'animal

Seul l'impact du naphthalène par voie orale sur le développement a été étudié chez l'animal.

L'exposition de lapines gestantes, du 6^{ème} au 18^{ème} jour de gestation, à des doses de naphthalène pouvant aller jusqu'à 400 mg.kg⁻¹.j⁻¹ n'a aucun effet sur le développement des lapins (adjuvant = méthylcellulose). Aucune anomalie congénitale n'a été observée chez les lapereaux (PRI, 1986). A partir de cette étude, un NOAEL de 400 mg.kg⁻¹.j⁻¹ a été établi pour les effets sur le développement, chez le lapin. De même, l'étude de Navarro *et al.*, (1992) a montré que l'administration, par gavage, de naphthalène allant jusqu'à 120 mg.kg⁻¹, du 6^{ème} au 19^{ème} jour de gestation chez les lapines, n'induisait ni effet néfaste sur le développement des lapereaux ni toxicité maternelle.

NAPHTALÈNE

Chez la rate, l'administration par voie orale, du 6^{ème} au 15^{ème} jour de gestation, de naphthalène à des doses allant jusqu'à 450 mg.kg⁻¹.j⁻¹, n'induit aucun effet tératogène (Navarro *et al.*, 1991 ; NTP, 1991). Par contre, il a été montré que l'administration, par gavage, de 150 et de 450 mg.kg⁻¹.j⁻¹ de naphthalène, chez des rats Sprague-Dawley, du 6^{ème} au 15^{ème} jour de gestation, induisait une diminution du gain de poids chez les mères et une augmentation du nombre de ratons mal formés ou mort-nés. A la dose de 450 mg.kg⁻¹.j⁻¹, le pourcentage de malformations des fœtus est 2,5 fois plus important chez les animaux exposés par rapport aux témoins mais cette différence n'est pas significative (Navarro *et al.*, 1991).

Chez la souris, l'administration de 300 mg.kg⁻¹.j⁻¹ de naphthalène, incorporé dans de l'huile de maïs (gavage), à des femelles gestantes, du 7^{ème} au 14^{ème} jour de gestation, induit une mortalité relativement importante des souriceaux (Plasterer *et al.*, 1985). Cette concentration induit une diminution du poids des mères, ainsi qu'une augmentation de la létalité maternelle. Toutefois, dans cette étude, aucune anomalie congénitale n'a été observée chez les souriceaux, ce qui conduit les auteurs à établir un NOAEL de 300 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour les effets sur le développement chez la souris.

3.3.4.3 Classification par l'Union Européenne

Le naphthalène a été examiné par l'Union Européenne mais n'a pas été classé (JOCE, 2004).

Résumé : Les effets du naphthalène sur la reproduction n'ont pas été étudiés. En l'absence de résultats positifs, le naphthalène n'est pas classé par l'Union Européenne.

3.4 Valeurs toxicologiques de référence (révision 2014)

Une Valeur Toxicologique de Référence (VTR) est un indice qui est établi à partir de la relation entre une dose externe d'exposition à une substance dangereuse et la survenue d'un effet néfaste. Les valeurs toxicologiques de référence proviennent de différents organismes nationaux et internationaux.

Pour accéder à une information actualisée, nous conseillons au lecteur de se reporter directement sur les sites internet des organismes qui les élaborent.

3.4.1 Valeurs toxicologiques de référence pour des effets à seuil

NAPHTALÈNE

Synthèse des Valeurs toxicologiques de référence pour des effets avec seuil

Tableau 7 : VTR pour des effets à seuil

Substances chimiques (n° CAS)	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Source, Année de révision
Naphtalène (91-20-3)	Inhalation (chronique)	250	VTR = 37 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$	Anses, 2013
	Inhalation (chronique)	300	MRL = 3,5 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (7.10 ⁻⁴ ppm)	ATSDR, 2005
	Inhalation (chronique)	3 000	RfC = 3 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$	US EPA (IRIS), 1998o
	Inhalation (chronique)	1 000	REL = 9 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$	OEHHA, 2003
	Orale (aiguë)	90	MRL = 0,6 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$	ATSDR, 2005
	Orale (sub-chronique)	90	MRL = 0,6 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$	ATSDR, 2005
	Orale (chronique)	3 000	RfD = 2.10 ⁻² $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$	US EPA (IRIS), 1998
	Orale (chronique)	100	TDI = 4.10 ⁻² $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$	RIVM, 2001
	Orale (chronique)	3 000	DJA = 2.10 ⁻² $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$	Santé Canada, 2010

Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

Inhalation

Exposition chronique

L'ANSES propose une VTR de 37 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ pour une exposition chronique par inhalation (2013).

Cette valeur est établie à partir de l'étude du NTP, (2000) au cours de laquelle des rats des deux sexes ont été exposés au naphtalène aux concentrations de 0 - 52 - 157 - 314 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$. L'effet critique retenu correspond aux lésions non cancéreuses des épithéliums olfactifs et respiratoires chez les animaux des deux sexes dès 52 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$. En raison de la proportion élevée d'animaux ayant développé ces lésions dès la première concentration testée, la relation dose-réponse ne permet pas

NAPHTALÈNE

de déterminer une BenchMarck Concentration. La concentration critique est donc la LOAEC de 52 mg.m^{-3} .

Un ajustement allométrique est réalisé pour établir une valeur équivalente pour l'homme (Human Equivalent Concentration) :

La LOAEC (HEC) a été déterminée en prenant pour postulat que le naphthalène, induisant des effets extra thoraciques, était un gaz de catégorie 3 selon l'US EPA, (1994). En l'absence de données spécifiques un facteur de 1 a été appliqué par défaut pour le ratio des coefficients de partage air / sang.

$$\text{LOAEC}_{\text{HEC}} = \text{LOAEC}_{\text{rat}} \times (\text{Hb/g})_{\text{rat}} / (\text{Hb/g})_{\text{homme}}$$

Ou (Hb/g) est le coefficient de partition sang/air du naphthalène. Le coefficient de 1 a été appliqué par défaut : $\text{LOAEC}_{\text{HEC}} = 52 \text{ mg.m}^{-3}$

Un ajustement temporel pour une exposition continue a été pratiqué en tenant compte des durées et fréquences d'exposition des animaux au cours de l'étude 6 h/j, 5 j/sem :

$$\text{LOAEC}_{\text{HEC ADJ}} = \text{LOAEC}_{\text{HEC}} \times 5 \text{ j}/7 \text{ j} \times 6 \text{ h}/24 \text{ h} = 9,29 \text{ mg.m}^{-3}$$

Facteur d'incertitude : un facteur 250 a été appliqué. Un facteur 10 pour l'utilisation d'une LOAEC, un facteur 2,5 pour tenir compte de la variabilité toxicodynamique et des incertitudes résiduelles et un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population humaine.

Calcul : $9,29 \text{ mg.m}^{-3} \times 1/250 = 0,037 \text{ mg.m}^{-3}$ soit $37 \text{ }\mu\text{g.m}^{-3}$

Indice de confiance : L'US EPA attribue un indice de confiance moyen dans l'étude clé, faible à moyen dans la base de données et dans la construction de la VTR.

L'ATSDR propose un MRL de $3,5 \text{ }\mu\text{g.m}^{-3}$ (7.10^{-4} ppm) pour une exposition chronique par inhalation (2005).

Cette valeur a été élaborée à partir de 3 études (Adbdo *et al.*, 2001 ; NTP, 1992 et NTP, 2000). L'étude du NTP, (1992) a été menée chez des souris B6C3F1, celle de Adbdo *et al.*, (2001) chez des rats F344 et celle du NTP, (2000) chez les 2 espèces.

Des lésions non néoplasiques nasales et pulmonaires ont été observées chez les souris B6C3F1 des 2 sexes. L'augmentation de l'incidence des lésions néoplasiques a été uniquement constatée chez les souris femelles, au niveau des poumons. Chez les rats, l'augmentation de l'incidence des lésions néoplasiques et non néoplasiques a été observée seulement au niveau nasal.

Une LOAEC de 10 ppm a été proposée pour les 2 espèces et les 2 sexes pour les lésions non néoplasiques de l'épithélium nasal olfactif et de l'épithélium respiratoire. A partir de cette LOAEC, une LOAEC ajustée sur la durée d'exposition de 1,8 ppm a été calculée pour une exposition continue.

$$10 \text{ ppm} \times 6 \text{ h}/24 \text{ h} \times 5 \text{ j}/7 \text{ j} = 1,8 \text{ ppm} (9,4 \text{ mg.m}^{-3})$$

NAPHTALÈNE

Une LOAEC_{HEC} (Human Equivalent Concentration) a ensuite été calculée selon la méthode de l'US EPA en considérant le naphthalène comme un gaz de catégorie 1. Le calcul est le suivant :

$$\text{LOAEC}_{\text{HEC}} = \text{LOAEC}_{\text{ajusté}} \times \text{RGDR}_{\text{ET}} \text{ (regional gaz dose ratio in the extrathoracic (ET) region)}$$

$$\text{RGDR}_{\text{ET}} = [\text{volume minute / surface de l'air extrathoracique}]_{\text{animal}} \div [\text{volume minute / surface de l'air extrathoracique}]_{\text{humain}}$$

Volume minute (L/min) = 13,8 (homme) ; 0,137 (rat) ; 0,0368 (souris).

Surface de l'air extrathoracique (cm²) = 200 (homme) ; 15 (rat) ; 3 (souris)

RGDR_{ET} (rat/homme) = 0,132 et LOAEC_{HEC} = 0,2 ppm

RGDR_{ET} (souris/homme) = 0,178 et LOAEC_{HEC} = 0,3 ppm

En se basant sur le principe de précaution, le LOAEL_{HEC} établi chez le rat a été retenu pour le calcul du MRL.

Facteur d'incertitude : un facteur 300 a été appliqué. Un facteur 10 pour l'utilisation d'une LOAEC, un facteur 3 pour l'extrapolation des données animales à l'homme et un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population humaine.

Calcul : 0,2 ppm x 1/300 = 6,66.10⁻⁴ ppm (arrondi = 7.10⁻⁴ ppm soit 3,5.10⁻³ mg.m⁻³)

L'US EPA (IRIS) propose une RfC de 3 µg.m⁻³ pour une exposition chronique par voie respiratoire (1998).

Cette valeur est établie à partir de l'étude expérimentale du NTP, (1992) réalisée chez la souris B6C3F1 exposées à 0 - 10 -30 ppm (0 - 52 - 157 mg.m⁻³), 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 103 semaines. Une LOAEC de 10 ppm est définie qui correspond à une LOAEC ajustée de 9,3 mg.m⁻³ pour une hyperplasie de l'épithélium respiratoire et une métaplasie de l'épithélium olfactif, l'ajustement a été réalisé sur la durée d'exposition.

Une LOAEC_{HEC} (Human Equivalent Concentration) a ensuite été calculée selon la méthode de l'US EPA en considérant le naphthalène comme un gaz de catégorie 3. En l'absence de données spécifiques un facteur de 1 a été appliqué par défaut. Le calcul est le suivant :

$$\text{LOAEC}_{\text{HEC}} = \text{LOAEC}_{\text{ajusté}} \times \text{RGDR}_{\text{ET}} \text{ (regional gaz dose ratio in the extrathoracic (ET) region)}$$

$$\text{LOAEC}_{\text{ajusté}} = 52 \text{ mg.m}^{-3} \times 6 \text{ h/24 h} \times 5 \text{ j/7 j} = 9,28 \text{ mg.m}^{-3}$$

$$\text{LOAEC (HEC)} = \text{LOAEC}_{\text{ajusté}} \times 1 = 9,28 \text{ mg.m}^{-3} \text{ arrondi à } 9,3 \text{ mg.m}^{-3}$$

Facteur d'incertitude : un facteur de 3 000 est appliqué. Un facteur de 10 pour l'extrapolation de la souris vers l'homme, un facteur de 10 afin de protéger les populations sensibles au naphthalène, un facteur de 10 pour l'extrapolation d'une LOAEC vers une NOAEC et un facteur de 3 pour l'insuffisance des données.

NAPHTALÈNE

Calcul : $9,3 \text{ mg.m}^{-3} \times 1/3\,000 = 0,0031 \text{ mg.m}^{-3}$ (arrondi à $0,003 \text{ mg.m}^{-3}$)

Indice de confiance : L'US EPA accorde un indice de confiance de faible à modéré pour cette valeur.

L'OEHHA propose un REL de $9 \text{ }\mu\text{g.m}^{-3}$ pour une exposition chronique par inhalation (2003)

Cette valeur est issue d'une étude expérimentale au cours de laquelle des souris ont été exposées aux vapeurs de naphthalène durant 104 semaines (6 heures par jour, 5 jours par semaine), à des concentrations de 0, 10 ou 30 ppm NTP, 1992. Une LOAEC de 10 ppm a été déterminée pour des lésions nasales (inflammation chronique, métaplasie de l'épithélium olfactif) et pulmonaire (hyperplasie de l'épithélium respiratoire). Un ajustement sur la durée d'exposition a été pratiqué.

Facteurs d'incertitude : un facteur 10 a été appliqué pour l'utilisation d'une LOAEC, un facteur 10 pour l'extrapolation à l'homme et un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population.

Calcul : $(10 \text{ ppm} \times 6 \text{ h}/24 \text{ h} \times 5 \text{ j}/7 \text{ j}) \times 1/1\,000 = 2.10^{-3} \text{ ppm}$ ($9.10^{-3} \text{ mg.m}^{-3}$)

↪ Valeurs toxicologiques de référence retenues par l'INERIS pour les effets à seuil lors d'une exposition chronique par inhalation

L'ANSES propose de retenir pour une exposition chronique au naphthalène par inhalation la VTR chronique de $37 \text{ }\mu\text{g.m}^{-3}$.

Quatre organismes proposent des VTR, l'Anses (2013), l'US EPA (1998), l'ATSDR (2005) et l'OEHHA (2003). Les valeurs reposent sur la même étude qui a donné lieu à deux publications (NTP, 1992, 2000), le même effet critique et le même LOAEC. L'étude est de qualité recevable. Les quatre organismes proposent un ajustement pour tenir compte de la durée d'exposition de l'étude. L'ANSES, l'US EPA et l'ATSDR calculent un équivalent de concentration pour l'homme. La différence entre ces trois organismes réside dans le choix du facteur d'incertitude pour l'extrapolation des données animales à l'homme l'ATSDR retient un facteur de 3, l'US EPA de 10 et l'ANSES de 2,5. L'US EPA prend un facteur supplémentaire pour tenir compte de l'insuffisance des données. Dans la mesure où l'ANSES propose une valeur récente, celle-ci est retenue.

Voie orale

Exposition aiguë

L'ATSDR propose un MRL de $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition aiguë par voie orale (2005).

Cette valeur a été calculée à partir de l'étude NTP, (1991) dans laquelle des rats Sprague-Dawley femelles ont été exposés au naphthalène, par gavage, du 6^{ème} au 15^{ème} jour de gestation aux doses de 0 - 50 - 150 - 450 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. Un LOAEL de $50 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été établi par les auteurs pour des signes cliniques transitoires (une léthargie et une bradypnée) chez les femelles gestantes.

NAPHTALÈNE

Facteur d'incertitude : un facteur 90 a été appliqué. Un facteur 3 pour l'utilisation d'un LOAEL, un facteur 10 pour l'extrapolation des données animales à l'homme et un facteur 3 pour la variabilité au sein de la population humaine.

Calcul : $50 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/90 = 0,55 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (arrondi = $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$)

↪ **Valeurs toxicologiques de référence retenues par l'INERIS pour les effets à seuil lors d'une exposition aiguë par voie orale**

L'INERIS propose de retenir pour une exposition aiguë au naphthalène par voie orale la VTR aiguë de $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

Cette valeur est basée sur la seule VTR disponible, celle de l'ATSDR (2005). La qualité de l'étude clé est recevable, l'effet critique et la dose critique sont cohérents avec le profil toxicologique, le calcul de VTR est transparent. Cette valeur est retenue.

Exposition sub-chronique

L'ATSDR propose un MRL de $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition sub-chronique par voie orale (2005).

Comme pour l'établissement du MRL pour une exposition aiguë, l'ATSDR a élaboré un MRL pour une exposition subchronique à partir de l'étude du NTP, (1991). Le LOAEL de $50 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été également retenu pour des signes cliniques transitoires chez les femelles gestantes.

Facteur d'incertitude : le même facteur d'incertitude global, que celui utilisé pour calculer le MRL aigu, a été appliqué, soit un facteur de 90. Un facteur 3 pour l'utilisation d'un LOAEL, un facteur 10 pour l'extrapolation des données animales à l'homme et un facteur 3 pour la variabilité au sein de la population humaine.

Calcul : $50 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/90 = 0,55 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (arrondi = $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$)

↪ **Valeurs toxicologiques de référence retenues par l'INERIS pour les effets à seuil lors d'une exposition sub-chronique par voie orale**

L'INERIS propose de retenir pour une exposition sub-chronique au naphthalène par voie orale la VTR sub-chronique de $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$.

Cette valeur est basée sur la seule VTR disponible, celle de l'ATSDR. Il faut cependant noter que cette valeur est basée sur une étude aiguë et sur une population sensible et que le facteur d'incertitude appliqué ne prend pas en compte la courte durée d'exposition. Cette valeur est retenue par défaut.

NAPHTALÈNE

Exposition chronique

L'US EPA (IRIS) propose une RfD de $2.10^{-2} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition chronique par voie orale (1998).

Cette valeur a été calculée à partir d'une étude réalisée chez des rats F344 exposés de façon sub-chronique par voie orale (gavage) aux doses de naphthalène de 0 - 25 - 50 - 100 - 200 - 400 mg.kg^{-1} , 5 jours par semaine pendant 13 semaines (Battelle, 1980a). Un NOAEL de 100 mg.kg^{-1} a été déterminé, il a été ajusté par rapport à la durée de l'exposition (5 j/7 j) à $71,4 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une baisse de 10 % du poids du corps des rats mâles.

Facteur d'incertitude : un facteur d'incertitude de 3 000 a été appliqué. Un facteur de 10 pour l'extrapolation de l'animal vers l'homme, un facteur de 10 afin de protéger la population sensible au naphthalène, un facteur de 10 pour l'extrapolation des données sub-chroniques vers des données chroniques et un facteur 3 pour le manque d'étude chronique pour des expositions voie orale et d'étude de reproduction sur deux générations.

Calcul : $71,4 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/3\ 000 = 0,023 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (arrondi à $0,02 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$)

L'US EPA accorde un indice de confiance faible à cette valeur.

Le RIVM propose un TDI de $4.10^{-2} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition chronique par voie orale (Baars *et al.*, 2001).

Cette valeur a été élaborée pour les hydrocarbures aromatiques comportant de 10 à 16 carbones et qui ne sont pas considérés comme cancérigènes (Baars *et al.*, 2001).

La méthodologie ayant conduit à cette valeur de risque (et aussi à celles correspondant à d'autres fractions du pétrole) est issue des travaux réalisés en 1997 par le TPHCWG (Total Petroleum Hydrocarbons Criteria Working Group) (Edwards, 1997). Elle repose sur une évaluation par groupe de substances en fonction à la fois de la taille de la molécule (nombre de carbone) et de son potentiel cancérigène. Pour le naphthalène, le raisonnement est basé sur les valeurs de l'US EPA mais n'est pas explicite.

Facteurs d'incertitude : un facteur de 1 000 est retenu comprenant un facteur 10 appliqué pour l'utilisation d'une étude sub-chronique, un facteur 10 pour l'extrapolation à l'homme et un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population.

Calcul : $40 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/1\ 000 = 4.10^{-2} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

Santé Canada propose une DJT de $2.10^{-2} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition chronique par voie orale (2010).

Cette valeur reprend en tout point la RfD de l'US EPA (IRIS), 1998.

NAPHTALÈNE

↩ Valeurs toxicologiques de référence retenues par l'INERIS pour les effets à seuil lors d'une exposition chronique par voie orale

L'INERIS propose de retenir pour une exposition chronique au naphthalène par voie orale la VTR chronique de $0,02 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$.

Deux organismes proposent des valeurs, l'US EPA et le RIVM. Celle de l'US EPA est basée sur une étude de bonne qualité mais pour une durée d'exposition sub-chronique. De plus, le manque de données a contraint l'US EPA à prendre un facteur d'incertitude total de 3 000. Celle développée par le RIVM repose sur une démarche générique pour les hydrocarbures aromatiques comportant de 10 à 16 carbone et qui sont considérés comme cancérigènes ; cette démarche n'est donc pas spécifique au naphthalène car elle ne tient pas compte de la forme de la molécule et des groupements associés. Les valeurs déterminées par les deux organismes s'avèrent très proches. En l'absence de données complémentaires, l'INERIS propose de retenir la valeur de l'US EPA qui est plus spécifique. Ce choix est conforté par la valeur du RIVM. Enfin, cette valeur est la plus pénalisante.

3.4.2 Valeurs toxicologiques de référence pour des effets sans seuil

Synthèse des Valeurs toxicologiques de référence pour des effets avec seuil

Tableau 8 : VTR pour des effets sans seuil

Substances chimiques (n° CAS)	Voie d'exposition	Valeur de référence	Source, Année de révision
Naphtalène (91-20-3)	Inhalation	$\text{ERU}_i = 5,6.10^{-6} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$	Anses, 2013
	Inhalation	$\text{ERU}_i = 3,4.10^{-5} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$	OEHHA, 2011
	Orale	$\text{ERU}_o = 1,2.10^{-1} (\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$	OEHHA, 2011

Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

Au niveau international, le caractère génotoxique ou non du naphthalène ne fait pas consensus, en conséquence des VTR sans seuil sont maintenues.

Inhalation

L'ANSES propose un ERU_i de $5,6.10^{-6} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$ pour une exposition chronique par inhalation au naphthalène (Anses, 2013).

NAPHTALÈNE

Cette valeur est établie à partir de l'étude de cancérogenèse chez le rat et la souris (NTP, 1992, 2000). L'effet critique retenu est l'augmentation de l'incidence des neuroblastomes de l'épithélium olfactif chez le rat femelle. Même si cette tumeur est rare à l'âge adulte chez l'homme, le mécanisme a été jugé transposable du fait de l'implication des cytochromes dans le métabolisme du naphthalène et de la gravité et le faible pronostic lié au développement de ce type de tumeur.

Une BenchMark Concentration (BMC) a été calculée à partir des résultats de l'étude de 2000 chez le rat pour l'effet critique « augmentation de l'incidence des neuroblastomes de l'épithélium olfactif » par modélisation des données au moyen de logiciel Proast18.2.

Tableau 9 : Incidence des neuroblastomes de l'épithélium olfactif chez le rat (NTP, 1992, 2000)

Sexe	0 mg.m ⁻³	52 mg.m ⁻³	157 mg.m ⁻³	314 mg.m ⁻³
Mâles	0/49	0/49	4/48	3/48
	0 %	0 %	0 %	6 %
Femelles	0/49	20/49	3/49	12/48
	0 %	4 %	6 %	24 %

Le modèle retenu est celui qui s'ajuste le mieux aux données expérimentales par la méthode du maximum de vraisemblances (Log Likelihood). Le modèle log-logist est retenu pour l'estimation de la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 90% de l'effet critique retenu : neuroblastomes de l'épithélium olfactif chez le rat femelle, et pour une concentration correspondant à une augmentation de 10% de la réponse par rapport au groupe non exposé (le seuil de 10% est généralement retenu dans les études de cancérogenèse). Il a été retenu la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 90% de la BMC, construite pour les neuroblastomes chez les femelles et pour un niveau d'effet correspondant à 10 % du niveau d'effet observé chez les témoins et calculé à partir du modèle Weibull.

$$BMC_{01\%} = 155 \text{ mg.m}^{-3} \text{ et } BMC_{10\%L_{90\%}} = 99,6 \text{ mg.m}^{-3}$$

Comme pour les effets à seuil, un ajustement allométrique a été considéré et en l'absence de données spécifiques, la valeur par défaut de 1 a été appliquée.

Un ajustement pour une exposition continue a également été réalisé en tenant compte de la durée et de la fréquence d'exposition dans l'étude source : 6 h/24 h et 5 j/7 j/.

$$BMC_{10\%L_{90\%} \text{ HEC ADJ}} = 99,6 \text{ mg.m}^{-3} \times 5j/7j \times 6h/24h = 17,8 \text{ mg.m}^{-3}$$

L'excès de risque unitaire est ensuite obtenu par extrapolation linéaire à partir de cette $BMC_{10\%L_{90\%} \text{ HEC ADJ}}$: $ERU = (0,1)^{1/BMC_{10\%L_{90\%} \text{ HEC ADJ}}} = 0,0056(\text{mg.m}^{-3})^{-1} = 5,6.10^{-3} (\text{mg.m}^{-3})^{-1}$ ce qui correspond à une concentration de $0,18 \mu\text{g.m}^{-3}$ pour un risque de 10^{-6} et une concentration de $1,8 \mu\text{g.m}^{-3}$ pour un risque de 10^{-5} .

NAPHTALÈNE

L'OEHHA propose un ERU_o de $1,2 \cdot 10^{-1} \text{ (mg.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1})^{-1}$ et un ERU_i de $3,4 \cdot 10^{-5} \text{ (}\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$ pour une exposition chronique par voie orale et par inhalation (2011)

Ces valeurs ont été élaborées à partir des études du NTP, (1992, 2000), principalement à partir des données obtenues chez les souris femelles (NTP, 1992) et chez les rats mâles et femelles (NTP, 2000).

L'étude du NTP, (1992) a montré, entre autres, une augmentation de l'incidence des adénomes et des carcinomes broncho-alvéolaires chez les souris B6C3F1 femelles. L'étude du NTP, (2000) a mis en évidence une augmentation de l'incidence des neuroblastomes de l'épithélium nasal olfactif chez les rats F344 mâles et femelles ainsi qu'une augmentation de l'incidence des adénomes de l'épithélium respiratoire chez les rats mâles. Sur la base de ces résultats, l'OEHHA a calculé un ERU_o et un ERU_i. Comme le montre le tableau ci dessous, un potentiel cancérigène, exprimé en $(\text{mg.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1})^{-1}$ a d'abord été calculé pour chaque espèce et sexe étudié ainsi que pour chaque type de tumeurs observées, à l'aide d'un modèle linéaire multi étapes (Armitage et Doll, 1954).

Tableau 10 : Utilisation des résultats du NTP (1992, 2000) pour le calcul de l'ERU_i (OEHHA, 2011)

Espèce et sexe	Type de tumeur	q _{animal} ($\text{mg.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$) ⁻¹	q _{humain} ($\text{mg.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$) ⁻¹	ERU _i (homme) (mg.m^{-3}) ⁻¹
Souris femelles	Adénomes et carcinomes bronchio-alvéolaires	0,004382	0,059	0,017
Rats mâles	Adénome de l'épithélium respiratoire nasal (1)	0,01919	0,10	0,030
	Neuroblastomes de l'épithélium olfactif (2)	0,004651	0,025	0,0072
	(1) et (2)	0,02219	0,12	0,034
Rats femelles	Neuroblastomes de l'épithélium nasal olfactif	0,007636	0,049	0,014

Une extrapolation des données animales vers l'homme a ensuite été réalisée pour déterminer le potentiel cancérigène pour l'homme suivant l'équation suivante (Anderson, 1983).

$$q_{\text{animal}} = q_{\text{humain}} \times [\text{PC}_h / \text{PC}_a]^{1/3}$$

q_{animal} : potentiel cancérigène chez l'animal

q_{humain} : potentiel cancérigène chez l'homme

PC_a : poids corporel chez l'animal

PC_h : poids corporel chez l'homme

NAPHTALÈNE

L'excès de risque, exprimé en $(\text{mg}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$, a été ensuite calculé en prenant en compte le taux respiratoire chez l'homme, chez la souris et chez le rat, ainsi que le poids corporel chez l'homme et les animaux.

Taux respiratoire = $20 \text{ m}^3\cdot\text{j}^{-1}$ (homme), $0,038 \text{ m}^3\cdot\text{j}^{-1}$ (souris femelle), $0,262 \text{ m}^3\cdot\text{j}^{-1}$ (rat mâle), $0,182 \text{ m}^3\cdot\text{j}^{-1}$ (rat femelle)

Poids corporel : 70 kg (homme), 0,029 kg (souris femelle), 0,445 kg (rat mâle), 0,258 kg (rat femelle)

Les mêmes calculs ont été réalisés par la méthode de benchmark dose (BMD), conseillée dans le rapport de l'US EPA pour les cancérogènes (US EPA, 2003). Les résultats obtenus sont identiques à ceux présentés dans le tableau ci-dessus.

Le NTP considère que l'augmentation de l'incidence des adénomes de l'épithélium respiratoire nasal et des neuroblastomes de l'épithélium nasal olfactif, qui sont des tumeurs rares, montre clairement l'activité cancérigène du naphthalène.

Les ERU par voie orale et par inhalation, proposés par l'OEHHA, sont ceux qui ont été établis chez les rats mâles pour l'augmentation de l'incidence, à la fois, des adénomes de l'épithélium nasal respiratoire et des neuroblastomes de l'épithélium nasal olfactif.

Un ERU_i de $3,4\cdot 10^{-5} (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$ a donc été calculé ce qui correspond à des concentrations de $0,29 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ pour un risque de 10^{-5} et à des concentrations de $2,9 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ pour un risque de 10^{-6} .

Un ERU_o de $1,2\cdot 10^{-1} (\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1})^{-1}$ a également été calculé ce qui correspond à des concentrations de $0,83\cdot 10^{-5} \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ pour un risque de 10^{-5} et à des concentrations de $8,3\cdot 10^{-5} \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ pour un risque de 10^{-6} .

↩ Valeurs toxicologiques de référence retenues par l'INERIS pour les effets sans seuil lors d'une exposition chronique par inhalation

L'ANSES propose de retenir pour une exposition chronique au naphthalène par inhalation la VTR chronique de $5,6\cdot 10^{-6} (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$.

Deux organismes proposent des valeurs l'OEHHA (2011) et l'ANSES (2013). Les deux organismes retiennent la même étude de cancérogenèse (NTP, 2000) et les mêmes effets critiques. Le calcul des ERU correspond à une modélisation des données, le calcul d'une Benchmark concentration puis l'extrapolation aux faibles concentrations. La démarche générale est similaire même si des différences peuvent exister. Dans la mesure où il existe une valeur de l'Anses celle-ci sera préférée.

NAPHTALÈNE

↪ Valeurs toxicologiques de référence retenues par l'INERIS pour les effets sans seuil lors d'une exposition chronique par voie orale

L'INERIS propose de retenir la valeur de $1,2 \cdot 10^{-1} \text{ (mg.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1})^{-1}$ pour une exposition chronique par voie orale au naphthalène

Cette valeur est basée sur la seule VTR disponible, celle de l'OEHHA (2011). Elle a été construite par extrapolation voie à voie à partir de l'ERU_i de l'OEHHA pour une exposition chronique par inhalation. Cette valeur n'a pas été retenue comme VTR du fait de l'existence d'une VTR développée par l'ANSES. Toutefois, il a été noté que les deux valeurs étaient assez proches. Dans ces conditions, la valeur de l'OEHHA sera retenue par défaut.

3.4.3 Synthèse des valeurs toxicologiques de référence retenues par l'INERIS

Tableau 11 : VTR retenues par l'INERIS

Type d'effet	Substances chimiques (CAS)	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Source , Année de révision	Date de choix
Effets à seuil	Naphthalène (91-20-3)	Inhalation (chronique)	250	VTR = 37 $\mu\text{g.m}^{-3}$	Anses, 2013 ; INERIS, 1999	ANSES 2013
Effets à seuil		Orale (aiguë)	90	MRL = 0,6 $\text{mg.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$	ATSDR, 2005	INERIS, 2014
Effets à seuil		Orale (sub-chronique)	90	MRL = 0,6 $\text{mg.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$	ATSDR, 2005	INERIS, 2014
Effets à seuil		Orale (chronique)	3 000	RfD = $2 \cdot 10^{-2}$ $\text{mg.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$	US EPA (IRIS), 1998	INERIS, 2014
Effets sans seuil		Inhalation (chronique)	-	ERU _i = $5,6 \cdot 10^{-6}$ $(\mu\text{g/m}^{-3})^{-1}$	Anses, 2013	ANSES, 2013
Effets sans seuil		Orale (chronique)	-	ERU _o = 1,2 $10^{-1} \text{ (mg.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1})^{-1}$	OEHHA, 2011	INERIS, 2014

Informations relatives à l'utilisation des VTR

Pas de recommandation spécifique.

NAPHTALÈNE

4. DONNÉES ÉCOTOXICOLOGIQUES

L'objectif de ce document est d'estimer les effets à long terme sur la faune et la flore, les résultats nécessaires à cette évaluation sont présentés. Lorsqu'un nombre suffisant de résultats d'écotoxicité chronique est disponible, les résultats d'écotoxicité aiguë ne sont pas fournis. Lorsque l'écotoxicité chronique n'est pas suffisamment connue, les résultats d'écotoxicité aiguë sont présentés et peuvent servir de base pour l'extrapolation des effets à long terme.

L'ensemble des informations et des données de ce chapitre provient de diverses revues bibliographiques publiées dans le dossier EQS ou « Norme de qualité environnementale » (NQE) pour le naphthalène publié dans le cadre du second cycle de révision des NQE dans le contexte de la Directive Cadre sur l'Eau (E.C., 2011). Les références bibliographiques aux auteurs sont citées pour permettre un accès direct à l'information scientifique mais n'ont pas fait systématiquement l'objet d'un nouvel examen critique par les rédacteurs de la fiche.

Les références bibliographiques ayant été évaluées sont indicées d'une valeur en fonction de leur recevabilité selon les critères définis ci-dessous :

- Recevabilité 1 : le résultat peut être utilisé pour le calcul de la PNEC vis-à-vis des organismes aquatiques sans restriction,
- Recevabilité 2 : le résultat peut être utilisé pour le calcul de la PNEC vis-à-vis des organismes aquatiques mais dans une seconde étape. Généralement ces résultats proviennent de protocoles comportant des dérives par rapport aux normes des essais (durée d'exposition, composition des milieux, températures d'exposition ...),
- Recevabilité 3 : Le résultat ne peut pas être utilisé pour le calcul de la PNEC. Il peut être utilisé pour conforter des résultats. Ces résultats proviennent d'essais pour lesquels l'organisme testé n'est pas un organisme dulçaquicole, ou que le protocole n'est pas disponible, ou que le protocole comporte des modifications majeures par rapports aux normes en vigueur (durée d'exposition trop courtes ...),
- Non classés : Le résultat provient d'une citation dans un article.

4.1 Organismes aquatiques

4.1.1 Paramètres d'écotoxicité aiguë

Un nombre suffisant de résultats d'écotoxicité chronique étant disponible, les résultats d'écotoxicité aiguë ne sont pas fournis. Ils sont toutefois consultables dans le document (E.C., 2011).

NAPHTALÈNE

4.1.2 Paramètres d'écotoxicité chronique

L'ensemble des informations et des données de ce chapitre provient du document (E.C., 2011).

	Espèce	D/M	Critère d'effet	Valeur (mg.L ⁻¹)	Référence
Algues	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	D	NOEC (72 h)	> 4 270	Bisson <i>et al.</i> , 2000
	<i>Scenedesmus vacuolatus</i>	D	NOEC (24 h)	1,2	Walter <i>et al.</i> , 2002
Macrophytes	<i>Lemna gibba</i>	D	NOEC (8 j)	32	Ren <i>et al.</i> , 1994
	<i>Champia parvula</i>	M	EC10 (14 j)	0,47 (tetrasporophytes) 0,85 (female)	Thursby <i>et al.</i> , 1985
Tuniciers - Ascidies	<i>Ciona intestinalis</i>	M	EC10 (20h)	0,61 (larves, obscurité) 3,025 (larves, lumière)	Bellas <i>et al.</i> , 2008
Mollusques	<i>Mytilus edulis</i>	M	EC10 (48 h)	4,037 (oeufs, obscurité) 8,241 (oeufs, lumière)	Bellas <i>et al.</i> , 2008
Crustacés	<i>Cancer magister</i>	M	NOEC (40 j)	0,021 (Alaska larvae) 0,17 (Oregon larvae)	Caldwell <i>et al.</i> , 1977
	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	D	EC10 (7 j)	0,514	Bisson <i>et al.</i> , 2000
	<i>Eurytemora affinis</i>	M	NOEC (10 j)	< 0,014 (1)	Ott <i>et al.</i> , 1978
	<i>Daphnia magna</i>	D	NOEC (28 j)	3	Parkhurst, 1982
	<i>Hyalella azteca</i>	D	NOEC (10 j)	1,161	Lee <i>et al.</i> , 2002
Echinodermes	<i>Paracartia tonsa</i>	M	NOEC (48h)	1,3 - 6,4 (oeufs)	Calbet <i>et al.</i> , 2007
	<i>Paracentrotus lividus</i>	M	NOEC (48h)	0,649 (larves, obscurité) 0,741 (larves, lumière)	Bellas <i>et al.</i> , 2008
	<i>Psammechinus miliaris</i>	D	NOEC (48 h)	0,355 (larves)	AquaSense, 2005
	<i>Strongylocentrus droebachiensis</i>	M	LC10-ELS (96h)	0,94	Falk-Petersen <i>et al.</i> , 1982
LC10-ELS (96h)			0,58	Saethre <i>et al.</i> , 1984	
Insectes	<i>Tanytarsus dissimilis</i> (sédiment)	D	NOEC (life-cycle)	< 0,5 *	Darville et Wilhm, 1984

NAPHTALÈNE

Poissons	<i>Danio rerio</i>	D	NOEC (96 h)	$\geq 0,388$	Petersen et Kristensen, 1998
	<i>Gadus morhua</i>	M	LC10-ELS (96h)	1	Falk-Petersen <i>et al.</i> , 1982
			LC10-ELS (96h)	$>0,7$	Saethre <i>et al.</i> , 1984
	<i>Micropterus salmoides</i>	D	LC10 (7 j)	0,037	Black <i>et al.</i> , 1983a
	<i>Oncorhynchus gorbuscha</i>	M	NOEC (40 j)	0,12	Moles et Rice, 1983
	<i>Oncorhynchus kisutch</i>	D	NOEC (40 j)	0,37	Moles <i>et al.</i> , 1981
	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	D	LC10 (27 j)	0,02	Black <i>et al.</i> , 1983a
	<i>Pimephales promelas</i>	D	NOEC (30 j)	0,45	DeGraeve <i>et al.</i> , 1982

(1) une seule concentration d'exposition testée

D : organisme d'eau douce ; M : organisme marin

* Dans cette étude sur le cycle de vie entier de l'insecte *Tanytarsus dissimilis*, les auteurs concluent qu'aucun effet n'est observé en-deçà de $0,5 \text{ mg.L}^{-1}$, mais des informations manquantes sont relevées par l'INERIS (détails concernant la courbe dose-réponse, données manquantes pour un test témoin et un test avec individus traités). Le test ne peut donc être considéré comme valide à des fins d'évaluation des risques et utilisé pour la détermination de la PNEC.

4.2 Organismes terrestres

4.2.1 Paramètres d'écotoxicité aiguë

Aucun résultat valide avec des organismes terrestres n'est disponible.

4.2.2 Paramètres d'écotoxicité chronique

Aucun résultat valide avec des organismes terrestres n'est disponible.

NAPHTALÈNE

5. VALEURS SANITAIRES ET ENVIRONNEMENTALES

5.1 Classification

Europe : Règlement (CE) N° 1272/2008 du parlement européen et du conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006.

Nom substance (n° CAS : 91-20-3)

Classification :

- code(s) des classes et catégories de danger : Carc 2 ; H351 - Acute Tox 4 ; H302 - Aquatic acute 1 ; H400 - Aquatic chronic 1 ; H410

5.2 Valeurs utilisées en milieu de travail (Mise à jour 2014)

France : Notes documentaires INRS ED 984 (2008) "Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France", ND 2245-202-06 "Indices biologiques d'exposition" et base de données BIOTOX (INRS).

- Air : VME : 50 mg.m⁻³ (10 ppm)
- Indices biologiques d'exposition :

Il n'existe pas d'IBE spécifiques au naphthalène mais plusieurs sont rapportées pour les hydrocarbures aromatiques polycycliques

	1-Hydroxypyrrène urinaire	1-Naphtol urinaire	2-Naphtol urinaire
Valeur de référence dans la population générale	<p>< 0,72 µg.L⁻¹ (0,51 µg.g⁻¹ de créatinine) 95^{ème} percentile</p> <p>< 0,8 µg.L⁻¹ 95^{ème} percentile</p> <p>Non Fumeurs :</p> <p>< 0,15 µmol.mol⁻¹ de créatinine soit 280 ng.g⁻¹ de créatinine (valeur maximale) (< 0,1 µmol.mol⁻¹ de créatinine soit 190 ng.g⁻¹ de créatinine - 90^{ème} percentile)</p> <p>Fumeurs : < 0,53 µmol.mol⁻¹ de créatinine soit 1022 ng.g⁻¹ de créatinine (< 0,3 µmol.mol⁻¹ de créatinine soit 570 ng.g⁻¹ de créatinine - 90^{ème} percentile)</p>	<p>< 33 µg.L⁻¹ ou 28 µg.g de créat., 95^{ème} percentile</p>	<p>Non-fumeurs :</p> <p>< 7 µg.L⁻¹, 95^{ème} percentile</p> <p>Fumeurs : < 30 µg.L⁻¹, 95^{ème} percentile</p>

NAPHTALÈNE

Valeur guide française	ND	ND	ND
Valeur allemande (BAT)	ND	ND	ND
Valeur américaine de l'ACGIH (BEI)	en fin de poste et fin de semaine de travail (avec hydrolyse) : valeur non définie.	ND	ND
Autres valeurs	Finlande : 1-Hydroxypyrene urinaire = 2,6 µg.L ⁻¹ en fin de poste, fin de semaine		ND

ND : non déterminé

5.3 Valeurs utilisées pour la population générale

5.3.1 Qualité des eaux de consommation

France : Décret n° 2001 - 1220 du 20 décembre 2001 relatif aux eaux destinées à la consommation humaine à l'exclusion des eaux minérales naturelles.

Non concerné.

UE : Directive 98/83/CE du Conseil du 3 novembre 1998 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine (CE, 1998).

Non concerné.

OMS : Directives de qualité pour l'eau de boisson (OMS, 2011)

Valeur guide 0,7 µg.L⁻¹ est proposée pour les hydrocarbures aromatiques polycycliques pour un excès de risque de 10⁻⁵

5.3.2 Qualité de l'air

France :

- Décret n° 2002-213 du 15 février 2002 relatif à la surveillance de la qualité de l'air et de ses effets sur la santé et sur l'environnement, aux objectifs de qualité de l'air, aux seuils d'alerte et aux valeurs limites.

Non concerné.

- Décret n° 2003-1085 du 12 novembre 2003 relatif à la surveillance de la qualité de l'air et de ses effets sur la santé et sur l'environnement, aux objectifs de qualité de l'air, aux seuils d'alerte et aux valeurs limites.

Non concerné.

NAPHTALÈNE

Air intérieur :

- Proposition de Valeurs guide air intérieur : $10 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ pour des effets chroniques non cancérogènes pour une durée d'exposition supérieure à 1 an (AFSSET, 2009).
- Recommandations du Haut conseil en Santé Publique :
 - Valeur repère de $10 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ de qualité d'air intérieur, immédiatement applicable et visant à protéger des effets à long terme de l'exposition au naphthalène, notamment des irritations nasales (HCSP, 2012)
 - Valeur d'action rapide de $50 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$, qui doit amener à la mise en œuvre d'actions correctives visant à abaisser la concentration dans les bâtiments à moins de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ dans un délai de moins de trois mois (HCSP, 2012).

UE :

- Directive 2008/50/CE du parlement européen et du conseil du 21 mai 2008 concernant la qualité de l'air ambiant et un air pur pour l'Europe (CE, 2008).

Non concerné.
- Directive 2004/107/CE du Conseil du 15 décembre 2004 concernant l'arsenic, le mercure, le nickel et les hydrocarbures aromatiques dans l'air ambiant (CE, 2004).

Non concerné.

OMS : Directives de qualité pour l'air (OMS, 2000)

L'OMS a établi un Excès de Risque Unitaire par inhalation (ERU_i) pour un mélange de HAPs. Cet ERU_i correspond à la probabilité de développer un cancer du poumon après une exposition vie entière à un mélange de HAPs. Les effets induits sont attribués au seul benzo[a]pyrène retenu alors comme indicateur. L' ERU_i établi par l'OMS est de $8,7 \cdot 10^{-2}$ par μg de benzo[a]pyrène par m^3 .

5.3.3 Valeurs moyennes dans les milieux biologiques

Aucune valeur de référence dans les milieux biologiques n'est disponible pour le naphthalène.

NAPHTALÈNE

5.4 Concentrations sans effet prévisible pour l'environnement (PNEC). Propositions de l'INERIS

5.4.1 Compartiment aquatique

Des essais long terme sont disponibles pour les trois niveaux trophiques. Par conséquent, un facteur d'extrapolation de 10, proposé par Commission Européenne (E.C., 2011), peut être appliqué à la plus faible des NOEC (= 0,02 mg/L).

D'où :

$$PNEC_{EAU} = 20 \mu\text{g.L}^{-1}.$$

5.4.2 Compartiment sédimentaire

Il n'existe pas de données valides sur organismes benthiques. Cependant, il est tout de même possible d'estimer une PNEC pour les organismes benthiques en utilisant la méthode du coefficient de partage à partir de la $PNEC_{EAU}$.

$$PNEC_{SED} = (K_{SED-EAU} / RHO_{SED}) \times PNEC_{EAU} \times 1\,000$$

RHO_{SED} : densité des sédiments (humides) (valeur par défaut : 1 300 kg.m⁻³)

$K_{SED-EAU}$: coefficient de partage entre les sédiments et l'eau (32,1 m³.m⁻³)

D'où :

$$PNEC_{SED} = 296,3 \mu\text{g.kg}^{-1} \text{ sédiment humide} = 770,4 \mu\text{g.kg}^{-1} \text{ sédiment sec}$$

Note : la Commission Européenne (2001) obtient une $PNEC_{SED}$ égale à 67,2 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ de sédiment humide. Cet écart est dû à une $PNEC_{EAU}$ différente et à une différence dans l'application de la méthode du coefficient de partage : dans l'évaluation des risques européenne, on utilise le coefficient de partage entre les matières en suspension et l'eau ; par contre, dans ce document on utilise le coefficient de partage entre l'eau et les sédiments dans leur totalité.

5.4.3 Compartiment sol

Aucun résultat valide sur organismes terrestres. Il est cependant possible d'estimer une PNEC pour les organismes du sol en utilisant la méthode du coefficient de partage à partir de la $PNEC_{EAU}$.

$$PNEC_{SOL} = (K_{SOL-EAU} / RHO_{SOL}) \times PNEC_{EAU} \times 1\,000$$

RHO_{SOL} : densité du sol (humide) (valeur par défaut : 1 700 kg.m⁻³)

$K_{SOL-EAU}$: coefficient de partage sol eau (37,7 m³.m⁻³)

NAPHTALÈNE

D'où :

$$PNEC_{SOL} = 266,1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1} \text{ sol humide} = 300,7 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1} \text{ sol sec}$$

Note : la Commission Européenne (2001) obtient une $PNEC_{SOL}$ égale à $53,3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ de sédiment humide. Cet écart est dû à une $PNEC_{EAU}$ différente.

6. MÉTHODES DE DÉTECTION ET DE QUANTIFICATION DANS L'ENVIRONNEMENT

6.1 Famille de substances

Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP)

6.2 Principes généraux

6.2.1 Eau

6.2.1.1 Prélèvement

Au moment du prélèvement, rincer le flacon trois fois avec l'eau à analyser et prélever au moins deux échantillons jusqu'au débordement en veillant à minimiser les turbulences lors du remplissage. Utiliser des flacons en verre avec couvercle en PTFE.

Toutes les eaux étant susceptibles de se modifier plus ou moins rapidement par suite de réactions physiques, chimiques ou biologiques, il convient de prendre des précautions en termes de transport et de conservation de l'échantillon.

Pendant le transport, une température de réfrigération de $(5 \pm 3) ^\circ\text{C}$ s'est avérée adéquate. Les récipients contenant les échantillons doivent être protégés et bouchés pour éviter toute détérioration.

Si les échantillons sont chlorés, pour chaque 1000 ml d'échantillon, ajouter 80 mg de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ dans le récipient ou après le prélèvement.

Au laboratoire, les échantillons doivent être réfrigérés à $(3 \pm 2) ^\circ\text{C}$. Le temps de stockage recommandé est de 4 jours pour le naphthalène.

NAPHTALÈNE

6.2.1.2 Extraction

L'échantillon d'eau est extrait par un solvant organique de type apolaire à peu polaire (hexane, cyclohexane, dichlorométhane,...) en ampoule à décanter (en général, 3 extractions liquide-liquide successives).

6.2.1.3 Dosage

Quelle que soit la matrice, le dosage se fait dans un premier temps par séparation des composés par un système de chromatographie en phase gazeuse et dans un deuxième temps par détection avec un détecteur FID ou MS ou spécifique PID. Le dosage peut également se faire en chromatographie liquide avec un détecteur à fluorescence. Pour chaque système de chromatographie, différentes colonnes peuvent être utilisées en fonction de la matrice présente.

6.2.2 Air

6.2.2.1 Prélèvement

Dans le domaine de l'émission de sources fixes :

- les particules sont recueillies sur un filtre, et la phase gazeuse dans une fiole à condensat et sur l'unité d'adsorption liquide ou solide.
- L'échantillon est prélevé de façon isocinétique. La phase particulaire est recueillie sur un filtre et la phase gazeuse est recueillie par condensation ou adsorption.

Dans le domaine de l'air ambiant :

Un échantillon d'air est directement prélevé en propulsant l'air à travers un filtre à particules fines (filtres en verre ou en quartz revêtus ou imprégnés de polytrétrafluoroéthylène) puis à travers un piège à vapeur contenant de la mousse de polyuréthane.

6.2.2.2 Extraction

Les filtres de verre ou de quartz sont extraits au dichlorométhane au soxlhet pendant 8 heures à raison de 15 minutes par cycle.

Les mousses PUF sont extraites au soxlhet au dichlorométhane pendant 18 heures à raison de 3 cycles par heure.

Les résines XAD2 sont extraites au soxlhet au dichlorométhane pendant 18 heures à raison de 3 cycles par heure.

NAPHTALÈNE

6.2.2.3 Dosage

Quelle que soit la matrice, le dosage se fait dans un premier temps par séparation des composés par un système de chromatographie en phase gazeuse et dans un deuxième temps par détection avec un détecteur FID ou MS ou spécifique PID. Le dosage peut également se faire en chromatographie liquide avec un détecteur à fluorescence. Pour chaque système de chromatographie, différentes colonnes peuvent être utilisées en fonction de la matrice présente.

6.2.3 Sols

6.2.3.1 Prélèvement

Il est conseillé d'éviter au maximum tout remaniement des échantillons. Il est impossible d'obtenir des échantillons composites sans pertes sévères en produits volatils. Les échantillons de sols doivent être transportés et conservés en bocaux hermétiques en verre, à l'obscurité et au froid à (4 ± 2) °C. L'analyse de l'échantillon doit se faire dans les plus brefs délais (48 h max.). La conservation maximale de l'échantillon est de 4 jours.

6.2.3.2 Extraction

Trois types d'extraction sont possibles :

- Le sol est extrait par du méthanol, une partie de l'extrait méthanolique est placée dans un récipient de purge rempli d'eau. Les composés sont entraînés par de l'azote ou de l'hélium et sont adsorbés par un agent adsorbant approprié. Les composés sont désorbés thermiquement puis dirigés vers l'appareil de chromatographie en phase gazeuse par le gaz vecteur.
- Le sol est extrait par de l'acétone, puis de l'éther de pétrole est ajouté. L'extrait est lavé à l'eau puis la phase organique est séché avec du sulfate de sodium anhydre. Une phase de purification peut être réalisée sur phase alumine. L'éther de pétrole peut être remplacé ensuite par de l'acétonitrile.
- Un sol fortement chargé en naphthalène peut être extrait par du toluène dans un extracteur type soxhlet.

6.2.3.3 Dosage

Quelle que soit la matrice, le dosage est réalisé dans un premier temps par séparation des composés par un système de chromatographie et dans un deuxième temps détection avec un détecteur :

NAPHTALÈNE

- en phase gazeuse avec détecteur universel (FID ou MS) ou spécifique (PID),
- en phase liquide avec un détecteur à fluorescence.

Pour chaque système de chromatographie, différents types de colonnes peuvent être utilisés en fonction de la matrice présente.

6.2.4 Autres compartiments

De nombreuses méthodes sont disponibles pour les matrices eau, air. Les recherches n'ont donc pas été menées dans d'autres compartiments.

6.3 Principales méthodes

6.3.1 Eau

A. NF EN ISO 5667-3 : Qualité de l'eau - Échantillonnage - Partie 3 : lignes directrices pour la conservation et la manipulation des échantillons d'eau (mai 2013)

Domaine d'application

La norme donne des directives sur les précautions à prendre pour conserver et transporter des échantillons d'eau. Cette norme présente en particulier le type de flacons à utiliser pour la conservation optimale de chaque élément trace à doser.

Hydrocarbures aromatiques polycycliques :

Les échantillons doivent être prélevés dans des flacons en verre avec un couvercle en PTFE. Les échantillons doivent être prélevés sans turbulences jusqu'au débordement.

Toutes les eaux étant susceptibles d'évoluer plus ou moins rapidement par suite de réactions physiques, chimiques ou biologiques, il convient de prendre des précautions en termes de transport et de conservation de l'échantillon.

Pendant le transport, une température de réfrigération de $(5 \pm 3) ^\circ\text{C}$ s'est avérée adéquate. Les récipients contenant les échantillons doivent être protégés et bouchés pour éviter toute détérioration.

Si l'échantillon contient du chlore libre ou un autre oxydant fort, il convient d'ajouter dans le récipient du thiosulfate de sodium solide ou un autre sel réducteur (environ 100 mg.L^{-1}).

L'analyse doit être effectuée dans les meilleurs délais jusqu'à 4 jours pour le naphthalène après le prélèvement.

Les conditions de réfrigération au laboratoire doivent être de $(3 \pm 2) ^\circ\text{C}$.

NAPHTALÈNE

Par ailleurs, le récipient doit être entièrement rempli. Si aucun agent de conservation n'est présent dans le flacon, il est conseillé de le rincer trois fois le flacon au préalable.

Principe

Cette méthode indique le meilleur flaconnage et stabilisant préconisé pour chaque paramètre. Les machines et matériels ne doivent pas comporter de parties susceptibles d'introduire de contaminant

Interférences

Se méfier de tout contaminant pouvant gêner l'analyse du paramètre.

B. NF EN ISO 15680 : Qualité de l'eau - Dosage par chromatographie en phase gazeuse d'un certain nombre d'hydrocarbures aromatiques monocycliques, du naphthalène et de divers composés chlorés par dégazage, piégeage et désorption thermique (janvier 2004).

Domaine d'application

Cette norme internationale décrit une méthode générale de dosage des composés organiques volatils (COV) dans l'eau potable, l'eau souterraine, l'eau de surface, à l'eau de mer et les eaux résiduaires (diluées).

En fonction du type de détecteur utilisé, la plage de travail typique va des limites inférieures de détection à 10 ng.L^{-1} jusqu'à $100 \text{ } \mu\text{g.L}^{-1}$.

Principe

L'analyse est réalisée par dégazage dynamique et piégeage suivis d'une quantification par chromatographie en phase gazeuse.

Un volume fixe d'échantillon est dégazé avec un volume fixe de gaz inerte pour extraire les composés volatils qui sont ensuite adsorbés.

Le piégeage peut se faire, soit sur un piège garni de substance adsorbante (couplé ou non avec un système de cryofocalisation), soit directement sur un piège capillaire froid.

Une fois le dégazage terminé, le piège est chauffé pour désorber les composés volatils qui sont ensuite quantifiés par chromatographie en phase gazeuse.

La détection est réalisée de préférence par spectrométrie de masse en mode impact électronique (EI) mais d'autres détecteurs sont envisageables après vérification.

La quantification est effectuée à l'aide des fragments caractéristiques choisis pour chaque analyte.

NAPHTALÈNE

Interférences

L'utilisation d'une détection par spectrométrie de masse rend peu probable l'interférence non maîtrisée de pics coélués.

La contamination des échantillons peut être introduite à toutes les étapes du mode opératoire d'analyse :

- au cours du processus d'échantillonnage, les composés organiques volatils peuvent subir une évaporation ou un dégazage pendant le processus d'échantillonnage, le transport, le stockage ou la préparation des échantillons,
- au cours du processus de dégazage et de piégeage, principalement due à une pureté insuffisante du gaz pour dégazage, ou à une contamination de la verrerie. Il convient que tous les matériels soient fabriqués en acier inoxydable ou en verre. Il est recommandé d'éviter les matériaux plastiques,
- au cours du processus de désorption thermique, durant lequel l'absence de points froids doit être surveillée.

La réalisation d'analyses à blanc permet de maîtriser la probabilité de telles interférences.

C. NF ISO 17993 : Qualité de l'eau - Détermination des 15 hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) dans l'eau par HPLC par fluorescence après extraction Liquide-Liquide (juillet 2004)

Domaine d'application

Cette norme spécifie une méthode pour la détermination de 15 HAP sélectionnés dans l'eau potable et les eaux souterraines à des concentrations en masse supérieures à $0,005 \mu\text{g.L}^{-1}$, et dans les eaux de surface à des concentrations en masse supérieures à $0,01 \mu\text{g.L}^{-1}$.

Il est possible d'analyser d'autres hydrocarbures aromatiques polycycliques selon le présent mode opératoire, mais il convient d'en étudier l'applicabilité à chaque cas particulier.

Principe

Les HAP sont extraits de l'eau par extraction liquide/liquide à l'hexane. Après séchage, reconcentration et éventuellement purification sur micro-colonne de silice, le solvant est substitué par du méthanol ou de l'acétonitrile et l'extrait analysé par HPLC/fluorimétrie. Pour des eaux usées (STEP, eaux de rejet industriel) ou fortement concentrées en HAP, l'extraction est effectuée sur l'échantillon dilué au $\frac{1}{2}$ avec de l'eau distillée.

NAPHTALÈNE

Interférences

Les interférences peuvent être liées à l'échantillonnage et à l'extraction. Les récipients d'échantillonnage et de stockage doivent être constitués de matériaux inertes tels que verre ou acier. Il est recommandé de ne pas utiliser de matières plastiques ou toutes autres matières organiques à cause de leur capacité d'adsorption engendrant des pertes en HAP. De même pour les échantillonneurs automatiques, il convient d'éviter l'emploi de tubes en silicone ou en caoutchouc. L'évaporation à sec des extraits peut engendrer des pertes sévères des HAP les plus volatils (2 ou 3 cycles benzéniques).

D'autres interférences peuvent résulter de l'analyse par HPLC. Ainsi tout composé donnant lieu ou atténuant la fluorescence et ayant des propriétés chromatographiques similaires à celles des HAP recherchés peut interférer.

En particulier, on signalera des interférences liées à la présence d'autres HAP : problème de séparation entre le naphthalène et le phénanthrène et entre le dibenzo[a,h]anthracène et l'indéno[1,2,3-cd]pyrène (pics incomplètement résolus). De même, le pérylène est incomplètement séparé du benzo[b]fluoranthène, mais à une longueur d'onde adéquate le pic du pérylène peut être supprimé. Les résidus de solvants employés pour le prétraitement de l'échantillon (hexane, acétone, dichlorométhane) interfèrent sur la qualité de la séparation chromatographique (pic plus large, voire dédoublement de pics) surtout pour les HAP à 2 ou 3 cycles. La présence d'oxygène dissous dans la phase mobile ou éluant peut réduire l'intensité de fluorescence de certains HAP ; il faut donc maintenir la teneur en oxygène dissous la plus faible et la plus constante possible en dégazant l'éluant avec de l'hélium ou sous vide.

Enfin, au cours du prélèvement, de l'extraction et de l'analyse, les échantillons doivent être protégés de l'exposition à la lumière directe du soleil, qui peut entraîner la dégradation des HAP.

D. NF ISO 28540 : Qualité de l'eau - Détermination de 16 hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) dans l'eau - Méthode par chromatographie en phase gazeuse avec détection par spectrométrie de masse (GC-MS) (décembre 2011)

Domaine d'application

Cette méthode permet de doser 16 HAP dans l'eau potable et les eaux souterraines à des concentrations supérieures à $0,01 \mu\text{g.L}^{-1}$ pour chaque composé individuel. Les échantillons ne doivent pas contenir plus de 150 mg.L^{-1} de matières en suspension. Sous réserve d'adaptation, cette méthode peut convenir aux eaux usées.

Principe

Un mélange d'étalons internes est ajouté à l'échantillon d'eau, puis les composés sont extraits avec de l'hexane. L'extrait obtenu est ensuite concentré par évaporation et repris dans un solvant

NAPHTALÈNE

approprié pour la purification. L'analyse est réalisée en chromatographie en phase gazeuse avec un détecteur spectromètre de masse avec ionisation par impact électronique.

Interférences

Les interférences sont possibles lors de l'échantillonnage, de l'extraction, de la concentration et lors de l'analyse par GC/MS.

Il est important d'utiliser des récipients d'échantillonnage sans incidence sur les concentrations en HAP. Éviter les matières plastiques et autres matériaux organiques lors du prélèvement, du stockage et de l'extraction. En cas d'échantillonneurs automatiques, éviter les parties en silicone ou en caoutchouc. Si ces matériaux sont présents, il faut réduire au maximum le temps de contact. Bien rincer la ligne de prélèvement avant l'échantillonnage.

Les échantillons doivent être conservés à l'abri de la lumière. Selon la durée de stockage des échantillons, des pertes en HAP peuvent se produire par adsorption sur les parois.

Lors de l'analyse, des substances peuvent co-éluer avec les HAP et créer des interférences.

6.3.2 Air

E. NF ISO 11338-1 : Émissions de sources fixes - Détermination des hydrocarbures aromatiques polycycliques sous forme gazeuse et particulaire - Partie 1 : échantillonnage (septembre 2005)

Domaine d'application

Cette norme décrit 3 méthodes de détermination de HAP dans les émissions d'effluents gazeux :

- la méthode de dilution
- la méthode de filtration/condensation/adsorption avec chauffage
- la méthode de sondage/adsorption avec refroidissement

Elle spécifie également les exigences minimales s'appliquant à l'échantillonnage des HAP dans les effluents gazeux prélevés en cheminée.

Principe

Les HAP sont présents à la fois dans la phase gazeuse et sur les particules. Ils sont recueillis sur le filtre à particules, la fiole à condensat et sur l'unité d'adsorption liquide ou d'adsorption solide. Après extraction et purification, les HAP sont quantifiés soit par HPLC avec détecteur par fluorimétrie, à barrette de diodes ou UV, soit par chromatographie en phase gazeuse avec détecteur FID ou spectromètre de masse.

NAPHTALÈNE

Interférences

Le matériau du dispositif de prélèvement doit être inerte par rapport aux HAP et facile à nettoyer. Eviter d'utiliser des matériaux d'étanchéité en plastique car les HAP peuvent être adsorbés et à haute température, ils peuvent émettre des composés interférents. Utiliser des réactifs de pureté analytique reconnue et de l'eau distillée.

F. NF ISO 11338-2 : Émissions de sources fixes - Détermination des hydrocarbures aromatiques polycycliques sous forme gazeuse et particulaire - Partie 2 : préparation des échantillons, purification et détermination (mars 2004)

Domaine d'application

Cette norme décrit la préparation, la purification et l'analyse pour déterminer la concentration de HAP sous forme gazeuse et particulaire dans les effluents gazeux prélevés en cheminée.

Les concentrations sont inférieures au $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$, selon le composé et le volume prélevé. Les méthodes d'analyse sont basées sur la HPLC/Fluorescence et la GC/MS.

Principe

L'échantillon est prélevé de façon isocinétique dans le conduit de gaz. La phase particulaire est recueillie sur un filtre et la phase gazeuse est recueillie par condensation ou adsorption. Les parties du dispositif de prélèvement en contact sont rincées au solvant. Les solutions obtenues sont combinées à la phase particulaire ou à l'adsorbant, puis sont extraites avec un solvant adéquat. L'extrait est ensuite concentré ou purifié si nécessaire. L'analyse est réalisée par chromatographie liquide haute performance et fluorescence ou par chromatographie en phase gazeuse/spectrométrie de masse.

Interférences

Des interférences peuvent être liées à des contaminants dans les solvants, les réactifs, la verrerie ou dans tout traitement des échantillons.

Des interférences peuvent apparaître au niveau de la matrice. Dans ce cas, la purification peut être nécessaire.

Un blanc de réactifs est nécessaire pour vérifier l'absence de contaminants.

En HPLC, les phases mobiles doivent être dégazées pour éviter l'interférence de l'oxygène avec le détecteur de fluorescence.

NAPHTALÈNE

G. NF X43-329 : Émissions de sources fixes - Prélèvement et mesurage d'hydrocarbures aromatiques polycycliques à l'émission (mai 2003)

Domaine d'application

Cette norme permet la détermination de HAP émis par des sources canalisées. Elle propose une méthode de prélèvement avec division du débit et une sans division du débit. Elle concerne les effluents gazeux avec plus ou moins de poussières.

Principe

Le prélèvement est isocinétique. La fraction particulaire est collectée sur un filtre et la phase gazeuse est piégée par condensation ou par adsorption sur résine. L'analyse est réalisée par chromatographie en phase gazeuse ou par chromatographie liquide haute performance.

Interférences

Les matrices complexes peuvent nécessiter une ou plusieurs étapes de purification pour éliminer les interférences dues à des composés apolaires ou d'autres hydrocarbures.

Pour le dosage, choisir des conditions opératoires pour minimiser les risques d'interférences tout en conservant le maximum de sensibilité (nature de la phase mobile éluante, longueur d'onde à l'excitation ou à l'émission pour le détecteur)

H. ISO 12884 : Air ambiant - Détermination des hydrocarbures aromatiques polycycliques totales (phase gazeuse et particulaire) - Prélèvement sur filtres à sorption et analyses par chromatographie en phase gazeuse/spectrométrie en masse (avril 2000)

Domaine d'application

Cette norme internationale spécifie les procédures d'échantillonnage, de purification et d'analyse à effectuer pour déterminer la présence d'hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) dans l'air ambiant. Elle indique la méthode de prélèvement des phases gazeuse et particulaire et leur détermination collective. Il s'agit d'une méthode qui permet de traiter des volumes importants ($100 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ à $250 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$) et de détecter des concentrations de HAP de l'ordre du $\text{ng}\cdot\text{m}^{-3}$ avec des volumes d'échantillonnage de 350 m^3 . La méthode a été validée pour des périodes d'échantillonnage de 24 heures.

Principe

Un échantillon d'air est directement prélevé à l'aide d'une pompe, la phase particulaire étant retenue sur des filtres et la phase gazeuse piégée sur des supports solides. Le filtre et la cartouche d'adsorbant sont extraits simultanément dans un extracteur de type Soxhlet. Après concentration, l'extrait est analysé par GC/MS. Le dosage est effectué par étalonnage interne (étalons internes : 5

NAPHTALÈNE

composés deutériés). La concentration combinée de HAP dans l'air répartis en phase gazeuse et en phase particulaire est ainsi mesurée.

Interférences

Les interférences de la méthode peuvent être dues aux impuretés contenues dans les solvants.

Les réactifs doivent être de haute pureté et le matériel en verre et les autres équipements de traitement de l'échantillon doivent être soigneusement nettoyés.

6.3.3 Sols

I. NF ISO 14507: Qualité du sol - Pré-traitement des échantillons pour la détermination des contaminants organiques (septembre 2003)

Domaine d'application

La norme définit une méthode de pré-traitement des échantillons de sol en laboratoire avant détermination des contaminants organiques. Le pré-traitement a pour but de préparer un échantillon pour essai dans lequel la concentration de contaminant est aussi proche que possible de celle du sol d'origine.

Principe

Pour la détermination des composés volatils (composés ayant un point d'ébullition inférieur à 300 °C, pour une pression de 101 kPa), ce qui est le cas du naphthalène, les aliquotes de l'échantillon sont extraits selon la procédure analytique spécifique sans pré-traitement de l'échantillon. Si l'on décide d'exprimer les résultats en échantillon composite, on réalise d'abord des extraits individuels qui sont ensuite mélangés.

Interférences

Il est impossible d'obtenir des échantillons composites sans pertes sévères en produits volatils.

Les échantillons pour essai peuvent être prélevés et extraits *in situ* à condition de disposer des dispositifs adéquats. Il convient de prendre des précautions pour éviter toute contamination du liquide d'extraction. Ceci doit être contrôlé par des essais à blanc soumis aux mêmes procédures que les échantillons.

NAPHTALÈNE

J. NF ISO 13877 : Qualité du sol - Dosage des hydrocarbures aromatiques polycycliques - Méthode par chromatographie liquide haute performance (avril 1999)

Domaine d'application

Cette norme internationale décrit deux méthodes permettant de déterminer de manière quantitative la présence d'hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) dans le sol, dont le naphthalène.

Une limite de détection de $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ est atteinte.

Principe

Pour les échantillons faiblement pollués, l'extraction est effectuée sur sol humide par mise en contact de celui-ci avec un solvant d'extraction polaire (ajout en deux étapes d'acétone puis d'éther de pétrole) sous agitation mécanique. Après décantation, les composés polaires et l'acétone sont éliminés par lavage de l'extrait à l'eau. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de sodium et reconcentrée, éventuellement une purification complémentaire sur phase alumine est opérée. L'éluat est concentré et l'éther de pétrole est totalement échangé avec de l'acétonitrile. Pour les échantillons fortement pollués, l'extraction est effectuée sur sol séché, avec du toluène, dans un extracteur de type soxhlet pendant 4 à 8 heures. Dans les deux cas, l'analyse et le dosage sont réalisés par HPLC/UV ou fluorimétrie. Le dosage est réalisé par étalonnage externe.

Interférences

La méthode décrite dans cette norme pour les sols pollués, impliquant le séchage préalable de l'échantillon, est susceptible d'entraîner des pertes en naphthalène.

K. NF ISO 18287 : Qualité du sol - Dosage des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) - Méthode par chromatographie en phase gazeuse avec détection par spectrométrie de masse (GC/MS) (Août 2006)

Domaine d'application

Cette méthode permet d'analyser 16 HAP dans tout type de sols (échantillons bruts prélevés sur le terrain ou ayant été séchés chimiquement)

Dans les conditions de la norme, une limite inférieure de $0,01 \text{ mg.kg}^{-1}$ peut être garantie pour chacun des HAP.

NAPHTALÈNE

Principe

Les sols sont extraits par de l'acétone et de l'éther de pétrole. Si l'échantillon a subi un séchage chimique, il convient d'utiliser au moins 50 ml d'acétone et 50 ml d'éther de pétrole. Si l'échantillon est humide, il convient d'augmenter la quantité d'acétone jusqu'à 100 ml. Dans cette méthode, deux types d'extraction sont cités :

Méthode A : Un sol brut prélevé sur le terrain est extrait à 2 reprises avec de l'acétone, puis de l'éther de pétrole est ajouté. L'extrait est lavé 2 fois à l'eau puis la phase organique est déshydratée avec du sulfate de sodium anhydre.

Méthode B : Un sol brut prélevé sur le terrain est extrait avec un mélange d'acétone, d'éther de pétrole, d'eau et de chlorure de sodium. Une partie de la phase organique est déshydratée avec du sulfate de sodium anhydre.

Si nécessaire, une étape de purification ou de concentration peut être ajoutée. L'extrait est ensuite analysé par GC. L'analyse est réalisée par chromatographie en phase gazeuse et la détection est réalisée par spectrométrie de masse en utilisant des HAP deutérés comme étalons internes pour la détection.

Interférences

A chaque gamme d'échantillons de sol à analyser, des mesures de blanc et du taux de récupération de la méthode globale doivent être réalisés avec un sol sableux ou tout autre sol dopé en HAP.

- L. **PR NF EN ISO 15009 : Qualité du sol - Détermination par chromatographie en phase gazeuse des teneurs en hydrocarbures aromatiques volatils, en naphthalène et en hydrocarbures halogénés volatils - Méthode de purge et de piégeage avec désorption thermique (juillet 2013).**

Domaine d'application

Cette norme permet de déterminer par chromatographie en phase gazeuse des hydrocarbures volatils, du naphthalène et des hydrocarbures volatils contenus dans les sols.

La limite inférieure de quantification dépend du matériel utilisé et de la qualité du méthanol utilisé pour l'extraction de l'échantillon de sol.

L'analyse peut être réalisée par chromatographie en phase gazeuse/détection par ionisation de flamme (GC/FID), par chromatographie en phase gazeuse/détecteur à capture d'électrons (GC/ECD) ou par chromatographie en phase gazeuse/spectrométrie de masse (GC/MS).

NAPHTALÈNE

Principe

Pour éviter les pertes en matières volatiles dans un échantillon de sol brut, les échantillons sont prélevés à l'aide d'un tube de carottage en perturbant le moins possible les conditions du sol ou en ajoutant le méthanol sur le terrain.

L'échantillon pour essai est extrait par du méthanol, une partie de l'extrait méthanolique est placée dans un récipient de purge rempli d'eau. Les composés volatils sont entraînés avec de l'azote ou de l'hélium et adsorbés par un agent d'adsorption approprié. Les composés adsorbés sont désorbés thermiquement puis dirigés vers le chromatographe en phase gazeuse par le gaz vecteur. Plusieurs détecteurs peuvent être utilisés : le spectromètre de masse (MS), le détecteur à ionisation de flamme (FID), le détecteur à capture d'électrons (ECD), le détecteur à photoionisation (PID) ou le détecteur à conductivité (ELCD)

Interférences

Si des détecteurs non spécifiques sont utilisés comme le FID ou l'ECD, l'identité et la concentration des composés détectés doivent être confirmées en répétant l'analyse chromatographique avec une colonne de polarité différente. Si la technique GC/MS est utilisée, la confirmation peut se faire en une seule opération.

M. FD X 31- 610 : Qualité du sol - Méthode de détermination semi-quantitative des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) dans les sols - Guide de sélection et d'utilisation des kits de dosage immunoenzymatiques (novembre 1997).

Domaine d'application

Cette norme décrit les kits utilisés dans le contexte d'un diagnostic de pollution ou de l'exécution de travaux de réhabilitation comme méthode de criblage rapide sur le terrain afin de positionner les échantillons relativement à un ou plusieurs seuils préétablis de teneur en HAP. Cette méthode est semi-quantitative : elle permet d'évaluer la quantité de HAP dans trois intervalles : < 10 mg/kg ; comprise entre 10 et 100 mg.kg⁻¹ ; > 100 mg.kg⁻¹.

Principe

La méthode décrit la collecte des échantillons, puis leur extraction et le dosage immunoenzymatique (double réaction immunologique et enzymatique) des HAP par comparaison de la réponse obtenue pour l'échantillon à celle donnée par des étalons de HAP.

Interférences

Parmi les interférences signalées par les différents fabricants figurent les acides humiques, le fer, le pH, les matières en suspension.

NAPHTALÈNE

6.3.4 Autres compartiments

De nombreuses méthodes sont disponibles pour les matrices eau, air. Les recherches n'ont donc pas été menées dans d'autres compartiments.

6.3.5 Tableau de synthèse

Tableau 12 : synthèse des méthodes disponibles pour les différents milieux

	Eau	Air	Sol	Autres compartiments
Prélèvement et pré-traitement	NF EN ISO 5667-3	NF ISO 11338-1	NF ISO 14507	
		NF X 43-329	FDX 31-610	
		ISO 12884		
	NF ISO 15680 NF ISO 17993	NF ISO 11338-2	NF ISO 13877	
		NF X 43-329	NF ISO 18287	
		ISO 12884	PR NF EN ISO 15009	
Dosage	NF ISO 15680 NF ISO 17993	NF ISO 11338-2	FDX 31-610	
		NF X 43-329	NF ISO 13877	
		ISO 12884	NF ISO 18287	
			PR NF EN ISO 15009	FDX 31-610

NAPHTALÈNE

7. ENGLISH SUMMARY AND CHOICE OF TOXICITY REFERENCE VALUE

SUMMARY

➤ General Information - Principal Uses - Ubiquitous Concentrations

Naphthalene is a crystalized solid with a characteristic odor. It is produced from coal or petroleum tar. It is used as an intermediary in the synthesis of phthalates, emollients, resins, dyes, etc. It is also integrated into the composition of leather tanning products, tension-active agents, etc. Its presence in the environment is essentially linked to an incomplete pyrolysis. Ubiquitous concentrations are: in the air $< 1\text{ng.L}^{-1}$, in sea water $< 10\text{ng.L}^{-1}$, in soil $< 2\text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}$, and in sediment $< 2\text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}$.

It is classified: Carc 2; H351 - Acute Tox 4; H302 - Aquatic acute 1; H400 - Aquatic chronic 1; H410.

➤ Toxicological data

▪ Toxicokinetics

In human, the absorption of naphthalene is not well documented. Naphthalene is distributed in fatty tissue and passes through maternal milk. Hepatic metabolism by cytochromes P450 induces 1-naphtol, 2-naphtol, 1,2- or 1,4-naphtoquinones metabolites after the formation of intermediary reactive epoxides. The majority of absorbed naphthalene seems to be eliminated in the form of diverse metabolites in urine. Individuals deficient in glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) make up a sensitive population as do children.

In animals, absorption is rapid. Metabolism is essentially hepatic, but it is also observed in other tissues, such as the lungs. The main metabolites are 1.2-dihydrodiol naphthalene and 1-naphtol, but differences exist depending on the tissue and the species. The elimination of metabolites takes place through urine.

▪ Acute toxicity

In man, naphthalene induces hemolytic anemia, can affect the liver, and a case of bilateral cataracts has also been reported. Populations deficient in G6PD are especially concerned, particularly young children. Naphthalene can induce cutaneous and ocular irritations.

NAPHTALÈNE

In rodents, the LC₅₀ by oral ingestion are between 533 and 2,400 mg.kg⁻¹, mice being more sensitive than rats. Dogs are a sensitive species to the occurrence of hemolytic anemia. Naphthalene induces irritation to the lungs and eyes.

▪ Chronic toxicity

- Systemic effects

In human, in the rare described cases of exposure to naphthalene, the observed effects were hemolytic anemia and cataracts.

In animals, the observed effects are similar to those described in man: hemolytic anemia and cataracts. When inhaled, naphthalene induces chronically inflamed pulmonary lesions.

- Carcinogenic effects

The only study available on man is inconclusive. In animals, exposure to naphthalene through inhalation induces the development of hemangiosarcomas, adenomas of the nasal respiratory epithelium and neuroblastomas of the olfactory epithelium. Carcinogenic effects could be secondary to a mechanism of chronic inflammation linked to oxidative stress, although it cannot be confirmed. On the basis of its effects on animals, naphthalene is classified in category 2 of the EU, group 2B of IARC and class C of the US EPA.

Naphthalene is not classified as genotoxic by the European Union in the absence of clear, consistent results. Some organisms recognized naphthalene as genotoxic in their risk assessment.

- Effects on reproduction and development

The effects of naphthalene on reproduction have not been studied. In the absence of positive results, naphthalene is not classified by the European Union.

NAPHTALÈNE

▪ Choice of TRV

Effect type	Chemical substances (CAS)	Exposure route	Uncertainty factor	Reference value	Source, Year updated	Choice date
Threshold effects	Naphthalene (91-20-3)	Inhalation (chronic)	250	TRV = 37 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$	ANSES 2013	ANSES, 2013
Threshold effects		Oral (acute)	90	MRL = 0.6 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$	ATSDR, 2005	INERIS, 2014
Threshold effects		Oral (sub-chronic)	90	MRL = 0.6 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$	ATSDR, 2005	INERIS, 2014
Threshold effects		Oral (chronic)	3,000	RfD = 2.10 ⁻² $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$	US EPA, 1998	INERIS, 2014
Non-threshold effects		Inhalation (chronic)	-	IUR = 5.6.10 ⁻⁶ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) ⁻¹	ANSES, 2013	ANSES, 2013
Non-threshold effects		Oral (chronic)	-	OUR = 1.2 10 ⁻¹ ($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$) ⁻¹	OEHHA, 2011	INERIS, 2014

➤ Ecotoxicological data

▪ Aquatic organisms

Numerous results are available for acute and chronic toxicity for different trophic levels for organisms in the water column. No valid results for sedimentary organisms are available.

For chronic exposure, assays are available on algae, macrophytes, tunicates, mollusks, shellfish, echinoderms and fishes without opportunities to identification real differences on sensitivity. The lowest values from NOEC, EC10 et LC10 were observed on Trout rainbow (0,02 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$), on crab *Cancer magister* (0,021 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$) and on perch *Micropterus salmoides* (0,037 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$).

▪ Terrestrial Organisms

No valid results for terrestrial organisms are available.

NAPHTALÈNE

▪ PNEC

- Water: $PNEC_{\text{WATER}} = 20 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$.
- Sedimentary (coefficient partitioning method):
 $PNEC_{\text{SED}} = 296.3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ wet sediment = $770.4 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ dry sediment
- Terrestrial (coefficient partitioning method):
 $PNEC_{\text{SOIL}} = 266.1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ wet soil = $300.7 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ dry soil

NAPHTALÈNE

CHOICE OF TOXICITY REFERENCE VALUES

➤ THRESHOLD EFFECTS

Chemical substances (n° CAS)	Exposure route	Uncertainty factor	Reference value	Source, Year updated
Naphthalene (91-20-3)	Inhalation (chronic)	250	TRV = 37 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$	ANSES, 2013
	Inhalation (chronic)	300	MRL = 3.5 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (7.10 ⁻⁴ ppm)	ATSDR, 2005
	Inhalation (chronic)	3,000	RfC = 3 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$	US EPA, 1998
	Inhalation (chronic)	1,000	REL = 9 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$	OEHHA, 2003
	Oral (acute)	90	MRL = 0.6 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$	ATSDR, 2005
	Oral (sub-chronic)	90	MRL = 0.6 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$	ATSDR, 2005
	Oral (chronic)	3,000	RfD = 2.10 ⁻² $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$	US EPA, 1998
	Oral (chronic)	100	TDI = 4.10 ⁻² $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$	RIVM, 2001
	Oral (chronic)	3,000	ADD = 2.10 ⁻² $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$	Health Canada, 2010

- **Inhalation**

- Chronic exposure

ANSES proposes to retain for chronic exposure to naphthalene through inhalation the chronic TRV of 37 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$.

Four organizations propose TRVs: Anses (2013), the US EPA (1998), ATSDR (2005) and OEHHA (2003). The values are based on the same study, which led to two publications (NTP, 1992, 2000), the same critical effect, and the same LOAEC. The study is of acceptable quality. The four organizations propose an adjustment to take into account the exposure duration of the study. ANSES, the US EPA, and ATSDR calculate an equivalent concentration for man. The difference between these three

NAPHTALÈNE

organizations lies in the choice of an uncertainty factor for the extrapolation of animal data to man. ATSDR retains a factor of 3, the US EPA 10, and ANSES 2.5. The US EPA has a supplementary factor to take into account the insufficient data. In so far as ANSES proposes a recent value, this is the one retained.

- **Oral route**

- Acute exposure

INERIS proposes to retain the acute TRV of $0.6 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{d}^{-1}$ for acute exposure to naphthalene through ingestion.

This value is based on the only TRV available, that of ATSDR (2005). The quality of the key study is acceptable, the critical effect and dose are coherent with the toxicological profile, and the calculation of the TRV is transparent. This value is retained.

- Sub-chronic exposure

INERIS proposes to retain the sub-chronic TRV of $0.6 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{d}^{-1}$ for sub-chronic exposure to naphthalene through ingestion.

This value is based on the only TRV available, that of ATSDR. It is however necessary to note that this value is based on an acute study on a sensitive population and that the uncertainty factor applied does not take into account the short exposure duration. This value is retained by default.

- Chronic exposure

INERIS proposes to retain the chronic TRV of $0.02 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{d}^{-1}$ for chronic exposure to naphthalene through ingestion.

Two organizations propose values: the US EPA and RIVM. That of the US EPA is based on a good quality study, but with a sub-chronic exposure duration. In addition, a lack of data obliged the US EPA to take a total uncertainty factor of 3,000. The TRV developed by RIVM relies on a generic approach for aromatic hydrocarbons having 10 to 16 carbon and which are considered carcinogenic; this approach is thus not specific to naphthalene for it does not take into account the form of the molecule and the associated groupings. The values determined by the two organizations prove to be very close. In the absence of complementary data, INERIS proposes to retain the US EPA's value, which is the more specific. This choice is reinforced by the value of RIVM. Finally, this value is the most penalizing.

NAPHTALÈNE

➤ NON-THRESHOLD EFFECTS

Chemical substances (n° CAS)	Exposure route	Reference value	Source, Year updated
Naphthalene (91-20-3)	Inhalation	IUR = $5.6 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$	ANSES, 2013
	Inhalation	IUR = $3.4 \cdot 10^{-5} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$	OEHHA, 2011
	Oral	OUR = $1.2 \cdot 10^{-1} (\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1})^{-1}$	OEHHA, 2011

At the international level, the genotoxic nature of naphthalene is not an object of consensus. Consequently, non-threshold TRVs are maintained.

- **Inhalation**

ANSES proposes to retain for chronic exposure to naphthalene through inhalation the chronic TRV of $5.6 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$.

Two organizations propose values: OEHHA (2005) and ANSES (2013). Both organizations retain the same carcinogenesis study (NTP, 2000) and the same critical effects. The calculation of URs corresponds to data modelling, the calculation of a benchmark concentration, and then extrapolation to weak concentrations. The general approach is similar even if differences can exist. In so far as ANSES proposes a value, this one is preferred.

- **Oral route**

INERIS proposes to retain the value of $1.2 \cdot 10^{-1} (\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1})^{-1}$ for chronic exposure to naphthalene through ingestion.

This value is based on the only TRV available, that of the OEHHA (2005). It was constructed by extrapolation route to route from the IUR of OEHHA for chronic exposure by inhalation. This value was not retained as a TRV due to the existence of a TRV developed by ANSES. All the same, it was noted that the two values were quite close. In these conditions, the value of OEHHA will be retained by default.

NAPHTALÈNE

➤ TOXICITY REFERENCE VALUES RETAINED BY INERIS

Effect type	Chemical substances (CAS)	Exposure route	Uncertainty factor	Reference value	Source, Year updated	Date of choice
Threshold effects	Naphthalene (91-20-3)	Inhalation (chronic)	250	TRV = 37 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$	ANSES 2013	ANSES, 2013
Threshold effects		Oral (acute)	90	MRL = 0.6 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$	ATSDR, 2005	INERIS, 2014
Threshold effects		Oral (sub-chronic)	90	MRL = 0.6 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$	ATSDR, 2005	INERIS, 2014
Threshold effects		Oral (chronic)	3,000	RfD = 2.10 ⁻² $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$	US EPA, 1998	INERIS, 2014
Non-threshold effects		Inhalation (chronic)	-	IUR = 5,6.10 ⁻⁶ $(\mu\text{g}/\text{m}^{-3})^{-1}$	ANSES, 2013	ANSES, 2013
Non-threshold effects		Oral (chronic)	-	OUR = 1.2 10 ⁻¹ $(\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1})^{-1}$	OEHHA, 2011	INERIS, 2014

Information relative to the use of TRVs

No specific recommendations.

8. BIBLIOGRAPHIE

Abdo K.M., Eustis S.L., McDonald M., Jokinen M.P., Adkins B. and Haseman J.K. (1992) - Naphtalene: a respiratory tract toxicant and carcinogen for mice. *Inhal Toxicol*, 4, 393-409.

Adbdo K.M., Grumbein S. and Chou B.J. (2001) - Toxicity and carcinogenicity study in F344 rats following 2 years of whole-body exposure to naphtalene vapors. *Inhal Toxicol*, 13, 931-350.

Adkins B., Van Stee E.W., Simmons J.E. and et al (1986) - Oncogenic response of strain A/J mice to inhaled chemicals. *J Toxicol Environ Health*, 17, 311-322.

AFSSET (2009) - Valeurs guides de qualité d'air intérieur : le naphtalène. Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail. Maisons Alfort.

AFSSET (2010) - Valeurs toxicologiques de référence (VTR). Guide d'élaboration de VTR: critères et méthodes. Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail.

NAPHTALÈNE

- Ajao O.G., Adenuga M.O. and Lapido J.K. (1988) - Colorectal carcinoma in patients under the age of 30 years: A review of 11 cases. *J R Coll Surg Edinb*, **33**, 277-279.
- Anderson E.L. (1983) - Quantitative approaches in use to assess cancer risk. *Risk Anal*, **3**, 277-295.
- Anderson J.W., Neff J.M., Cox B.A., Tatem H.E. and High tower G.M. (1974) - The effects of oil on estuarine animals: Toxicity, uptake and depuration, respiration. New York, Academic Press, pp. 285-310.
- Anses (2013) - Valeur toxicologique de référence par inhalation pour le naphthalène. Rapport d'expertise collective. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Maisons-Alfort.
- Anziulewicz J., Dick H. and Chiaruli E. (1959) - Transplacental naphthalene poisoning. *Am J Obstet Gynecol*, **78**, 519-521.
- AquaSense (2005) - Toxicity tests with priority substances in the Water Framework Directive. AquaSense. Amsterdam, The Netherlands. Report number 2034.
- Armitage P. and Doll R. (1954) - The age distribution of cancer and a multistage theory of carcinogenesis. *Br J Cancer*, **8**, 1-12.
- Athanasίου M., Tsantali C. and Trachana M. (1997) - Hemolytic anemia in a female newborn infant whose mother inhaled naphthalene before delivery. *J Pediatr*, **130**, 680-681.
- ATSDR (1995) - Toxicological profile for naphthalene. Agency for Toxic Substances and Disease Registry U.S. Department of Health and Human Services. Atlanta. Final update. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html>
- ATSDR (2005) - Toxicological profiles for naphthalene, 1-methylnaphthalene, and 2-methylnaphthalene. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA: U.S department of Health and Human Services, Public Health Services. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html>.
- Baars A.J., Theelen R.M.C., Janssen P.J.C.M., Hesse J.M., van Apeldoorn M.E., Meijerink M.C.M., Verdam L. and Zeilmaker M.J. (2001) - Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. RIVM, Rijksinstituut voor volksgezondheid en milieu. Report 711 701 025.
- Bagchi D., Bagchi M., Balmoori J., Vuchetich P.J. and Stohs S.J. (1998) - Induction of oxidative stress and DNA damage by chronic administration of naphthalene to rats *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*, **101**, 249-257.
- Bagchi D., Balmoori J., Bagchi M., Ye X., Williams C.B. and Stohs S.J. (2000) - Role of p53 tumor suppressor gene in the toxicity of TCDD, endrin, naphthalene, and chromium (VI) in liver and brain tissues of mice. *Free Radic Biol Med*, **28**, 895-903.
- Bagchi D., Balmoori J., Bagchi M., Ye X., Williams C.B. and Stohs S.J. (2002) - Comparative effects of TCDD, endrin, naphthalene and chromium (VI) on oxidative stress and tissue damage in the liver and brain tissues of mice. *Toxicology*, **175**, 1-3, 73-82.
- Bagchi M., Balmoori J., Ye X., Bagchi D., Ray S.D. and Stohs S.J. (2001) - Protective effect of melatonin on naphthalene-induced oxidative stress and DNA damage in cultured macrophage J774A.1 cells. *Mol Cell Biochem*, **221**, 49-55.

NAPHTALÈNE

Bakke J., Struble C., Gustafsson J.A. and Gustafsson B. (1985) - Catabolism of premercapturic acid pathway metabolites of naphthalene to naphthols and methylthio-containing metabolites in rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **82**, 3, 668-671.

Barfknecht T.R., Naismith R.W. and Matthews R.J. (1985) - Rat hepatocyte primary culture/DNA repair test.

Battelle (1980a) - Subchronic toxicity study: Naphthalene (C52904), Fischer 344 rats. National Toxicology Program, Research Triangle Park, NC, by Columbus Laboratories. Columbus, OH. Report to U.S. Department of Health and Human Services.

Battelle (1980b) - Subchronic toxicity study: Naphthalene (C52904), B6C3F1 mice. National Toxicology Program, Research Triangle park, NC, by Battelle's Columbus Laboratories. Columbus, OH. Report to U.S. Department of Health and Human Services.

Bauer J.E. and Capone D.G. (1985) - Effects of four aromatic organic pollutants on microbial glucose metabolism and thymidine incorporation in marine sediments. *Appl Environ Microbiol*, **49**, 828-835.

Bellas J., Saco-Álvarez L., Nieto Ó. and Beiras R. (2008) - Ecotoxicological evaluation of polycyclic aromatic hydrocarbons using marine invertebrate embryo-larval bioassays. *Marine Pollution Bulletin*, **57**, 493-502.

Berthod A., Menges R.A. and Armstrong W. (1992) - Direct Octanol/Water Partition Coefficient Determination Using Co-Current Chromatography. *J Liq Chromatogr*, **15**, 15-16, 2769-2785.

Bisson M., Dujardin R., Flammarion P., Garric J., Babut M., Lamy M.-H., Porcher J.-M., Thybaud É. and Vindimian É. (2000) - Complément au SEQ-Eau: méthode de détermination des seuils de qualité pour les substances génotoxiques. INERIS. Verneuil-en-Halatte. In

AJm152

Black J.A., Birge W.J., Westerman A.G. and Francis P.C. (1983a) - Comparative aquatic toxicology of aromatic hydrocarbons. *Fund. Appl. Toxicol.*, **3**, 353-358.

Black J.A., Birge W.J., Westerman A.G. and Francis P.C. (1983b) - Comparative aquatic toxicology of aromatic hydrocarbons. *Fund Appl Toxicol*, **3**, 353-358.

Bock K., Clausbrush U.C.V. and Winne D. (1979) - Absorption and metabolism of naphthalene and benzo[a]pyrene in the rat jejunum *in situ*. *Medical Biol*, **57**, 262-264.

Bogen K.T., Benson J.M., Yost G.S., Morris J.B., Dahl A.R., Clevel H.J., Krishnan K. and Omiecinski C.J. (2008) - Naphthalene metabolism in relation to target tissue anatomy, physiology, cytotoxicity and tumorigenic mechanism of action. *Regul Toxicol Pharmacol*, **51**, S27-S36.

Bos R.P., Theuws J.L.G., Jongeelen F.J. and Henderson P.T. (1988) - Mutagenicity of bi-, tri- and tetra-cyclic aromatic hydrocarbons in the "taped-plate assay" and in the conventional Salmonella mutagenicity assay. *Mutat Res*, **204**, 203-206.

Bouchard D.C., Mravik S.C. and Smith G.B. (1990) - Benzene and naphthalene sorption on soil contaminated with high molecular weight residual hydrocarbons from unleaded gasoline. *Chemosphere*, **21**, 975.

NAPHTALÈNE

- Brusick D. (2008) - Critical assessment of the genetic toxicity of naphthalene. *Regul Toxicol Pharmacol*, **51**, S37-S42.
- Brusik D., Small M.S., Cavalieri E.L., Chakravarti D., Ding X., Longfellow D.G., Nakamura J., Rogan E.C. and Swenberg J.A. (2008) - Possible genotoxic mode of action for naphthalene. *Regul Toxicol Pharmacol*, **51**, S43-S50.
- Buckpitt A., Chang A.M., Weir A., Van Winkle L., Duan X., Philpot R. and Plopper C. (1995) - Relationship of cytochrome P450 activity to Clara cell cytotoxicity. IV. Metabolism of naphthalene and naphthalene oxide in microdissected airways from mice, rats, and hamsters. *Molecular Pharmacology*, **47**, 1, 74-81.
- Buckpitt A., Boland B., Isbell M., Morin D., Shultz M., Baldwin R., Chan K., Karlsson A., Lin C., Taff A., West J., Fanucchi M., Van Winkle L. and Plopper C. (2002) - NAPHTHALENE-INDUCED RESPIRATORY TRACT TOXICITY: METABOLIC MECHANISMS OF TOXICITY. *Drug Metabolism Reviews*, **34**, 4, 791-820.
- Buckpitt A.R. and Franklin R.B. (1989) - Relationship of naphthalene and 2-methylnaphthalene metabolism to pulmonary bronchiolar epithelial cell necrosis. *Pharm Ther*, **41**, 393-410.
- Calabrese E.J. (1986) - Ecogenetics: historical foundation and current status. *J Occup Med*, **28**, 10, 1096-1102.
- Calbet A., Saiz E. and Barata C. (2007) - Lethal and sublethal effects of naphthalene and 1,2-dimethylnaphthalene on the marine copepod *Paracartia grani*. *Marine Biology*, **151**, 1, 195-204.
- Caldwell R.S., Caldarone E.M. and Mallon M.H. (1977) Effects of a Seawater-Soluble Fraction of Cook Inlet Crude Oil and Its Major Aromatic Components on Larval Stages of the Dungeness Crab, *Cancer magister* Dana. vol. In: *Fate and Effects of Petroleum Hydrocarbons in Marine Ecosystems and Organisms*, D. A. Wolfe Eds, 210-220.
- CE (1996) - Technical Guidance Document in support of Commission Directive 93/67/EEC on risk assessment for new notified substances and Commission Regulation (EC) No 1488/94 on risk assessment for existing substances. European Commission. Luxembourg.
- CE (1998) - Directive 98/83/CE du Conseil du 3 novembre 1998. Communauté Européenne. Bruxelles, Belgique.
- CE (2003) - European Union risk assessment report: naphthalene. European Commission. Luxembourg. 33.
- CE (2004) - Directive 04/107/CE du Conseil du 15 décembre 2004. Communauté européenne. Bruxelles, Belgique.
- CE (2008) - Directive 08/50/CE du parlement européen et du conseil du 21 mai 2008. Communauté européenne. Bruxelles, Belgique.
- Chen K.-C. and Dorough H.W. (1979) - Glutathione and Mercapturic Acid Conjugations in the Metabolism of Naphthalene and 1-Naphthyl N-Methylcarbamate (Carbaryl). *Drug and Chemical Toxicology*, **2**, 4, 331-354.

NAPHTALÈNE

- CITI (1992) - Biodegradation and Bioaccumulation data of existing chemicals based on the CSCL. Chemicals Inspection and Testing Institute. Japan. In
- Cock T.C. (1957) - Acute haemolytic anemia in the neonatal period. *Am J Dis Child*, **94**, 77-79.
- Connor T.H., Hanna J.C., Monteith D.K. and Matney T.S. (1985) - Genotoxicity of organic chemicals frequently found in the air of mobile homes. *Toxicol Lett*, **25**, 33-40.
- Crider J.Y., Wilhm J. and Harmon H.J. (1982) - Effects of naphthalene on the hemoglobin concentrations and oxygen uptake of *Daphnia magna*. *Bull Environ Contam Toxicol*, **28**, 52-57.
- Darville R. and Wilhm J. (1984) - The effect of naphthalene on oxygen consumption and hemoglobin concentration in *Chironomus attenuatus* and on oxygen consumption and life cycle of *Tanytarsus dissimilis*. *Environmental Toxicology and Chemistry*, **3**, 135-141.
- Dawson J., Thayer W. and Desforges J. (1958) - Acute hemolytic anemia in the newborn infant due to naphthalene poisoning: Report of two 2 cases, with investigations into the mechanism of the disease. *Blood*, **13**, 1113-1125.
- Dean B.S., Lopez G. and Krenzelok E.P. (1992) - Environmentally-induced methemoglobinemia in an infant. *J Toxicol Clin Toxicol*, **30**, 1, 127-133.
- DeGraeve G.M., Elder R.G., Woods D.C. and Bergman H.L. (1982) - Effects of naphthalene and benzene on fathead minnows and rainbow trout. *Arch Environ Contam Toxicol*, **11**, 487-490.
- DeKruif C.G., Kuipers T., Van Miltenburg J.C., Scaake R.C.F. and Stevens G. (1982) - The vapour pressure of solid and liquid naphthalene. *J Chem Thermodynamics*, **13**, 1081-1086.
- Delaune R.D., Hambrick G.A. and Patrick W.H. (1980) - Degradation of hydrocarbons in oxidised and reduced sediments. *Mar Pollut Bull*, **11**, 103-106.
- Delfino J.J. and Miles C.J. (1985) - Aerobic and anaerobic degradation of organic contaminants in Florida groundwater. *Proc Soil Crop Sci Soc Fla*, **44**, 9-14.
- Delgado-Rodriguez A., Ortiz-Marttelo R., Graf U., Villalobos-Pietrini R. and Gomez-Arroyo S. (1995) - Genotoxic activity of environmentally important polycyclic aromatic hydrocarbons and their nitro derivatives in the wing spot test of *Drosophila melanogaster*. *Mutat Res*, **341**, 235-247.
- E.C. (2011) - Naphthalene EQS dossier prepared by the Sub-Group on Review of the Priority Substances List under Working Group E on Chemical Aspects in the context of the Common Implementation Strategy for the Water Framework Directive. 31
- Edwards D.A. (1997) - Development of fraction specific reference doses (RFDs) and reference concentration (RfCs) for total petroleum hydrocarbons (TPH). Amherst, Amherst Scientific Publishers.
- Eisele G.R. (1985) - Naphthalene distribution in tissues of laying pullet, Swine, dairy. *Bull Environ Contam Toxicol*, **34**, 235-247.
- EPRI (1988) - Chemical data for predicting the fate of organic compounds in water. Electric Power Research Institute. Palo Alto, California. vol 2 -EA-5818-V2 - Final Report. 448 pp

NAPHTALÈNE

ERT (1985) - The land treatability of creosote / pentachlorophenol wastes (prepared for Koppers Company Inc; Pittsburgh, PA. Environmental Research and Technology. Fort Collins, CO and Concord, MA.

Fait D. and Nachreiner R.W. (1985) - Naphtalene acute inhalation toxicity study. Texaco, Inc., Beacon, NY, by Bushy Run Research Center, Union Carbide, Export, PA. Projet No. 48-511.

Falk-Petersen I., Saethre L. and Lonning S. (1982) - Toxic effects of naphthalene and methylnaphthalenes on marine plankton organisms. *Sarsia*, **67**, 171-178.

Familusi J.B. and Dawodu A.H. (1985) - A survey of neonatal jaundice in association with household drugs and chemicals in Nigeria. *Ann Trop Paediatr*, **5**, 219-222.

Florin I., Rutberg L., Curvall M. and Enzll C.R. (1980) - Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames'test. *Toxicology*, **18**, 219-232.

Flowers-Geary L., Bleczycki W., Harvey R.G. and Penning T.M. (1996) - Cytotoxicity and mutagenicity of polycyclic aromatic hydrocarbon ortho-quinones produced by dihydrodiol dehydrogenase. *Cham Biol Interact*, **99**, 55-72.

Frantz S., VanMiller J. and Hengler W. (1986) - Niety-day (sub-chronic) dermal toxicity study with naphthalene in albinos rats. Texaco, Inc., Beacon, NY, by Bushy Run Research Center, Union Carbide, Export, PA. Projet No. 48-511

Freeman A.E., Weisburger E.K., Weisburger J.H., Wolford R.G., Maryak J.M. and Huebner R.J. (1973) - Transformation of cell cultures as an indication of the carcinogenic potential of chemicals. *J Natl Cancer Inst*, **51**, 799-808.

Gaines T.B. (1969) - Acute toxicity of pesticides. *Toxicol Appl Pharmacol*, **14**, 3, 515-534.

Geiger J.G.J. and Buikema A.L.J. (1982) - Hydrocarbons depress growth and reproduction of *Daphnia pulex* (Cladocera). *J Fish Aquat Sci*, **39**, 830-836.

Gerarde H.W. (1960) - Toxicology and biochemistry of aromatic hydrocarbons. Amsterdam.

Gerarde H.W. (1962) - The aromatic hydrocarbons. New York, John Wiley and Sons. 2nd, vol 2 Toxicology, pp. 1237-1239.

Ghetti G. and Mariani L. (1956) - Eye changes due to naphtahalene. *Med Lav*, **47**, 533-538.

Gidron E. and Leurer J. (1956) - Naphthalene poisoning. *Lancet*, February 4, 228-230.

Godek E.G., Naismith R.W. and Matthews R.J. (1985) - Ames salmonella/microsome plate test. Pharmakon Research International Inc. Submitted to TEXACO Inc. Beacon, NY submitted to US EPA by TEXACO, Inc. Office of Toxic Substances Microfiche

Waterly, PA. OTS0513637.

Gollahon L.S., Iyer P., Martin L.E. and Irvin T.R. (1990) - Chromosomal damage to preimplantation embryos in vitro by naphatalene. *Toxicologist*, **10**, 274.

Gosselin R.E., Smith R.P. and Hodge H.C. (1984) - Clinical Toxicology of commercial products. London. 5th.

Gupta R., Singhal P.C., Muthusethupathy M.A., Malik A.K. and Chugh K.S. (1979) - Cerebral oedema and renal failure following naphthalene poisoning. *J Assoc Physicians India*, **27**, 4, 347-348.

NAPHTALÈNE

- Hansch C., Leo A. and Hoekman D. (1995) - Exploring QSAR - Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants. American Chemical Society. Washington.
- Hansen N., Jensen V.B., Appelquist H. and Mørch E. (1978) - The uptake and release of petroleum hydrocarbons by the marine mussel *Mytilus Edulis*. *Prog Water Tech*, **10**, 351-359.
- Hanssler H. (1964) - Lebensbedrohliche Naphtainvergiftung bei einem saueling durch vaporindampfe. *Dtsch Med Wochenschr*, **89**, 1794-1797.
- Harper B.L., Ramanujam V.M.S., Grad-El-Karic M.M. and Lagator M.S. (1984) - The influence of simple aromatic on benzene clastogenicity. *Mutat Res*, **128**, 105-114.
- HCSP (2012) - Valeurs repères d'aide à la gestion dans l'air des espaces clos - Le naphthalène. Haut Conseil de la Santé Publique. Paris.
- Ho Y.L. and Ho S.K. (1981) - Screening of carcinogens with the prophage λ ts857 induction test. *Cancer Res*, **41**, 532-536.
- HSDB (2000) - Naphtalene. Hazardous Substances Data Bank, National Library of Medicine. <http://www.toxnet.nlm.nih.gov>.
- IARC (2002) - Some Traditional Herbal Medicines, Some Mycotoxins, naphthalene and Styrene. Lyon, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, vol 82, pp. 367-435.
- Ijiri I., Shimosato K., Ohmae M. and Tomita M. (1987) - A case report of death from naphthalene poisoning. *Nippon Hoigaku Zasshi*, **41**, 1, 52-55.
- INERIS (1999) - Complément au SEQ-Eau : méthode de détermination des seuils de qualité pour les substances génotoxiques. INERIS. Verneuil-en-Halatte. Projet de rapport final. In135
- Irle (1964) - Akute haemolytische Anaemie durch Naphtalin-inhalation bei zwei Fruehgeborenen und einem Neuegeborenen. *Dtsch Med Wochenschr*, **89**, 1798-1800.
- Jerina D.M., Daly J.W., Witkop B., Zaltzman Nirenberg P. and Udenfriend S. (1970) - 1,2-naphthalene oxide as an intermediate in the microsomal hydroxylation of naphthalene. *Biochemistry*, **9**, 1, 147-156.
- JOCE (2004) - Commission Directive 2004/73/EC, 29th time Council directive 67/548EEC. *Official Journal of the European Communities*.
- Kaden D.A., Hites R.A. and Thilly W.G. (1979) - Mutagenicity of soot and associated polycyclic aromatic hydrocarbons to Salmonella typhimurium. *Cancer Res*, **39**, 4152-4159.
- Kanikkannan N., Patel R., Jackson T., Shaik M.S. and Singh M. (2001) - Percutaneous absorption and skin irritation of JP-8 (jet fuel). *Toxicology*, **161**, 1-2, 1-11.
- Karickhoff S.W., Brown D.S. and Scott T.A. (1979) - Sorption of hydrophobic pollutants on natural sediments. *Water Res*, **13**, 241-248.
- Kilanowicz A., Czerski B. and Sapota A. (1999) - The disposition and metabolism of naphthalene in rats. *Int J Occup Med Environ Health*, **12**, 3, 209-219.
- Kipopoulou A.M., Manoli E. and Samara C. (1999) - Bioconcentration of polycyclic aromatic hydrocarbons in vegetables grown in industrial area. *Environ Poll*, **106**, 369-380.
- Kirk-Othmer (1981) - Naphtalene. New-York, John Wiley and Sons. 3rd, vol 15, pp. 698-719.

NAPHTALÈNE

- Kitchin K.T., Brown J.L. and Kulkarni A.P.** (1992) - Predictive assay for rodent carcinogenicity using in vivo biochemical parameters: operational characteristics and complementarity. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, **266**, 2, 253-272.
- Knake E.** (1956) - Weak carcinogenic activity of naphthalene and benzene. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol*, **329**, 141-176.
- Kurz J.M.** (1987) - Naphthalene poisoning: critical care nursing techniques. *Dimens Crit Care Nurs*, **6**, 5, 264-270.
- La Voie E.J., Dolan S., Little P. and et al** (1988) - Carcinogenicity of quinoline 4 and 8 methylquinoline and benzoquinolines in newborn mice and rats. *Food Chem Toxicol*, **26**, 7, 625-629.
- Lee J.H., Landrum P.F. and Koh C.H.** (2002) - Toxicokinetics and time-dependent PAH toxicity in the amphipod *Hyalella Azteca*. *Environmental Science & Technology*, **36**, 14, 3124-3130.
- Lezenius A.** (1902) - A fall from naphthalene-induced cataracts in masons. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, **40**, 129.
- Linick M.** (1983) - Illness associated with exposure to naphthalen in mothballs. *Indiana, MMWR*, **32**:34-35.
- Løkke H.** (1984) - Sorption of selected organic pollutants in Danish soils. *Ecotoxicol Toxicol Environ Saf*, **8**, 395.
- Long P.H., Herbert R.A., Peckham J.C., Grumbein S.L., Shackelford C.C. and Abdo K.** (2003) - Morphology of nasal lesions in F344/N rats following chronic inhalation exposure to naphthalene vapors. *Toxicol Pathol*, **31**, 6, 655-664.
- Maagd P., Ten Hulscher D., Van Den Heuvel H., Opperhuizen A. and Sijm D.** (1998) - Physicochemical properties of polycyclic aromatic hydrocarbons : aqueous solubilities, n-Octanol/Water partition coefficients, and Henry's law constants. *Environ Toxicol Chem*, **17**, 2, 251-257.
- Mackay D. and Shiu W.Y.** (1977) - Aqueous solubility of polynuclear aromatic hydrocarbons. *J Chem Eng Data*, **22**, 2, 399-402.
- Mackay D., Shiu W.Y. and Ma K.C.** (1992) - Illustrated handbook of physical-chemical properties and environmental fate for organic chemicals. Volume II. Michigan, Lewis Publishers. II.
- Mamber S.W., Bryson V. and Katz S.E.** (1983) - The *Escherichia coli* WP2/WP100rec assay for detection of potential chemical carcinogens. *Mutat Res*, **119**, 135-144.
- Mamber S.W., Bryson V. and Katz S.E.** (1984) - Evaluation of the *Escherichia coli* K12 inductest for detection of potential chemical carcinogens. *Mutat Res*, **130**, 141-151.
- Mc Cann J., Choi E., Yamasaki E. and Ames B.N.** (1975) - Detection of carcinogens as mutagens in the Salmonella/microsome test: Ames of 300 chemicals. *Proc Nat Acad Sci*, **72**, 5135-5139.
- Melzer-Lange M. and Walsh-Kelly C.** (1989) - Naphthalene-induced hemolysis in a black female toddler deficient in glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Pediatr Emerg Care*, **5**, 1, 24-26.
- Merck** (1989) - Naphthalene. Rahway, Merck and Co. 11th, p 6457.

NAPHTALÈNE

Mersch-Sundermann V., Mochayedi S., Kevekordes S., Kern S. and Wintermann F. (1993) - The genotoxicity of unsubstituted and nitrated polycyclic aromatic hydrocarbons. *Anticancer Res*, **13**, 2037-2044.

Milleman R.E., Birge W.J., Black J.A., Cushman R.M., Daniels K.L., Franco P.J., Giddings J.M., McCarthy J.F. and Stewart A.J. (1984) - Comparative acute toxicity to aquatic organisms of components of coal-derived synthetic fuels. *Trans Am Fish Soc*, **113**, 74-85.

Moles A., Bates S., Rice S.D. and Korn S. (1981) - Reduced growth of Coho salmon fry exposed to two petroleum components, toluene and naphthalene in fresh water. *Trans Fish Soc*, **110**, 430-436.

Moles A. and Rice S. (1983) - Effects of crude oil and naphthalene on growth, caloric content, and fat content of pink salmon juveniles in seawater. *Trans Am Fisher Soc*, **112**, 205-211.

Mortelmans K., Haworth S., Lawlor T., Speck W., Tainer B. and Zieger E. (1986) - Salmonella mutagenicity tests: II. results from testing of 270 chemicals. *Environ Mutagen*, **8**, suppl 7, 1-119.

Murano H., Kojima M. and Sasaki K. (1993) - Differences in naphthalene cataract formation between albino and pigmented rat eyes. *Ophthalmic Res*, **25**, 16-22.

Nan H.-M., Kim H., Lim H.-S., Choi J.K., Kawamoto T., Kang J.-W., Lee C.-H., Kim Y.-D. and Kwon E.H. (2001) - Effects of occupation, lifestyle and genetic polymorphisms of CYP1A1, CYP2E1, GSTM1 and GSTT1 on urinary 1-hydroxypyrene and 2-naphthol concentrations. *Carcinogenesis*, **22**, 787-793.

Narbonne J.F., Cassard P., Alzieu P., Grolier G., Mrlina G. and Calmon J.P. (1987) - Structure activity relationships of the n-methylcarbamate series in *Salmonella typhimurium*. *Mutat Res*, **191**, 21-27.

Navarro H.A., Price C.J., Marr M.C., Myers C.B., Heindel J.J. and Schwetz B.A. (1991) - Final report on the developmental toxicity of naphthalene (CAS N°. 91-20-3) in Sprague-Dawley Rats. National Institute of Environmental Health Sciences. Research Triangle Park. NTP TER-91006.

Navarro H.A., Price C.J., Marr M.C., Myers C.B., Heindel J.J. and Schwetz B.A. (1992) - Final report on the developmental toxicity of naphthalene (CAS N°. 91-20-3) in New Zealand White Rabbits. National Institute of Environmental Health Sciences. Research Triangle Park. NTP TER-91021.

Nhamburo P.T., Kimura S., McBride O.W., Kozak C.A., Gelboin H.V. and Gonzalez F.J. (1990) - The human CYP2F gene subfamily: identification of a cDNA encoding a new cytochrome P450, cDNA-directed expression, and chromosome mapping. *Biochemistry*, **29**, 23, 5491-5499.

Nielsen P.H. and Christensen T.H. (1994) - Variability of biological degradation of aromatic hydrocarbons in an aerobic aquifer determined by laboratory batch experiments. *J Contam Hydrol*, **15**, 305-320.

North D.W. and al. e. (2008) - A review of whole animal bioassays of the carcinogenic potential of naphthalene. *Regul Toxicol Pharmacol*.

NTP (1991) - Developmental toxicity of naphthalene (CAS no. 91-20-3) administered by gavage to Sprague-Dawley (CD) rats on gestational days 6 through 15. National Toxicology Program, National

NAPHTALÈNE

institute of Environmental Health Sciences, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institute of Health. Research Triangle Park. TER-91006

NTP (1992) - National Toxicology Program. Technical report series No. 410. Toxicology and carcinogenesis studies of naphthalene (CAS No. 91-20-3) (inhalation studies). Research Triangle Park. TER-91021

NTP (2000) - National Toxicology Program (2000) toxicology and carcinogenesis studies of naphthalene (CAS N°91-20-3) in F344/N rats (inhalation studies). National Toxicology Program, National Institute of Environmental Health Sciences, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institute of Health. Research Triangle Park. NTP technical report N° 500; NIH Publ. N°01-4434.

OEHHA (2003) - REL naphthalene. Office of Environmental Health Hazard Assessment. http://www.oehha.ca.gov/air/chronic_rels/pdf/.

OEHHA (2011) - Adoption of the Revised Technical Support Document for Cancer Potency Factors. Appendix A. A lookup table containing unit risk and cancer potency values. . Office of Environmental Health Hazard Assessment. http://www.oehha.org/air/hot_spots/tsd052909.html.

OMS (2000) - Air Quality Guidelines for Europe. Copenhagen. 2nd.

OMS (2011) - Guidelines for drinking-water quality, fourth edition. Geneva. 4rd, p 564.

Orzalesi N., Miglavacca L. and Miglior S. (1994) - Subretinal neovascularization after naphthalene damage to the rabbit retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **35**, 696-705.

Ostlere L., Amos R. and Wass J.A. (1988) - Haemolytic anaemia associated with ingestion of naphthalene-containing anointing oil. *Postgrad Med J*, **64**, 444-446.

Ott F., Harris R. and O'Hara S. (1978) - Acute and sublethal toxicity of naphthalene and three methylated derivatives to the estuarine copepod, *Eurytemora affinis*. *Mar. Environ. Res.*, **1**, 49-58.

Owa J.A. (1989) - Relationship between exposure to icterogenic agents glucose - phosphate dehydrogenase deficiency and neonatal jaundice in Nigeria. *Acta Paediatr Scand*, **78**, 6, 848-852.

Papciak R. and Mallory V. (1990) - Acute toxicological evaluation of naphthalene. *J Am Coll Toxicol (Part B)*, 17-19.

Parkhurst B. (1982) Environmental risk analysis of wastewaters produced by synthetic fuels technologies. vol, In: *Environmental Risk Analysis for Chemicals*, V. N. e. Conway Eds.

Pellizzari E.D., Hartwell T.D., Harris B.S.H., Waddell R.D., Whitaker D.A. and Erickson M.D. (1982) - Purgeable organic compounds in mother's milk. *Bull Environ Contam Toxicol*, **28**, 322-328.

Perry R.H., Green D.W. and Maloney J.O. (1973) - Perry's Chemical Engineers Handbook, McGraw-Hill Book Company. 5th ed, p 1954 pp.

Petersen G. and Kristensen P. (1998) - Bioaccumulation of lipophilic substances in fish early life stages. *Environ Toxicol Chem*, **17**, 1385-1395.

Plasterer M.R., Bradshaw W.S., Booth G.M., Carter M.W., Schuler R.L. and Hardin B.D. (1985) - Developmental toxicity of nine selected compounds following prenatal exposure in the mouse:

NAPHTALÈNE

naphthalene, p-nitrophenol, sodium selenite, dimethyl phthalate, ethylenethiourea, and four glycol ether derivatives. *J Toxicol Environ Health*, **15**, 1, 25-38.

Prager J.C. (1995) - Naphtalene, Van Nostrand Reinhold, vol 1, pp. 854-858.

PRI (1986) - Developmental toxicity study in rabbits: Naphthalene. Pharmakon Research International. Waverly. PH 329-TX-001-85.

Probst G.S., McMahon R.E., Hill L.E. and al e. (1981) - Chemically induced unscheduled DNA synthesis in primary rat hepatocyte cultures: a comparison with bacterial mutagenicity tests using 218 compounds. *Environ Mutagen*, **3**, 11-32.

Purchase I.F.H., Longstaff E., Ashby J., Styles J.A., Anderson D., Leferve P.A. and Westwood F.R. (1978) - An evaluation of 6-short-term tests for detecting organic chemical carcinogens. *Br J Cancer*, **37**, 873-959.

Ren L., Huang X.-D., McConkey B., Dixon D. and Greenberg B. (1994) - Photoinduced toxicity of three polycyclic aromatic hydrocarbons (fluoranthene, pyrene, and naphthalene) to the duckweed *Lemna gibba* L. G-3. *Ecotoxicol Environ Saf*, **28**, 160-171.

Rice S.D. and Thomas R.E. (1989) - Effect of pre-treatment exposures of toluene or naphthalene on the tolerance of pink salmon (*Onchorygorbus chanchus*) and kelp shrimp (*Eualis suckleyi*). *Comp Biochem Physiol*, **94C**, 289-293.

Riley R.T., Mix M.C., Schaffer R.L. and Bunting D.L. (1981) - Uptake and accumulation of naphthalene by the oyster *Ostrea edulis*, in a flow-through system. *Marine Biol*, **61**, 267-276.

Rippen G., Ilgenstein M., Klöpffer W. and Poremski H. (1982) - Screening of the adsorption behaviour of new chemicals: natural soils and model adsorbents. *Ecotoxicol Environ Saf*, **6**, 236.

Ritter J.K., Owens I.S., Negishi M., Nagata K., Sheen Y.Y., Gillette J.R. and Sasame H.A. (1991) - Mouse pulmonary cytochrome P-450 naphthalene hydroxylase: cDNA cloning, sequence, and expression in *Saccharomyces cerevisiae*. *Biochemistry*, **30**, 48, 11430-11437.

Rossa V. and Pau H. (1988) - Is the experimental naphthalene cataract a model for human senile cataract? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, **226**, 3, 291-293.

Rozman K., Summer K.H., Rozman T. and Greim H. (1982) - Elimination of thioethers following administration of naphthalene and diethylmaleate to the rhesus monkey. *Drug Chem Toxicol*, **5**, 3, 265-275.

RTC (1999) - Naphtalene Unscheduled DNA synthesis (UDS) after in vivo treatment (Autoradiographic method). Research Toxicology Center (RTC). Report N° 7225-M-03399.

Rundell J.O., Guntakatta M. and Matthews E.J. (1983) - Criterion development for the application of BALB/c-3T3 cells to routine testing for chemical carcinogenic potential. *Environ Sci Res*, **27**, 309-324.

Saeed M.S., Higginbotham E.R., Rogan E.G. and Cavalieri E.L. (2007) - Formation of depurinating N3adenine and N7guanine adducts after reaction of 1,2-naphthoquinone or enzyme-activated 1,2-dihydroxynaphthalene with DNA. Implication for the mechanism of tumor initiation by naphthalene *Chem Biol Interact*, **165**, 175-188.

NAPHTALÈNE

- Saethre L., Falk-Peterson I., Syndes L., Lonning S. and Naley A. (1984) - Toxicity and chemical reactivity of naphthalene and methylnaphthalenes. *Aquat. Toxicol.*, **5**, 291-306.
- Sakai M., Yoshida D. and Mizusaki (1985) - Mutagenicity of polycyclic aromatic hydrocarbons and quinones on *Salmonella typhimurium* TA97. *Mutat Res*, **156**, 61-67.
- Sanemasa I., Shi W.J. and Toshio D. (1994) - A Method for Determining the Octanol/Water Partition Coefficients of Volatile Hydrocarbons. *Anal Sci*, **10**, 4, 655 - 657.
- Santé Canada (2010) - L'évaluation des risques pour les sites contaminés fédéraux au Canada. Partie II: Valeurs toxicologiques de référence (VTR) de santé Canada et paramètres de substances chimiques sélectionnées, version 2.0.
- Sasaki J.C., Arey J., Eastmond D.A., Parks K.K. and Grosovsky A.J. (1997) - Genotoxicity induced in human lymphoblasts by atmospheric reaction products of naphthalene and phenanthrene. *Mutat Res*, **393**, 23-35.
- Schafer W.B. (1951) - Acute hemolytic anemia related to naphthalene: Report of a case in a newborn infant. *Pediatrics*, **7**, 172-174.
- Schmähl D. (1955) - Testing of naphthalène and anthracene for carcinogenic effects in rats. *Z Krebsforsch*, **60**, 697-710.
- Seixas G.M., Andon B.M., Hollingsthead P.G. and Thilly W.G. (1982) - The aza-arenes as mutagens for *Salmonella typhimurium*. *Mutat Res*, **102**, 201-212.
- Shannon K. and Buchanan G.R. (1982) - Severe hemolytic anemia in black children with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Pediatrics*, **70**, 3, 364-369.
- Shopp G.M., White K.L., Holsapple M.P., Barnes D.W., Duke S.S., Anderson A.C., Condie L.W., Hayes J.R. and Borzelleca J.F. (1984) - Naphthalene toxicity in CD-1 mice: General toxicology and immunotoxicology. *Fund Appl Toxicol*, **1984**, 4, 406-419.
- Shultz M.A., Choudary P.V. and Buckpitt A.R. (1999) - Role of Murine Cytochrome P-450 2F2 in Metabolic Activation of Naphthalene and Metabolism of Other Xenobiotics. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **290**, 1, 281-288.
- Sina J.F., Bean C.L., Dysart G.R., Taylor V.I. and Bradley M.O. (1983) - Evaluation of the alkaline elution /rat hepatocyte assay as a predictor of carcinogenic potential. *Mutat Res*, **113**, 357-391.
- Smith R.L. and Hargreaves B.R. (1983) - A simple toxicity apparatus for continuous flow with small volumes: Demonstration with mysids and naphthalene. *Bull Environ Contam Toxicol*, **30**, 406-412.
- Sorg R.M., Naismith R.W. and Matthews R.J. (1985) - Micronucleus test (MNT). Pharmakon Research International Inc. Submitted to TEXACO Inc. Beacon, NY submitted to US EPA by TEXACO, Inc. Office of Toxic Substances Microfiche
Waverly, PA. OTS0513639.
- Srivastava S.K. and Nath R. (1969) - Metabolic alterations in experimental cataract. Part I. Inhibition of lactate dehydrogenase and appearance of o-diphenol oxidase in cataractous lens of naphthalene fed rabbits. *Indian J Med Res*, **57**, 2, 225-227.

NAPHTALÈNE

- Stanley J.S.** (1986) - Broad scan analysis of the FY82 national human adipose tissue survey specimens, Vol I. Executive summary. Environmental Protection Agency, Office of Toxic substances. Washington DC.
- STF** (1991) - Naphtalene, Environmental Systems and Technologies. Soil Transport and Fate Database and Model Management System),. Blacksburg. CD.
- Stillwell W.G., Bouwsma O.J., Thenot J.P. and et al** (1978) - Methylthio metabolites of naphthalene excreted by the rat. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*, **20**, 3, 509-530.
- Summer K.H., Rozmann K., Coulston F. and et al** (1979) - Urinary excretion of mercapturic acids in chimpanzees and rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, **50**, 207-212.
- Thursby G.B., Steele R.L. and Kane M.E.** (1985) - Effect of organic chemicals on growth and reproduction in the marine red alga *Champia Parvula*. *Environmental Toxicology and Chemistry*, **4**, 6, 797-805.
- Tingle M., Pirmohmed M. and Templeton E.** (1993) - An investigation of the formation of cytotoxic, genotoxic, protein-reactive and stable metabolites from naphthalene by human liver microsomes. *Biochem Pharmacol*, **46** (9), 1529-1538.
- Tonelli Q.J., Custer R.P. and Sorof S.** (1979) - Transformation of cultured mouse mammary glands by aromatic amines and amides and their derivatives. *Cancer Res*, **39**, 1784-1792.
- Trucco R.G., Engelhardt F.R. and Stacey B.** (1983) - Toxicity, accumulation and clearance of aromatic hydrocarbons in *Daphnia pulex*. *Environ Pollut (Series A)*, **31**, 191-202.
- Tsuda H., Lee G. and Farber E.** (1980) - Induction of resistant hepatocytes as a new principle for a possible short-term in vivo test for carcinogens. *Cancer Res*, **40**, 1157-1164.
- Turkall R.M., Skowronski G.A., Kadry A.L. and et al** (1994) - A comparison study of the kinetic and bioavailability of pure and soil-adsorbed naphthalene in dermally exposed male rat. *Arch Environ Contam Toxicol*, **26**, 504-509.
- Ullmann** (1991) - Naphtalene and Hydronaphtalenes, VCH, vol A17, pp. 1-8.
- US EPA** (1992) - Dermal exposure assessment: principles and applications. U.S. Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances. Interim report. EPA/600/8-91/011B. <http://www.epa.gov/epahome/search.html>
- US EPA** (1994) - Methods for derivation of inhalation reference concentrations and application of inhalation dosimetry. EPA/600/8-90/066F. Environmental Protection Agency, Office of Health and Environmental Assessment. Washington.
- US EPA** (1996) - Toxicological review of naphthalene. U.S. Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances. <http://www.epa.gov/epahome/search.html>
- US EPA** (2003) - Draft final guidelines for carcinogen risk assessment. U.S. Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances. Washington.
- US EPA (IRIS)** (1998) - Naphthalene - Integrated Risk Information System. U.S. Environmental Protection Agency - Cincinnati. <http://www.epa.gov/ngispgm3/iris/>.

NAPHTALÈNE

- Valaes T., Doxiadis S.A. and Fessas P. (1963) - Acute hemolysis due to naphthalene inhalation. *J Pediatr*, **63**, 904-915.
- Veerkamp W. and ten Berge W.F. (1994) - The concepts of HESP. Reference manual. Human exposure to soil pollutants. The Hague, Shell International Petroleum Maatschappij, . Version 2.10a, pp. 1-66.
- Veith G.D., De Foe D.L. and Bergstedt B.V. (1979) - Measuring and estimating the bioconcentration factors of chemicals in fish. *J Fish Res Board Can*, **36**, 1040-1048.
- Verschueren K. (1996) - Naphtalene. New York, Van Nostrand Reinhold Co. 3rd, pp. 1756-1762.
- Vindimian E., Bisson M., Dujardin R., Flammarion P., Garric J., Babut M., Lamy M.H., Porcher J.M. and Thybaud E. (2000) - Complément au SEQ-Eau : méthode de détermination des seuils de qualité pour les substances génotoxiques. INERIS. Verneuil-en-Halatte. Rapport final. 135
- Walter H., Consolaro F., Gramatica P., Scholze M. and Altenburger R. (2002) - Mixture toxicity of priority pollutants at no observed effect concentrations (NOECs). *Ecotoxicology* **11**, 299-310.
- Wells P., Wilson B. and Lubek B.M. (1989) - *In vivo* murine studies on the biochemical mechanism of naphtalene cataractogenesis. *Toxicol Appl Pharmacol*, **99** (3), 433-473.
- West J.A.A., Pakenham G., Morin D., Fleschner C.A., Buckpitt A.R. and Plopper C.G. (2001) - Inhaled naphthalene causes dose dependent Clara cell cytotoxicity in mice but not in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, **173**, 114-119.
- Wild S.R. and Jones K.C. (1991) - Studies on the polynuclear aromatic hydrocarbon content of carrots (*Daucus Carota*). *Chemosphere*, **23**, 2, 243-251.
- Wilson A.S., Tingle M.D., Kelly M.D. and Park B.K. (1995) - Evaluation of the generation of genotoxic and cytotoxic metabolites of benzo[a]pyrene, aflatoxin B₁, naphtalene and tamoxifen using human liver microsomes and human lymphocytes *Hum Exp Toxicol*, **14**, 507-515.
- Wilson A.S., Davis C.D., Williams D.P., Buckpitt A.R., Pirmohamed M. and Park B.K. (1996) - Characterisation of the toxic metabolite(s) of naphthalene. *Toxicology*, **114**, 3, 233-242.
- Wolf O. (1976) - Cancers in chemical workers in a former naphtalene purification plant. *Dt Gesundh Wesen*, **31**, 996-999.
- Wolf O. (1978) - Carcinoma of the larynx in naphtalene purifiers. *Z Ges Hyg.*, **24**, 737-739.
- Xu G.T., Zigler J.S. and Lou M.F. (1992a) - Establishment of a naphthalene cataract model *in vitro*. *Exp Eye Res*, **54**, 73-81.
- Xu G.T., Zigler J.S. and M.F. L. (1992b) - The possible mechanism of naphthalene cataract in rat and its prevention by an aldose reductase inhibitor (ALO1576). *Exp Eye Res*, **54**, 63-72.
- Yang M., Koga M., Katoh T. and Kawamoto T. (1999) - A study for the proper application of urinary naphthols, new biomarkers for airborne polycyclic aromatic hydrocarbons. *Arch Environ Contam Toxicol*, **36**, 99-108.
- Zinkham W. and Childs B. (1957) - Effects of vitamin K and naphthalene metabolites on glutathione metabolism of erythrocytes from normal newborn and patients with naphthalene hemolytic anemia. *Am J Dis Child*, **94**, 420-423.

NAPHTALÈNE

Zinkham W. and Childs B. (1958) - A defect of glutathione metabolism of erythrocytes from patients with naphthalene-induced hemolytic anemia. *Pediatrics*, **22**, 461-471.

Zuelzer W. and Apt L. (1949) - Acute hemolytic anemia due to naphthalene poisoning: A clinical and experimental study. *J Am Med Assoc*, **141**, 185-190.