

Valeurs guides de qualité d'air intérieur

Le naphthalène

- Avis de l'Afsset
- Rapport d'expertise collective



AVIS

de l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail

Relatif à la proposition de valeur guide de qualité de l'air intérieur pour le naphthalène

Auto-Saisine Afsset (2004)

L'Afsset a pour mission de contribuer à assurer la sécurité sanitaire dans le domaine de l'environnement et du travail et d'évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter. Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires.

Contexte

En zone tempérée, la population passe en moyenne 85 % de son temps dans des environnements clos, principalement dans l'habitat. L'environnement intérieur offre une grande diversité de situations de pollution, avec de nombreux agents physiques et contaminants chimiques ou microbiologiques, liés aux bâtiments, aux équipements, à l'environnement extérieur immédiat et au comportement des occupants.

A l'échelle internationale, l'Organisation mondiale de la santé s'est engagée à publier en 2009 des valeurs guides de qualité de l'air intérieur (Development of WHO Guidelines for Indoor Air Quality – conclusions d'un groupe de travail lors de la conférence du 23 - 24 Octobre 2006).

En France, les résultats du programme « Logement » de l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur (OQAI), publiés dans un rapport en novembre 2007, ont permis de dresser un premier état de la qualité de l'air à l'intérieur des logements français. Le rapport décrit des distributions statistiques qui montrent pour un certain nombre de polluants la répartition des logements en fonction des concentrations mesurées. Cette première référence sur la qualité de l'air du parc de logements français souligne la nécessité de disposer, au niveau national, de valeurs guides permettant d'asseoir des recommandations, voire d'une réglementation dans ce domaine.

Présentation de la question posée

En raison de l'enjeu sanitaire que présente la qualité de l'air intérieur, l'Afsset s'est auto-saisie en 2004 pour proposer des valeurs guides de qualité de l'air intérieur. Cette démarche vise à apporter aux pouvoirs publics des éléments utiles à la gestion de ce risque. Elle répondait à un des objectifs majeurs du Plan National Santé Environnement (PNSE 1) 2004-2008 : « garantir un air et une eau de bonne qualité » et s'inscrit dans la continuité des conclusions du Grenelle de l'environnement en 2007 qui a proposé plusieurs actions sur la qualité de l'air intérieur. Le projet de PNSE 2 intègre ainsi des mesures relatives à l'amélioration de la qualité de l'air intérieur.

Les valeurs guides de qualité de l'air intérieur sont exprimées en termes de concentration dans l'air d'un polluant, associée à un temps d'exposition, en dessous de laquelle aucun effet sanitaire, aucune nuisance, ou aucun effet indirect important sur la santé n'est en principe attendu au sein de la population générale. S'agissant de substances présentes dans l'air intérieur et dont les effets sanitaires se manifesteraient sans seuil de dose (généralement des substances cancérigènes génotoxiques), les valeurs guides sont exprimées sous la forme de niveaux de risque correspondant à une probabilité de survenue de la maladie.

Organisation de l'expertise

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) » avec pour objectif de respecter les points suivants : compétence, indépendance, transparence, traçabilité.

L'Afsset, en collaboration avec le Centre scientifique et technique du bâtiment (CSTB), a mis en place en janvier 2005 un groupe de travail « Valeur guide de qualité de l'air intérieur ». L'Afsset a confié au Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Evaluation des risques liés aux milieux aériens » le suivi de l'instruction de cette saisine. Le groupe de travail est constitué de représentants d'organismes et de chercheurs compétents en santé environnementale et en matière d'expertise sur l'air intérieur. Il a élaboré depuis 2005 une méthode de choix de valeurs guide de qualité d'air intérieur (VGAI) (rapport Afsset « Document cadre et éléments méthodologiques » publié en juillet 2007).

La démarche adoptée par le groupe de travail pour proposer la VGAI du naphtalène se décompose en trois grandes étapes :

- 1ère étape : analyse de la cohérence des données de toxicocinétique, de toxicodynamie et des effets liés à la substance ;
- 2ème étape : recueil des différentes valeurs guides (VG) et valeurs toxicologiques de référence (VTR) avec le détail de leur construction et des études de référence ;
- 3ème étape : étude critique des valeurs recensées et proposition de VGAI françaises.

Une hiérarchisation des substances d'intérêt a été réalisée sur la base de travaux d'expertise existants (OQAI – 2003 et INDEX 2005) qui a permis d'établir une liste de polluants prioritaires* pour lesquels il est possible et pertinent, en l'état actuel des connaissances, d'élaborer des VGAI françaises.

Les travaux du groupe de travail ont été soumis régulièrement au CES « Evaluation des risques liés aux milieux aériens » tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques. Concernant le naphtalène, le groupe de travail s'est réuni à 6 reprises entre le 23 mai 2008 et le 3 mars 2009 et a présenté ses résultats au CES « Evaluation des risques liés aux milieux aériens » lors de la séance du 20 mars 2009. Le rapport a également été présenté au CES « Evaluation des substances chimiques » lors de la séance du 27 novembre 2008.

Cet avis se base pour les aspects scientifiques sur le rapport final d'expertise collective (Propositions de Valeurs Guides de qualité d'Air Intérieur – naphtalène, mars 2009) adopté par le CES lors de sa séance du 20 mars 2009.

* Formaldéhyde, Benzène, Monoxyde de carbone, Particules de diamètre inférieur à 10 µm (PM10), Naphtalène, Phtalate de di(2-éthylhexyle) (DEHP), Dioxyde d'azote, Acétaldéhyde, Trichloréthylène, Tétrachloroéthylène, Ammoniac.

Avis et recommandations de l'Afsset

Dans l'air intérieur, le naphtalène provient de multiples sources intérieures (fumée de tabac, processus de combustion, plastifiants, résines, teintures, papiers d'emballage, répulsifs pour insectes notamment les mites, etc.) mais également d'une potentielle pollution des sols (avec des niveaux parfois élevés) ou d'autres apports extérieurs (trafic, chauffage, industries, combustion de la biomasse, etc.).

L'inhalation apparaît comme étant la voie d'exposition prépondérante pour la population générale.

Concernant les effets sanitaires associés à une exposition court-terme, les seuls éléments chez l'Homme proviennent principalement de cas d'intoxications et d'études anciennes dont les résultats ne sont pas exploitables en termes quantitatifs. Des cas d'anémies hémolytiques ont été rapportés, quelles que soient les voies d'exposition, qui dans certaines circonstances ont été suivis de décès.

Concernant les effets non cancérogènes associés à une exposition long-terme, les études chez l'Homme indiquent des anémies hémolytiques, en particulier chez le nouveau-né, accompagnées d'un ictère. Des cataractes ont également été observées dans certaines circonstances d'expositions professionnelles. Aucune information quantitative n'est disponible sur la relation dose-effet de cette substance. Par ailleurs, il n'existe pas dans la littérature scientifique d'étude épidémiologique sur les effets d'une exposition au naphtalène seul.

Concernant les effets cancérogènes associés à une exposition long-terme, en l'état actuel des connaissances, les données humaines ne sont pas suffisantes pour établir un lien causal entre l'exposition au naphtalène et la survenue de cancer.

Chez l'animal, les résultats indiquent une augmentation de l'incidence des adénomes de l'épithélium respiratoire et des neuroblastomes de l'épithélium olfactif (tumeur d'un type très rare). Ces données ne sont pas en l'état transposables à l'Homme.

Le naphtalène est classé en tant que substance cancérogène de catégorie 3 par l'Union Européenne et dans le groupe 2B par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC).

Les données disponibles issues d'études *in vivo* et *in vitro* indiquent que le naphtalène n'est pas génotoxique.

L'analyse approfondie des valeurs de références existantes (VG et VTR) a permis d'identifier que :

- **Pour une exposition aiguë**, il n'existe pas de VG, ni de VTR pour le naphtalène ;
- **Pour une exposition intermédiaire**, il n'existe pas de données toxicologiques ;
- **Pour une exposition chronique**, la valeur guide d'INDEX¹ de 10 µg.m⁻³, répondant aux critères de qualité scientifique exigés, a été retenue en s'appuyant sur un effet d'irritation nasale.

Conclusions de l'expertise collective

Aucune VGAI court-terme et intermédiaire ne peut être proposée en l'absence de VG et de VTR. Seule une valeur guide pour des expositions chroniques au naphtalène associées à des effets non cancérogènes est proposée :

VGAI long terme :

- **10 µg.m⁻³ pour les effets chroniques non cancérogènes pour une durée d'exposition supérieure à un an.**

¹ Valeur guide de qualité de l'air intérieur proposée dans le cadre d'un projet financé par la commission européenne

Il est proposé de comparer cette valeur avec les niveaux d'exposition disponibles afin d'apporter une aide à la gestion du risque.

Pour le naphthalène, il n'existe pas de donnée française (aucune mesure n'a été réalisée par l'OQAI). Néanmoins, il existe dans la littérature des données d'exposition au niveau européen. Les niveaux d'exposition recueillis apparaissent faibles (environ 1 à 4 $\mu\text{g.m}^{-3}$) en comparaison de la valeur guide proposée (10 $\mu\text{g.m}^{-3}$).

Les seules concentrations mesurées récemment et fondées sur un échantillon représentatif de logements ont été recueillies en Allemagne². Sur 555 logements investigués de 2003 à 2006, 7 % seulement avaient une concentration en naphthalène supérieure à la limite de quantification de 1 $\mu\text{g.m}^{-3}$, avec une valeur maximale à 4,9 $\mu\text{g.m}^{-3}$.

Quelques cas de contamination importante dans l'air des logements en France ont été constatés principalement dans des situations de sols pollués ou d'utilisation massive de produits antimite. La prévalence des expositions élevées semble actuellement très faible. Compte tenu de l'interdiction prochaine³ du naphthalène comme répulsif en tant que biocide, les intoxications aiguës issues de cette utilisation devraient à terme disparaître.

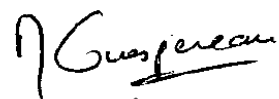
Au vu des résultats de l'expertise, constatant l'insuffisance de données, l'Agence recommande :

- de documenter les niveaux d'exposition et leur variabilité temporelle notamment dans les bâtiments construits sur ou à proximité de sols pollués pour confirmer certains résultats ponctuels indiquant des concentrations de l'air intérieur très élevées en naphthalène ;
- d'étudier, en fonction de la variabilité des niveaux d'exposition qui seront étudiés dans le cadre de la recommandation précédente, la pertinence de construire une VTR aiguë pour proposer à terme une VGAI aiguë.

Par ailleurs, il paraît souhaitable de mettre en place une veille scientifique concernant la relation causale et le mécanisme d'action entre exposition au naphthalène et apparition de cancer chez l'Homme.

L'Afsset note que la VGAI proposée ne préjuge pas des modalités d'échantillonnage et de mesure à adopter pour en évaluer le respect dans les environnements intérieurs. L'Afsset recommande d'entreprendre des travaux visant à établir des protocoles de mesures appropriés destinés à accompagner la VGAI proposée et à en évaluer le respect.

Le Directeur général



Martin GUESPEREAU

² GerES (2008). Vergleichswerte für flüchtige organische Verbindungen (VOC und Aldehyde) in der Innenraumluft von Haushalten in Deutschland, Ergebnisse des repräsentativen Kinder-Umwelt-Surveys (KUS) des Umweltbundesamtes, Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz, 51: 109-112.
<http://www.umweltbundesamt.de/gesundheit/survey/publikationen/KUS-VOC-Innenraumluft-2008.pdf>

³ Le 21/08/2009 en tant que répulsif (TP19) : <http://www.ecologie.gouv.fr/Suivi-du-programme-d-examen-des.html>



agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail

Proposition de valeurs guides de qualité d'air intérieur

Naphtalène

Auto-saisine

RAPPORT d'expertise collective

Comité d'Experts Spécialisés « Evaluation des risques liés aux milieux aériens »

Groupe de travail « Valeurs guides de qualité d'air intérieur (VGAI) »

Mars 2009

Mots clés

Recommandations, valeurs guides, qualité, air intérieur, naphtalène, effet santé, population générale.

Présentation des intervenants

GROUPE DE TRAVAIL

Président

M. René ALARY – Retraité du LCCP, ingénieur chimiste expert en environnement, air ambiant, air intérieur, air des lieux de travail – membres du CES « Milieux Aériens »

Membres

M. Pierre-André CABANES – médecin en charge de l'évaluation des risques sanitaires (EDF-GDF), membre du CES « Milieux aériens »

M. Yvon LE MOULLEC – ingénieur hygiéniste, compétences en mesure de l'exposition aux pollutions atmosphériques physico-chimiques (LHVP)

M. Jean-Ulrich MULLOT – pharmacien, compétences en chimie analytique et en évaluation des risques environnementaux et professionnels (Service de Santé des Armées)

Mme Anne-Elisabeth PEEL – pharmacien, docteur en toxicologie, compétences en atmosphère confinée (DGA)

Organismes

CSTB représenté par Mme Séverine KIRCHNER, membre du CES « Milieux aériens », docteur en chimie de la pollution, coordinatrice scientifique de l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur

INERIS représenté par Mme Corinne MANDIN, ingénieur en charge d'évaluation de risques sanitaires

InVS représenté par M. Frédéric DOR, pharmacien, évaluateur impact sanitaire, département santé environnement

Mme Claire GOURIER-FRERY, épidémiologiste, département santé environnement

RAPPORTEURS AUPRES DU CES « MILIEUX AERIENS »

M. René ALARY – Retraité du LCCP, ingénieur chimiste expert en environnement, air ambiant, air intérieur, air des lieux de travail

M. Pierre-André CABANES – médecin en charge de l'évaluation des risques sanitaires (EDF-GDF)

Mme Séverine KIRCHNER, membre du CES « Milieux aériens », docteur en chimie de la pollution, coordinatrice scientifique de l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur

ADOPTION DU RAPPORT PAR LE COMITE D'EXPERTS SPECIALISES

Ce rapport a été soumis pour commentaires au CES :

- Evaluation des risques liés aux milieux aériens – 20 mars 2009

Président

M. Christian ELICHEGARAY – Chef du département « Surveillance de la qualité de l'air » (ADEME) – Spécialités : physico-chimie de l'atmosphère, surveillance de la qualité de l'air.

Membres

M. René ALARY – Responsable du département Air (Laboratoire central de la préfecture de police) – Spécialités : pollution et chimie atmosphérique.

Mme Isabella ANNESI MAESANO – Responsable de l'équipe « Epidémiologie des maladies allergiques et respiratoires » (Faculté de médecine St-Antoine) – Spécialités : épidémiologie respiratoire.

M. Olivier BLANCHARD – Ingénieur de recherche (INERIS) – Spécialités : évaluation des risques sanitaires, pollution atmosphérique.

M. Pierre-André CABANNES – Médecin adjoint au service médical (EDF) – Spécialités : évaluation des risques sanitaires.

M. Dave CAMPAGNA – Responsable de la mise en place d'une surveillance épidémiologique au sein des agents de la RATP – Spécialités : épidémiologie.

Mme Véronique DELMAS – Directrice (Air Normand) – Spécialités : surveillance de la qualité de l'air.

Mme Véronique EZRATTY – Médecin évaluateur de risques (EDF) – Spécialités : évaluation des risques, (risques professionnels).

M. Robert GARNIER – Médecin toxicologue (Centre antipoisons de Paris) – Maître de conférence (Hôpital Fernand Vidal) – Spécialités : toxicologie.

M. Philippe GLORENNEC – Enseignant chercheur (EHESP) – Spécialités : épidémiologie, évaluation des risques sanitaires.

Mme Séverine KIRCHNER – du pôle Expologie des environnements intérieurs (CSTB) Coordinatrice de l'OQAI – Spécialités : chimie et pollution de l'atmosphère, air intérieur.

Mme Agnès LEFRANC – Adjointe au responsable du département santé-environnement (InVS) – Spécialités : épidémiologie, évaluation d'impact sanitaire.

M. Maurice MILLET – Maître de conférences des universités (Centre de Géochimie de la surface, Université Louis Pasteur) – Spécialités : physique-chimie, pesticides dans l'air.

M. Alain MARCHEOINE – Directeur Air et Transport (ADEME) – Spécialités : qualité de l'air, émissions dans l'air.

M. Yannick MOREL – Chef du département détection biologique (Centre d'études du Bouchet) – Spécialités : toxicologie moléculaire.

M. Jean-Paul MORIN – Chargé de recherche (INSERM) – Spécialités : métrologie et toxicologie des aérosols complexes atmosphériques et de combustion ; dépollution automobile.

M. Christophe PARIS – Médecin professeur des universités et praticien hospitalier (CHU de Nancy) – Spécialités : épidémiologie, pathologie professionnelles.

M. Vincent-Henry PEUCH – Chercheur en modélisation numérique de la composition chimique de l'atmosphère (Centre National de Recherches Météorologiques) – Spécialités : modélisation atmosphérique.

M. Charles POINSOT – Directeur (Atmo Nord-Pas-de-Calais) – Spécialités : surveillance de la qualité de l'air.

Mme Martine RAMEL – Responsable du programme LCSQA (INERIS) – Spécialités : qualité de l'air, polluants de l'air.

M. Rémy SLAMA – Chercheur (INSERM) – Spécialités : épidémiologie, pollution atmosphérique.

M. Fabien SQUINAZI – Médecin biologiste, directeur (Laboratoire d'hygiène de la ville de Paris) – Spécialités : air intérieur, pathologies professionnelles induites par la qualité de l'air, microbiologie.

M. Jacques VENDEL – Chef de laboratoire (IRSN) – Spécialités : aérosols, connaissances métrologie.

Il a également fait l'objet d'une présentation au CES « Evaluation des risques liés aux substances chimiques » le 27 novembre 2008.

Mme Béatrice SECRETAN a été nommée rapporteur pour la partie 4 Synthèse des données toxicologiques. Après prise en compte des commentaires, le rapport a été approuvé par les membres du groupe de travail le 3 mars 2009.

Après prise en compte des commentaires du CES « Milieux aériens », Le rapport a été adopté par le CES « Evaluation des risques liés aux milieux aériens » le 20 mars 2009.

COORDINATION SCIENTIFIQUE

Mme Nathalie BONVALLOT – Toxicologue, chef de projets scientifiques – Afsset

M. Guillaume BOULANGER – Chef de projets scientifiques – Afsset

Mme Marion KEIRSBULCK – Chargée de projets scientifiques – Afsset

Mme Séverine KIRCHNER – Docteur en chimie de la pollution – CSTB

REDACTEUR DE LA FICHE

Mme Corinne MANDIN – INERIS

Mme Michèle BISSON – INERIS

Mme Nathalie BONVALLOT – Afsset

Secrétariat administratif

Mme Séverine BOIX – Afsset

SOMMAIRE

Présentation des intervenants.....	3
Expertise collective : synthèse et conclusions	8
Abréviations	12
Liste des tableaux.....	14
Liste des figures	14
1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine.....	15
1.1 Contexte.....	15
1.2 Objet de la saisine.....	16
1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation	17
2 Introduction	18
3 Informations générales.....	19
3.1 Identification de la substance.....	19
3.2 Propriétés physicochimiques	19
3.3 Sources d'émission	20
3.3.1 Sources liées au milieu intérieur (hors milieu professionnel à pollution spécifique).....	20
3.3.2 Sources liées au milieu extérieur.....	20
3.4 Données de concentrations dans l'air	21
3.4.1 Concentrations dans l'air intérieur	21
3.4.1.1 Concentrations dans l'habitat	21
3.4.1.2 Concentrations dans les écoles et les crèches	23
3.4.1.3 Concentrations dans les bureaux.....	23
3.4.1.4 Concentrations dans les parcs de stationnement couverts	23
3.4.1.5 Concentrations dans les véhicules de transport.....	24
3.4.1.6 Concentrations dans les autres lieux de vie	24
3.4.2 Concentrations dans l'air extérieur	24
3.4.3 Ratio des concentrations intérieur / extérieur	25
3.5 Contribution de l'exposition par inhalation dans l'air intérieur.....	25
4 Synthèse des données toxicologiques.....	26
4.1 Toxicocinétique.....	26
4.1.1 Chez l'homme	26
4.1.2 Chez l'animal	26
4.1.3 Modèles toxicocinétiques.....	28
4.2 Effets sanitaires	29
4.2.1 Effets non cancérogènes	29
4.2.1.1 Effets aigus	29
4.2.1.2 Effets chroniques.....	31
4.2.2 Effets reprotoxiques	39

4.2.3 Effets cancérogènes	40
4.3 Mécanisme d'action	45
4.4 Populations sensibles	46
4.5 Seuil olfactif.....	47
5 Recueil des valeurs guides et des valeurs toxicologiques de référence ..	48
5.1 Valeurs guides.....	48
5.1.1 Valeurs guides établies par des instances supranationales ou lors d'expertises nationales récentes	48
5.1.2 Autres valeurs guides	49
5.2 Valeurs toxicologiques de référence	49
5.2.1 VTR pour des expositions aiguës	49
5.2.2 VTR pour des expositions intermédiaires.....	50
5.2.3 VTR pour des expositions chroniques	50
5.2.3.1 VTR à seuil.....	50
5.2.3.2 VTR sans seuil pour les effets cancérogènes	51
6 Choix de la VGAI française.....	55
6.1 Avis sur les différentes VG et VTR du naphtalène.....	55
6.1.1 Considérations préalables	55
6.1.1.1 Effets critiques retenus.....	55
6.1.1.2 Mécanisme d'action proposé pour le naphtalène	56
6.1.1.3 Durées d'exposition à prendre en compte pour la proposition de VGAI française	56
6.1.2 Avis sur les valeurs de référence collectées.....	56
6.1.2.1 Expositions de courtes durées	56
6.1.2.2 Expositions chroniques	56
6.1.2.2.1 Effets non cancérogènes.....	56
6.1.2.2.2 Effets cancérogènes.....	57
6.2 Proposition de VGAI françaises	57
6.2.1 Expositions aiguës	57
6.2.2 Expositions chroniques.....	57
6.2.2.1 Effets non cancérogènes.....	57
6.2.2.2 Effets cancérogènes.....	57
7 Conclusions du groupe de travail.....	58
8 Mise en perspective.....	59
9 Bibliographie	60
ANNEXES.....	66
Annexe 1 : Synthèse des déclarations publiques d'intérêts des experts par rapport au champ de la saisine	67
Annexe 2 : Dispositions réglementaires applicables en France pour le naphtalène	75
Annexe 3 : Méthodes de mesure du naphtalène dans l'environnement.....	76

Expertise collective : synthèse et conclusions



EXPERTISE COLLECTIVE : SYNTHÈSE ET CONCLUSIONS

Relatives à la proposition de valeurs guides de qualité d'air intérieur pour le
naphtalène

Auto-Saisine Afsset (2004)

Ce document synthétise d'une part les travaux du groupe de travail Valeurs guides de qualité d'air intérieur et présente d'autre part les éventuels compléments du Comité d'Experts Spécialisés.

PRESENTATION DE LA QUESTION POSEE

Depuis quelques années, une attention croissante est portée à la qualité de l'air intérieur. Les pouvoirs publics ont créé, en 2001, l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur (OQAI) qui a pour vocation de dresser un état des lieux des expositions aux polluants de l'air intérieur et de leurs déterminants.

En France, une volonté d'approfondissement des connaissances dans ce domaine est demandée dans le cadre du Plan National Santé Environnement (PNSE, 2004-2008). En effet, l'un des trois objectifs du Plan vise à « garantir un air et une eau de bonne qualité ».

Pour faire face à l'enjeu sanitaire que représente la qualité de l'air intérieur et apporter aux pouvoirs publics des éléments utiles à la gestion de ce risque, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail (Afsset) s'est autosaisie en 2004 afin d'élaborer des valeurs guides pour la qualité de l'air intérieur en France, fondées sur des critères sanitaires.

ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'Agence a mis en place en 2005 un groupe de travail co-piloté avec le Centre Scientifique et Technique du Bâtiment (CSTB). L'Agence a ensuite confié au Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Evaluation des risques liés aux milieux aériens » l'instruction de cette auto-saisine lors de sa séance du 16 décembre 2005. Le groupe de travail en place a été ce jour rattaché au CES pour la réalisation des travaux d'expertise.

L'organisation et les travaux d'expertise relatifs au naphtalène ont été soumis régulièrement au CES « Evaluation des risques liés aux milieux aériens ». Le rapport produit par le groupe de travail tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES.

DESCRIPTION DE LA METHODE

Les valeurs guides de qualité d'air intérieur (VGAI), telles que définies par le groupe de travail, sont des concentrations dans l'air d'une substance chimique en dessous desquelles aucun effet sanitaire ou (dans le cas de composés odorants) aucune nuisance ou aucun effet indirect important sur la santé n'est en principe attendu pour la population générale. Elles visent ainsi à préserver la population de tout effet néfaste lié à l'exposition à cette substance. Cette définition est généralement applicable dans le cadre de valeurs guides construites pour protéger d'effets à seuil de dose.

- Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail
253 av. du Général Leclerc 94701 Maisons-Alfort Cedex
Tél. 01.56.29.19.30 Fax 01.43.96.37.67 Mèl afsset@afsset.fr
www.afsset.fr

Dans le cas d'effets sans seuil de dose identifiés, tels que certains effets cancérogènes dont le mode d'action est génotoxique comme par exemple pour le benzène, il existe aussi des valeurs guides mais celles-ci sont exprimées sous la forme de concentrations correspondant à des probabilités de survenue de la maladie.

La démarche adoptée par le groupe de travail missionné par l'Afsset pour proposer les valeurs guide de qualité d'air intérieur (VGAI) du naphtalène se décompose en trois grandes étapes :

- 1ère étape : analyse de la cohérence des données de toxicocinétique, de toxicodynamie et des effets liés à la substance ;
- 2ème étape : recueil des différentes valeurs guides (VG) et valeurs toxicologiques de référence (VTR) avec le détail de leur construction et des études de référence ;
- 3ème étape : étude critique des valeurs recensées et proposition de VGAI françaises.

Les VGAI proposées sont présentées avec des éléments d'information générale utiles à leur mise en perspective (relations doses-effets, sources d'émissions, concentrations dans les environnements intérieurs, etc.).

RESULTAT DE L'EXPERTISE COLLECTIVE

Sources de naphtalène dans l'air intérieur

Le naphtalène appartient à la famille des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAPs). Dans l'air intérieur, il provient de multiples sources intérieures (fumée de tabac, processus de combustion, plastifiants, résines, teintures, papiers d'emballage, répulsifs pour insectes notamment les mites, ...) mais également d'une pollution des sols (avec des niveaux parfois élevés) ou d'autres apports extérieurs (trafic, chauffage, industries, combustion de la biomasse, ...).

Données toxicologiques

Les études menées chez l'Homme concernant les effets aigus et chroniques sont peu nombreuses, et ce pour toutes les voies d'exposition. Les résultats sont principalement issus d'études anciennes dont les durées et les niveaux d'exposition sont rarement précisés. Ainsi, en complément, les études expérimentales animales et *in vitro* ont été consultées afin de renseigner de façon plus précise les effets systémiques.

Toxicocinétique : pour le naphtalène, l'inhalation apparaît comme étant la voie d'exposition prépondérante pour la population générale. Le naphtalène peut être absorbé par le tractus gastro-intestinal et le tractus respiratoire. Il est notamment métabolisé au niveau du foie et des sites d'absorption en formant certains métabolites à l'origine de la toxicité du naphtalène. La majorité du naphtalène absorbé est éliminée dans les urines sous forme de divers métabolites, conjugués ou non.

Les nouveau-nés, dont le foie a encore un fonctionnement insuffisant, et les personnes déficientes en glucose 6 phosphate déshydrogénase (G6PD) (en particulier les populations d'origine méditerranéenne, africaine et asiatique) sont plus sensibles à l'action du naphtalène.

Effets aigus : Les seuls éléments chez l'Homme proviennent principalement de cas d'intoxications et d'études anciennes dont les résultats ne sont pas exploitables en termes quantitatifs. Plusieurs intoxications ont provoqué des anémies hémolytiques pouvant conduire à la mort quelles que soient les voies d'exposition.

Effets chroniques non cancérogènes :

Les études d'exposition chronique chez l'Homme indiquent des anémies hémolytiques, en particulier chez le nouveau-né, et accompagnées d'un ictère. Des cataractes ont également été observées dans certaines circonstances d'expositions professionnelles. Aucune information quantitative et aucune étude épidémiologique sur les effets d'une exposition au naphtalène seul ne sont disponibles.

Chez l'animal, les études les plus récentes mettent en évidence des lésions non néoplasiques au niveau des poumons et des voies nasales (inflammation). En l'absence de données suffisantes chez l'Homme, il est proposé de considérer que ces effets observés chez l'animal pourraient se produire également chez l'Homme.

Concernant les effets reprotoxiques, quelques études ont montré qu'après ingestion par la mère pendant la grossesse, le naphtalène passait la barrière placentaire pouvant conduire à développer une anémie hémolytique néonatale.

Seul l'impact du naphtalène par voie orale sur la reproduction et le développement a été étudié chez l'animal. Les quelques résultats disponibles ne mettent pas en évidence d'effet reprotoxique.

Effets cancérigènes et génotoxiques :

En l'état actuel des connaissances, les données humaines ne sont pas suffisantes pour établir un lien causal entre l'exposition au naphtalène et la survenue de cancer. Chez l'animal, les résultats indiquent une augmentation de l'incidence des adénomes de l'épithélium respiratoire et des neuroblastomes de l'épithélium olfactif (tumeur d'un type très rare). Ces données ne sont pas en l'état extrapolables à l'Homme.

Les données disponibles issues d'études *in vivo* et *in vitro* indiquent que le naphtalène n'est pas génotoxique.

Choix de Valeurs Guides de Qualité d'Air Intérieur

- **Pour une exposition aiguë**, il n'existe pas de valeur guide, ni de VTR pour le naphtalène. Il n'existe par ailleurs aucune information quantitative sur les anémies hémolytiques provoquées par des intoxications au naphtalène (pas de NOAEL, pas de relation dose-effet). Ainsi, aucune VGAI de courte durée ne peut être proposée en l'état actuel des connaissances.
- **Pour une exposition intermédiaire**, il n'existe pas de données toxicologiques.
- **Pour une exposition chronique**, la valeur guide d'INDEX de $10 \mu\text{g.m}^{-3}$, répondant aux critères de qualité scientifique exigés, a été retenue. L'élaboration de cette valeur s'appuie sur l'étude du NTP de 1992, qui a également servi à l'ATSDR, l'US EPA et l'OEHHA pour construire des VTR. L'effet critique est l'irritation nasale, mise en évidence dès la plus faible concentration d'exposition (LOAEL à 51mg.m^{-3}). Après ajustement au temps et application des facteurs d'incertitude, INDEX propose une valeur de $10 \mu\text{g.m}^{-3}$. Le niveau de confiance sur le LOAEL peut être considéré comme faible car l'étude du NTP réalisée en 1992 comporte un certain nombre de limites, en particulier la présence d'un fort taux de mortalité chez les mâles témoins (40 %). Néanmoins, le LOAEL correspondant est conforté par les études postérieures du NTP (2000). La valeur proposée par INDEX n'est donc pas remise en cause par les publications plus récentes.

Au final, compte tenu des éléments scientifiques disponibles, il est proposé de fixer une VGAI long terme à $10 \mu\text{g.m}^{-3}$. Cette valeur guide est applicable pour des durées d'exposition supérieures à un an.

Le Comité d'Experts Spécialisés « Evaluation des risques liés aux milieux aériens » adopte le rapport d'expertise collective lors de sa séance du 20 mars 2009 et fait part de cette adoption à la direction générale de l'Afsset.

CONCLUSIONS DE L'EXPERTISE COLLECTIVE

Compte tenu des données disponibles, une seule valeur guide pour des expositions chroniques au naphtalène associées à des effets non cancérogènes est proposée :

VGAI long terme :

- **10 µg.m⁻³ pour les effets chroniques non cancérogènes pour une durée d'exposition supérieure à un an.**


Au vu des résultats de l'expertise, notamment l'insuffisance de données, le CES recommande :

- la mise en place d'une veille et d'études expérimentales ou épidémiologiques concernant la relation causale et le mécanisme d'action entre exposition au naphtalène et apparition de cancer chez l'Homme ;
- de documenter des niveaux d'exposition et leur variabilité temporelle notamment dans les bâtiments construits sur ou à proximité de sols pollués pour confirmer certains résultats ponctuels indiquant des concentrations intérieures très élevées en naphtalène ;
- d'étudier en fonction de la variabilité des niveaux d'exposition la pertinence de construire une VTR aiguë pour proposer à terme une VGAI aiguë, compte tenu des circonstances d'exposition possibles, en particulier à proximité de sols pollués.

Enfin, le CES note que la VGAI proposée ne préjuge pas des modalités d'échantillonnage et de mesure à adopter pour en évaluer le respect dans les environnements intérieurs. En ce sens, le CES note la nécessité d'entreprendre des travaux visant à établir des protocoles de mesures appropriés destinés à accompagner la VGAI proposée et à en évaluer le respect.

Maisons-Alfort, le 20 mars 2009,

Au nom des experts du CES « Evaluation des risques liés aux milieux aériens »,



Le président du CES,
Christian Elichegaray

Abréviations

AFSSET :	Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail
ATSDR :	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
BMC :	Benchmark Concentration
BMCL :	Limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la BMC
CAS :	Chemical Abstract Registry
CEE :	Communauté Economique Européenne
CES :	Comité d'Experts Spécialisés
CITEPA :	Centre Interprofessionnel Technique d'Études de la Pollution Atmosphérique
COV :	Composés Organiques Volatils
CSTB :	Centre Scientifique et Technique du Bâtiment
CYP :	Cytochrome P450
DG SANCO :	Direction Générale « Santé et Protection des Consommateurs », Commission Européenne
EC :	European Commission
EHC :	Environmental Health Criteria
EINECS :	European Inventory of Existing Commercial chemical Substances
EPER :	European Pollutant Emission Register
ERU (o / i) :	Excès de risque unitaire (par voie orale / par inhalation)
EU :	European Union
G6PD :	Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase
GT :	Groupe de travail
HAP :	Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques
HSDB :	Hasardous Substances Data Bank
IARC :	International Agency for Research on Cancer
IC :	Intervalle de confiance
INERIS :	Institut National de la Recherche Industrielle et des Risques
INRS :	Institut National de Recherche et de Sécurité
IPCS :	International Programme on Chemical Safety
IRIS :	Integrated Risk Information System
IUR :	Inhalation unit risk

JOCE :	Journal Officiel des Communautés Européennes
JRC :	Joint Research Center
LCPP :	Laboratoire Central de la Préfecture de Police
LCSQA :	Laboratoire Central de Surveillance de la Qualité de l'Air
LHVP :	Laboratoire d'Hygiène de la Ville de Paris
LOAEL :	<i>Lowest Observed Adverse Effect Level</i> (Dose Minimale avec Effet Néfaste Observé)
LOAEL _{ADJ} :	LOAEL ajusté sur le temps d'exposition (exposition continue)
LOAEL _{HEC} :	LOAEL équivalent humain (Human Equivalent Concentration)
MRL :	Minimal Risk Level (VTR de l'ATSDR)
MTD :	Dose maximale tolérée
NOAEL :	<i>No Observed Adverse Effect Level</i> (Dose Sans Effet Néfaste Observé)
NTP :	National Toxicology Programme (Etats-Unis)
OEHHA :	Office of Environmental Health Hazard Assessment
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
OQAI :	Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur
PBPK :	Physiologically Based- Pharmacokinetic (modèle pharmacocinétique physiologique)
PC :	Poids Corporel
PM ₁₀ :	Particules diamètre aérodynamique inférieur à 10 micromètres
PNSE :	Plan National Santé Environnement
REACH :	Registration, Evaluation, Authorization and restriction of Chemical substances
REL :	Reference Exposure Level (VTR voie respiratoire de l'OEHHA)
RfC :	Reference Concentration (VTR voie respiratoire de l'US EPA)
RGDR :	Regional Gaz Dose Ratio
RIVM :	National Institute for Public Health and the Environment (Pays-Bas)
SBS :	Sick Building Syndrome (syndrome des bâtiments malsains)
TDH :	Texas Department of Health
UBA :	Federal Environment Agency (Allemagne)
UF :	Uncertainty factor : facteur d'incertitude
US EPA :	United States Environmental Protection Agency
VG :	Valeur Guide
VGAI :	Valeur Guide de qualité d'Air Intérieur
VTR :	Valeur Toxicologique de Référence

Liste des tableaux

Tableau 1 : Concentrations en naphtalène dans l'habitat, revue de la littérature ($\mu\text{g.m}^{-3}$)	22
Tableau 2 : Concentrations en naphtalène dans l'air ambiant extérieur ($\mu\text{g.m}^{-3}$)	25
Tableau 3 : Ratio des concentrations intérieur/extérieur en naphtalène à Helsinki (Edwards et al, 2001)	25
Tableau 4 : Incidence des lésions pulmonaires non cancéreuses chez les souris des deux sexes (NTP, 1992)	34
Tableau 5 : Incidence des lésions nasales non néoplasiques chez les souris des deux sexes (NTP, 1992)	34
Tableau 6 : Incidence des lésions non cancéreuses chez les rats des deux sexes (Ado <i>et al.</i> 2001)	35
Tableau 7 : Synthèse des NOAEL et LOAEL (ou assimilés) identifiés dans la littérature pour des expositions de l'Homme au naphtalène, pour des effets non cancérogènes	36
Tableau 8 : Synthèse des NOAEL et LOAEL (ou assimilés) identifiés dans la littérature pour des expositions de l'animal au naphtalène et pour les effets non cancérogènes	37
Tableau 9 : Incidence des lésions pulmonaires cancéreuses chez les souris des deux sexes (NTP, 1992)	41
Tableau 10 : Incidence des lésions cancéreuses nasales chez les rats des deux sexes (NTP, 2000)	41
Tableau 11 : Synthèse des études de toxicité animales pour les effets cancérogènes	44
Tableau 12 : Valeurs Guides nationale et supranationale pour le naphtalène pour des expositions par inhalation	49
Tableau 13 : Autres Valeurs Guides du naphtalène pour des expositions chroniques par inhalation (valeurs dont l'élaboration n'a pu être documentée et/ou impliquant des critères autres que sanitaires)	49
Tableau 14 : Valeurs toxicologiques de référence du naphtalène pour des expositions par inhalation pour des effets non cancérogènes (VTR à seuil)	50
Tableau 15 : Valeurs toxicologiques de référence du naphtalène pour des expositions par inhalation pour des effets cancérogènes (VTR sans seuil)	52
Tableau 16 : Synthèse des résultats de l'étude (NTP, 1992)	52
Tableau 17 : Incidence des lésions pulmonaires et nasales cancéreuses chez les souris et les rats (NTP, 1992, 2000)	53

Liste des figures

Figure 1 : Métabolisme du naphtalène après absorption par l'animal	28
--	----

1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine

1.1 Contexte

Jusqu'à récemment, la qualité de l'air à l'intérieur des bâtiments ne faisait pas partie des préoccupations sanitaires majeures en France, comme l'est la qualité de l'air extérieur. Pourtant, chaque individu passe en moyenne, en climat tempéré, 85 % de son temps dans des environnements clos dont une majorité de ce temps dans l'habitat. L'environnement intérieur offre une grande diversité de situations de pollutions par de nombreux agents physiques et contaminants chimiques ou microbiologiques, liés aux bâtiments, aux équipements, à l'environnement extérieur immédiat et aux activités des occupants. Les pollutions observées peuvent avoir des conséquences importantes sur l'état de santé des individus même si elles ne sont pas toutes quantifiables avec précision et s'il est souvent difficile de s'accorder sur la part des déterminants génétiques, sociaux et environnementaux dans l'apparition et le développement des pathologies observées : irritations, maladies allergiques, pathologies broncho-pulmonaires, intoxications aiguës, cancers, syndrome des bâtiments malsains (SBS), etc.

Depuis quelques années, une attention croissante est portée à ce sujet, avec en particulier la création par les pouvoirs publics, en 2001, de l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur (OQAI) dont la vocation est de dresser un état des lieux des expositions aux polluants de l'air dans les lieux de vie intérieurs et d'en identifier les déterminants, afin d'apporter les informations pour l'évaluation et la gestion des risques sanitaires associés. Les données collectées ont confirmé **la nécessité de disposer, au niveau national, de valeurs de référence** permettant de situer les niveaux de concentrations mesurés dans les environnements clos et d'instaurer des mesures de réduction des émissions proportionnées notamment au risque potentiel encouru. Par ailleurs, le manque de niveaux de référence pour la qualité de l'air intérieur limite le développement de référentiels utiles pour la qualification, en termes sanitaires, des émissions de composés par les produits de construction, de décoration ou d'usage courant. Ces éléments manquent également pour la conception de protocoles en vue de la spécification de bâtiments à Haute Qualité Environnementale.

A l'échelle internationale, des valeurs de recommandations sont proposées dans certains pays et par quelques organismes reconnus, parmi lesquelles les valeurs guides pour la qualité de l'air de l'OMS¹ et celles issues du projet européen INDEX² financé par la Direction Générale de la Commission Européenne pour la santé et la protection des consommateurs (DG SANCO). Le projet INDEX avait pour but d'élaborer pour 2005 une liste de polluants chimiques prioritaires des environnements intérieurs susceptibles d'être réglementés dans le futur et de proposer des valeurs guides de qualité d'air intérieur. L'Organisation mondiale de la santé s'est plus récemment engagée dans l'élaboration de valeurs guides de la qualité de l'air intérieur d'ici 2009 (OMS, 2006).

¹ Air quality guidelines for Europe, second edition. European series n°91, 2000.

² Critical Appraisal of the Setting and Implementation on Indoor Exposure Limits in European Union. The Index Project. Final Report. January, 2005. European Commission.

En France, une volonté d'approfondissement des connaissances dans ce domaine est demandée dans le cadre du Plan National Santé Environnement (PNSE, 2004-2008). En effet, l'une des douze actions prioritaires visant à répondre à l'un des trois objectifs majeurs du plan, « garantir un air et une eau de bonne qualité », est de « mieux connaître les déterminants de la qualité de l'air intérieur »³. Cette volonté est également l'une des priorités du projet de loi d'orientation et de programmation du Grenelle de l'Environnement présenté en avril 2008 par le ministre chargé de l'environnement⁴.

1.2 Objet de la saisine

Pour faire face à l'enjeu sanitaire que représente la qualité de l'air intérieur et apporter aux pouvoirs publics des éléments utiles à la gestion de ce risque, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail (Afsset) s'est autosaisie en 2004. L'Agence a ainsi mis en place un groupe de travail co-piloté avec le Centre Scientifique et Technique du Bâtiment (CSTB) sous l'égide de son Comité d'experts spécialisés « évaluation des risques liés aux milieux aériens » depuis le 16 décembre 2005 **afin d'élaborer des valeurs guides pour la qualité de l'air intérieur en France, fondées sur des critères sanitaires.**

Les travaux du groupe ont permis la rédaction d'un rapport répondant aux différentes interrogations relatives à la proposition de valeurs guides de qualité d'air intérieur : pourquoi, dans quel contexte, pour quels polluants et comment ? (AFSSET 2007a). En s'appuyant sur les conclusions de cette expertise, le groupe de travail a procédé à l'examen plus particulier du naphtalène. L'analyse détaillée de ses propriétés toxicologiques et des valeurs de référence disponibles (Valeurs guides (VG) et Valeurs Toxicologiques de Référence (VTR)) ont permis de conclure sur la possibilité de fixer des valeurs guides de qualité d'air intérieur pour le naphtalène.

³ Action 14 : Mieux connaître les déterminants de la qualité de l'air intérieur et renforcer la réglementation

Les concentrations de polluants dans l'air intérieur peuvent être plus importantes que dans l'air extérieur. Le renforcement et l'extension des activités menées par l'observatoire de la qualité de l'air intérieur permettront d'évaluer l'exposition de la population aux polluants de l'air dans les environnements intérieurs (habitat individuel, lieux publics, écoles, bureaux, etc.) et d'en identifier les principales sources en vue d'élaborer, à mi-parcours du plan, des mesures de prévention et de réduction des risques sanitaires. A partir de ces travaux, des indices de qualité d'air intérieur seront développés, pouvant ensuite donner lieu à des recommandations. Enfin les conditions de création, par exemple à la Cité des Sciences, d'un espace de démonstration dédié au bâtiment et à la qualité de l'air intérieur seront étudiées.

⁴ En juillet 2007, le Grenelle de l'environnement a été lancé afin de réunir l'Etat et les représentants de la société civile pour définir une feuille de route en faveur de l'écologie, du développement et de l'aménagement durables. Plusieurs propositions concernant la qualité de l'air intérieur ont été émises (articles 29 et 32) :

- un deuxième plan national santé environnement 2009-2012 comportant des mesures relatives à l'amélioration de la qualité de l'air intérieur ;
- un étiquetage obligatoire des produits de construction et de décoration en particulier concernant leurs émissions en polluants volatils, et l'interdiction des substances classées CMR1 et CMR2 au sens de la réglementation européenne dans ces produits ;
- des systèmes de mesure et d'information sur la qualité de l'air intérieur seront mis en place dans les établissements recevant des populations vulnérables ou du public.

Le projet de loi relatif à la mise en œuvre du Grenelle de l'environnement est disponible sur le site <http://www.legrenelle-environnement.fr/>

1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

L'Afsset a confié au Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Evaluation des risques liés aux milieux aériens » l'instruction de cette saisine. Ce dernier a mandaté le groupe de travail « VGAI » pour la réalisation des travaux d'expertise.

Les travaux d'expertise du groupe de travail ont été soumis régulièrement au CES (tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques). Le rapport produit par le groupe de travail tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES.

Ces travaux sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires, intégrant des représentants d'établissement pour le groupe de travail.

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « qualité en expertise » avec pour objectif de respecter les points suivants : compétence, indépendance, transparence, traçabilité.

2 Introduction

L'objet de ce document est de proposer des valeurs guides de qualité d'air intérieur (VGAI) pour le naphtalène. Conformément à la méthode adoptée par le groupe (AFSSET, 2007a), la VGAI est définie pour protéger la population générale des effets néfastes sur la santé de polluants rencontrés plus spécifiquement dans les environnements intérieurs (logements, écoles, bureaux...à l'exclusion des locaux à pollution spécifique). Elle est construite exclusivement selon des critères sanitaires pour protéger des effets du naphtalène par voie aérienne (synthèses bibliographiques des données toxicologiques les plus récentes, VG sanitaires et VTR existantes).

Le document est présenté en deux parties de la manière suivante :

La 1^{ère} partie regroupe les principaux éléments permettant de caractériser la substance en renseignant notamment les items suivants :

- identification du naphtalène (chapitre 3.1)
- propriétés physico-chimiques (chapitre 3.2)
- sources d'émission potentielles, naturelles comme anthropiques (chapitre 3.3)
- données de concentrations et d'expositions mesurées dans les différents lieux de vie (chapitre 3.4)

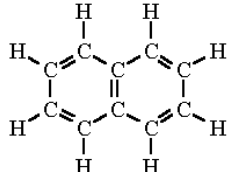
La 2^{ème} partie regroupe l'ensemble des données toxicologiques utiles au choix de VGAI pour le naphtalène. Cette synthèse est conduite en trois grandes étapes :

- analyse de la cohérence des données de toxicocinétique, de toxicodynamie et sur les effets pouvant être engendrés chez l'homme par le naphtalène (chapitre 4) ;
- collecte des différentes VG de qualité d'air et VTR existantes, synthèse des études sources et méthode de construction de la valeur (chapitre 5) ;
- étude critique des valeurs sanitaires de référence (VG et VTR) jugées pertinentes par les experts du groupe de travail. Cette partie constitue la valeur ajoutée de l'expertise menée dans le cadre du groupe de travail car elle permet de renseigner le lecteur sur les éléments et critères de choix ayant conduits à la proposition de VGAI française (chapitre 6).

L'élaboration de cette fiche repose sur la consultation des synthèses publiées par des organismes internationaux jusqu'en novembre 2007 ainsi qu'une mise à jour en mai 2008.

3 Informations générales

3.1 Identification de la substance

Numéros d'identification	N ^o CAS 91-20-3 / N ^o EINECS 2 02-049-5
Nom	Naphtalène
Synonymes	Français : Naphtaline, Naphtène ; Anglais : Naphthalene, Naphthalin, Naphthene
Formule brute	C ₁₀ H ₈
Formule développée	

3.2 Propriétés physicochimiques

Forme physique	Solide cristallisé à température ambiante
Poids moléculaire	128,18 g.mol ⁻¹
Point d'ébullition à pression normale	218°C (à pression normale)
Point de fusion	80,2°C
Pression de vapeur	De 6,5 à 7,2 Pa à 20°C et de 10 à 11,6 Pa à 25°C → substance volatile
Densité	1,161
Facteurs de conversion	1 ppm = 5,24 mg.m ⁻³ 1 mg.m ⁻³ = 0,191 ppm
Solubilité	31,8 mg.L ⁻¹ dans l'eau, à 25°C (étendue : de 30 à 34 mg.L ⁻¹ dans l'eau, entre 20 et 25°C) → peu soluble dans l'eau
LogKow ⁵	3,4 (étendue : 3,3 – 3,7)
Koc ⁶	1250 L.kg ⁻¹
BCF ⁷	Pas de facteur de bioconcentration dans les plantes, mais le naphtalène, de par sa volatilité et son faible poids moléculaire, serait absorbé par les parties aériennes des plantes.
BAF ⁸	Pas de bio-amplification décrite dans la littérature

⁵LogKow : logarithme du coefficient de partage octanol-eau. Il correspond au ratio entre la concentration de substance dans l'octanol et celle dans l'eau à l'équilibre. Il est corrélé à la solubilité dans l'eau, et reflète indirectement les potentiels de bioconcentration et de bioaccumulation.

⁶Koc : Coefficient d'adsorption sur la matière organique. C'est le ratio entre la quantité de substance adsorbée par le sol par unité de poids de carbone organique et la concentration de la substance en solution, à l'équilibre. Il reflète la mobilité de la substance dans les sols.

⁷Bioconcentration factor : facteur de bioconcentration, c'est le rapport entre la concentration de la substance dans un organisme aquatique et sa concentration dans l'eau. Il exprime l'accumulation de la substance dans un organisme aquatique, c'est-à-dire la capacité qu'a un organisme (en particulier aquatique) d'extraire et concentrer les substances de l'environnement qui l'entoure (eau).

⁸Bioaccumulation factor : Facteur de bioaccumulation. La bioaccumulation est la capacité qu'a un organisme (généralement aquatique) d'extraire et concentrer les substances, à la fois directement à partir de l'environnement qui l'entoure (bioconcentration), mais aussi indirectement à partir de la nourriture.

Produits de dégradation environnementale	Dans l'air ambiant, le naphtalène est peu dégradé. Cependant, en extérieur, les réactions photochimiques avec des radicaux hydroxyles et en présence de NO _x conduisent à la formation de nitronaphtalène, naphтол et naphтоquinone [Lu, 2005].
--	--

3.3 Sources d'émission

3.3.1 Sources liées au milieu intérieur (hors milieu professionnel à pollution spécifique)

Les sources de naphtalène dans l'environnement intérieur sont multiples. Le naphtalène est utilisé comme intermédiaire de synthèse dans la fabrication d'anhydride phtalique (plus de 60 % de la production), servant à produire des plastifiants, résines, teintures, papiers d'emballage, répulsifs pour insectes (mites notamment) (INERIS, 2005 ; INRS, 2007). Il est ainsi susceptible d'être émis par ce type de produits. Par ailleurs, les processus de combustion (chauffage domestique au bois et tabagisme notamment) sont d'importants émetteurs d'hydrocarbures aromatiques polycycliques, donc de naphtalène. Enfin, des sources d'émission intérieures moins fréquentes sont également rapportées : barrières anti-humidité et joints de plancher à base de goudron, fuites de réservoirs d'huiles minérales dans des caves et sous-sols, émissions à partir de cuirs et textiles importés (Sagunski und Heger, 2004).

On retiendra qu'en dehors des zones industrielles, **le chauffage résidentiel et les répulsifs anti-mites sont identifiés comme étant à ce jour les deux principaux contributeurs à l'émission de naphtalène dans l'environnement en général** (HSDB, consultation 2007 ; ATSDR, 2003).

Le naphtalène n'est pas un polluant pour lequel les émissions dans l'air sont évaluées et déclarées en France. Aucune donnée française n'est référencée par le CITEPA ou au niveau européen dans la base de données EPER⁹.

A noter que l'utilisation du naphtalène comme répulsif a beaucoup diminué depuis l'introduction des composés chlorés comme le para-dichlorobenzène à la fin des années 80. Néanmoins, en Europe, le naphtalène est toujours utilisé dans la fabrication des boules antimites (EU, 2003). Le naphtalène est soumis au règlement européen 93/793/CEE concernant l'évaluation et le contrôle des risques présentés par les substances existantes. En 2003, le rapport d'évaluation des risques de la commission européenne concluait sur le besoin de limiter les risques pour le consommateur (EU, 2003). Le dossier de stratégie de réduction des risques est actuellement dans la phase transitoire de la réglementation REACH.

En outre, le naphtalène a été identifié et notifié pour le type de produit « répulsif et appâts » dans le cadre de la Directive biocides 98/8/CE. En l'absence d'un dossier recevable, la Commission Européenne a décidé, en date du 28 juillet 2008, de ne pas inscrire le naphtalène à l'annexe I, IA ou IB de la Directive 98/8/CE, ce qui implique **le retrait du marché des produits répulsifs contenant du naphtalène dans un délai de 12 mois**.

3.3.2 Sources liées au milieu extérieur

La présence de naphtalène peut résulter de la combustion de la biomasse (feux de forêt par exemple), ainsi que des éruptions volcaniques. Ces sources ne figurent pas parmi les émetteurs significatifs de naphtalène, leur impact (s'agissant uniquement des émissions de HAP) étant considéré comme exclusivement local (EC, 2001).

Les sources industrielles (cokeries, centrales à charbon, etc.) sont émettrices de HAP, donc de naphtalène. Leur impact, ponctuellement significatif, reste local.

⁹ <http://eper.eea.europa.eu/eper/>

Le trafic routier est également une source de naphtalène : des facteurs d'émissions à l'échappement des véhicules sont d'ailleurs fournis par l'inventaire européen de référence COPERT III. Les émissions de HAP diffèrent selon le type de véhicule (véhicules légers essence et diesel, poids lourd, 2 roues), mais ne dépendent pas des conditions de circulation (vitesse).

Enfin, dans des contextes spécifiques et locaux de pollution du sol par une activité industrielle ou commerciale passée, des émissions de naphtalène de l'air du sol vers l'environnement intérieur peuvent avoir lieu et constituer une source non négligeable expliquant la présence de naphtalène dans l'air intérieur. La base de données du Ministère de l'écologie qui recense les sites et sols pollués en France (BASOL¹⁰, comptant à ce jour 4 033 sites pollués ou potentiellement pollués) rapporte que les HAP font partie des dix principaux polluants (ou mélanges de polluants) détectés, (17,8 % des sites). Le naphtalène étant l'un des plus volatils, il est souvent impliqué dans les pollutions des bâtiments construits sur de tels sites (Preuss et al, 2003 ; Turczynowicz et Robinson, 2007).

3.4 Données de concentrations dans l'air

Le naphtalène est l'un des HAP les plus volatils. Ses concentrations dans l'air peuvent être plus importantes que pour les autres substances de cette famille chimique. On le retrouve à des concentrations de l'ordre du $\mu\text{g.m}^{-3}$ alors que les autres HAP sont retrouvés à des concentrations de l'ordre du ng.m^{-3} . A titre d'exemple, on peut citer le cas des parcs de stationnement couverts : alors que les concentrations en naphtalène varient entre $0,9 \mu\text{g.m}^{-3}$ et $1,4 \mu\text{g.m}^{-3}$ dans l'air des parkings de véhicules légers (campagne AFSSET 2007 ; 8 heures d'exposition de tubes passifs ; cf. paragraphe 3.4.1.4 pour plus d'informations), celles en benzo(a)pyrène, adsorbé sur les PM_{10} , varient de $0,8$ à $2,4 \text{ng.m}^{-3}$.

3.4.1 Concentrations dans l'air intérieur

3.4.1.1 Concentrations dans l'habitat

L'Observatoire de la qualité de l'air intérieur n'a pas documenté les concentrations en naphtalène dans le cadre de la campagne nationale « Logements » (2003-2005). Les seules données françaises publiées et portées à la connaissance du GT concernent un unique logement et datent de 1994. Les concentrations mesurées dans les autres pays, disponibles dans la littérature, sont fournies dans le Tableau 1. Les concentrations mesurées de façon la plus représentative en Europe et le plus récemment sont les données allemandes issues du volet IV de la *German Environmental Survey* (GerES, 2008). 555 logements de 150 villes allemandes ont été investigués entre mai 2003 et mai 2006 (chambre de l'enfant dans 95 % des cas ; échantillonnage passif sur 1 semaine). 7 % des résidences avaient une concentration en naphtalène supérieure à $1 \mu\text{g.m}^{-3}$ (limite de quantification - *Bestimmungsgrenze*). Les percentiles 95, 98 et la valeur maximale étaient respectivement de 1,2 ; 2,8 et $4,9 \mu\text{g.m}^{-3}$.

Ceci est cohérent avec les données collectées dans le cadre du projet INDEX (European Commission, 2005), qui peuvent être résumées comme suit :

- En Europe (étude multicentrique EXPOLIS), la gamme des concentrations moyennes intérieures en naphtalène s'étend de 1 à $4 \mu\text{g.m}^{-3}$, sauf à Athènes où la moyenne est nettement plus élevée ($90,1 \mu\text{g.m}^{-3}$). D'une manière générale, dans l'étude EXPOLIS, les données rapportées pour la ville d'Athènes sont supérieures à celles d'autres villes ;

¹⁰ <http://basol.environnement.gouv.fr/>

- Des études italiennes permettent de constater que le niveau de concentration moyen en naphtalène a décliné durant les années 90 de $11 \mu\text{g.m}^{-3}$ (max. = $70 \mu\text{g.m}^{-3}$) (De Bortoli, 1986) à environ $2 \mu\text{g.m}^{-3}$ (90^{ème} percentile = $5 \mu\text{g.m}^{-3}$) (Maroni, 1995) ;
- Des concentrations très élevées ont été mesurées en Angleterre dans les années 90 (jusqu'à $970 \mu\text{g.m}^{-3}$) dans des maisons dont le toit était recouvert d'une couche de bitume (Brown *et al.* 1990).

Tableau 1 : Concentrations en naphtalène dans l'habitat, revue de la littérature ($\mu\text{g.m}^{-3}$)

Description de l'étude	Période d'étude	Pays	Teneurs ($\mu\text{g.m}^{-3}$)	Référence
maisons post-1945	1981-83	Hollande	<0,3 ^a	Verschuieren, 1997
maisons récentes (< 6 ans)	1981-83	Hollande	<0,3 ^a	Verschuieren, 1997
15 salons	1983-84	Italie	11 ^b	Verschuieren, 1997 & HSDB
14 maisons et bureaux	< 1984	Italie	< 1,0 – 70	De Bortoli, 1986
12 maisons	Années 80	Canada	1 – 77 moyenne = 13,9	Chan, 1990
Maisons fumeurs	< 1991	USA	2,2 ^b	Gold, 1991
Maisons non fumeurs	< 1991	USA	1,0 ^b	Gold, 1991
4 maisons non fumeurs	< 1991	USA	1,1 ^b	Chuang, 1991
479 maisons	< 1993	Allemagne	0,70 – 14 moyenne = 2,0	BGFI, 1993
Logements	< 1995	Pays divers	2,0 ^b	Maroni, 1995 cité par EC 2005
24 maisons fumeurs et non fumeurs	< 1995	USA	0,33 – 9,70 moyenne = 2,2	Chuang, 1999
10 maisons non fumeurs	1994-95	USA	0,85 ^b	van Winkle & Scheff, 2001
1 salon	< 1995	France	36	Kirchner, 1995
1 chambre	< 1995	France	4	Kirchner, 1995
64 maisons neuves (188 pièces) prélèvement actif d'une durée de 3 heures	1997	Allemagne	0,5 ^b max. = 5	Lux, 2001
Logements (n _{tot} = 416) Prélèvements passifs, durée 26-30 heures	1996-1998	Athènes Milan Prague Bale	Athènes : n=43; Moy = 21,5 ; Med = 81,8 Milan : n=46; Moy =2,0; Med = 20,1 Prague: n=48 Moy =2,0, Med =1,6 Bale n=47 Moy =0,7 ; Med = 0,6	étude EXPOLIS ; Base de données disponible sur Internet www.ktl.fi/expolis

		Oxford Helsinki	Oxford n=66 Moy =0,9 ; Med =1,2 Helsinki : n=192 Moy =0,5 ; Med =0,6	
12 maisons (64 prélèvements validés) 3 prélèvements actifs par logement par jour réalisés sur différentes plages horaires 12:00-14:00; 18:00-22:00; 24:00-02:00	1999-2000	Birmingham, UK	0,8 ^b ± 1	Kim <i>et al</i> , 2001
555 logements	2003 – 2006	Allemagne	< 1,0 – 4,9	GERES, 2008

^a médiane ; ^b moyenne arithmétique

Nota : Les limites de détection et de quantification ne sont pas rapportées, car non systématiquement disponibles. Il semblerait qu'elles puissent être très variables d'une étude à l'autre selon les performances des laboratoires. Les périodes d'études sont rapportées dès lors qu'elles sont disponibles.

3.4.1.2 Concentrations dans les écoles et les crèches

Une recherche bibliographique dans la base de données Pubmed, sur Internet, sur le site OQAI et les synthèses réalisées dans ce domaine n'ont pas permis de trouver de données françaises.

En Allemagne, les concentrations en naphtalène mesurées par tube passif dans 40 crèches en 2000 sont égales à **0,2 µg.m⁻³** (percentile 50 - médiane) ; le percentile 95 est égal à 0,9 µg.m⁻³ (Schreiner et al, 2001). Ceci est cohérent avec les concentrations mesurées dans 9 crèches américaines au printemps 1997, égales en moyenne à **0,2 µg.m⁻³** (Wilson et al, 1999).

3.4.1.3 Concentrations dans les bureaux

Il n'existe pas de données françaises (recherche bibliographique dans la base de données Pubmed, sur Internet, sur le site OQAI et les synthèses réalisées dans ce domaine).

Dans le cadre de l'étude multicentrique européenne EXPOLIS, les concentrations en naphtalène ont été mesurées dans les bureaux des personnes enquêtées (prélèvement actif de 48 heures). Les valeurs moyennes mesurées à Milan, Prague et Athènes étaient respectivement égales à **2,2 ; 2,2 et 7,5 µg.m⁻³** (European Commission, 2005). La concentration moyenne mesurée dans 6 bureaux (12 prélèvements) de l'Université de Birmingham entre novembre 1999 et février 2000 par Kim *et al.* était égale à **1,7 µg.m⁻³** (Kim et al, 2001).

3.4.1.4 Concentrations dans les parcs de stationnement couverts

Dans le cadre d'une saisine de l'Afsset relative aux parcs de stationnement couverts, le LCPP a procédé à des mesures de naphtalène dans 4 parkings souterrains de la ville de Paris (voitures particulières exclusivement) (AFSSET, 2007b). Les prélèvements actifs sur des tubes Carbotrap pendant 30 minutes et sur des tubes de charbon actif pendant 8 heures fournissent respectivement des concentrations inférieures au seuil de quantification (3,5 ; 4 ; 11 ou 12 µg.m⁻³) pour 30 minutes de prélèvement, et comprises **entre 0,9 µg.m⁻³ et 1,4 µg.m⁻³** pour 8 heures d'exposition des tubes, dans les parkings de véhicules légers.

3.4.1.5 Concentrations dans les véhicules de transport

Il n'existe pas de données françaises (recherche bibliographique dans la base de données Pubmed, sur Internet, sur le site OQAI et les synthèses faites dans ce domaine).

Kim *et al.* ont mesuré dans l'agglomération de Birmingham, entre novembre 1999 et février 2000, les concentrations en COV, dont le naphtalène, dans différentes infrastructures de transport en circulation dans la ville (Kim et al, 2001). Les concentrations moyennes mesurées (quelle que soit l'heure, de pointe ou non) du prélèvement actif et les écart-types étaient les suivants :

- automobiles (12 habitacles ; 35 prélèvements) : **5,0 $\mu\text{g.m}^{-3}$** \pm 3,3 ;
- trains (18 habitacles ; 18 prélèvements) : **1,0 $\mu\text{g.m}^{-3}$** \pm 0,9 ;
- bus (18 habitacles ; 18 prélèvements) : **0,9 $\mu\text{g.m}^{-3}$** \pm 0,3.

3.4.1.6 Concentrations dans les autres lieux de vie

Il n'existe pas de données françaises (recherche bibliographique dans la base de données Pubmed, sur Internet, sur le site OQAI et les synthèses faites dans ce domaine).

Kim *et al.*, cités dans le paragraphe précédent, ont mesuré les concentrations en naphtalène dans différents lieux publics de la ville. Les concentrations moyennes observées (prélèvement actif) et les écart-types étaient les suivants :

- restaurants (6 bâtiments ; 6 prélèvements) : **0,9 $\mu\text{g.m}^{-3}$** \pm 0,4 ;
- pubs (6 bâtiments ; 6 prélèvements) : **1,0 $\mu\text{g.m}^{-3}$** \pm 1,0 ;
- cinémas (2 bâtiments ; 6 prélèvements) : **0,6 $\mu\text{g.m}^{-3}$** \pm 0,3 ;
- centre commerciaux (2 bâtiments ; 8 prélèvements) : **0,7 $\mu\text{g.m}^{-3}$** \pm 0,4 ;
- bibliothèques (3 bâtiments ; 6 prélèvements) : **0,6 $\mu\text{g.m}^{-3}$** \pm 0,3.

3.4.2 Concentrations dans l'air extérieur

Les données françaises disponibles sont peu nombreuses (cf. Tableau 2). Les valeurs les plus récentes sont celles de l'étude multicentrique européenne EXPOLIS et du laboratoire central de surveillance de la qualité de l'air (LCSQA) :

- les concentrations extérieures en naphtalène mesurées à Milan, Prague et Athènes étaient respectivement égales à **1,5 ; 1,0 et 4,4 $\mu\text{g.m}^{-3}$** (European Commission, 2005)
- les concentrations moyennes extérieures en naphtalène mesurées à Méaudre et Grenoble (Isère) étaient respectivement égales à **3.4 et 1.5 ng.m^{-3}** en moyenne (LCSQA, 2005) (prélèvements actifs sur 24 h)

Price et Jayjock (2008) confirment le peu de données actuellement disponibles sur les niveaux de naphtalène dans l'air ambiant, qu'ils expliquent par le fait que ce composé ne dispose pas de valeurs réglementaires limites de qualité de l'air. Ils considèrent qu'une fourchette de **0,001 à 1 $\mu\text{g.m}^{-3}$** décrit bien l'amplitude des concentrations en naphtalène dans l'air ambiant des zones urbaines et péri-urbaines. Ces variations peuvent s'expliquer en partie par des méthodes de prélèvement différentes (prélèvement passif ou actif ; pour ce dernier, le prélèvement simultané du naphtalène adsorbé sur les particules en suspension pourrait expliquer des concentrations mesurées en général plus élevées qu'avec des tubes passifs).

Tableau 2 : Concentrations en naphtalène dans l'air ambiant extérieur ($\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$)

Nombre de prélèvements	Année	Lieu	Concentration ($\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$)	Référence
nd	< 1991	France, Grenoble	6,0 ^b	Foster, 1991
nd	1981-83	Hollande	< 0,3 ^a	Verschuereen, 1997
15 points	1983-84	Italie	2 ^b	Verschuereen, 1997 ; HSDB
24 points	< 1995	USA	0,43 ^b	Chuang, 1999
3 villes européennes	1996-1998	Athènes Milan Prague	n = 42 ; 4,4 ^b n = 40 ; 1,5 ^b n = 46 ; 1,0 ^b	étude EXPOLIS ; European Commission, 2005
4 points	1994-95	USA	< ld	van Winkle & Scheff, 2001

^a médiane ; ^b moyenne arithmétique ; nd : non disponible

3.4.3 Ratio des concentrations intérieur / extérieur

L'ensemble des données de concentrations dans l'air intérieur et l'air extérieur rapportées dans les chapitres précédents montre des concentrations en naphtalène du même ordre de grandeur dans les différents environnements dans un même lieu sur un même site, donc un ratio qui serait en moyenne proche de 1.

L'évolution du ratio intérieur/extérieur des concentrations en naphtalène a été examinée par Edwards *et al.*, à partir des données EXPOLIS de la ville de Helsinki (Edwards et al, 2001). Les auteurs précisent que les concentrations étaient souvent inférieures au seuil de détection de $1,2 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$, aussi bien à l'extérieur qu'à l'intérieur. Les résultats sont présentés dans le Tableau 3. Ils confirment un ratio moyen voisin de 1 quelle que soit la saison.

Tableau 3 : Ratio des concentrations intérieur/extérieur en naphtalène à Helsinki (Edwards et al, 2001)

Hiver	Printemps	Été	Automne	Toutes saisons
1,04	1,01	1,05	1,12	1,05

3.5 Contribution de l'exposition par inhalation dans l'air intérieur

Hors pollution locale spécifique due à la présence d'une industrie émettrice ou d'un sol pollué, les expositions extérieures les plus importantes sont plutôt attendues à proximité du trafic routier. Dans ce cas, les concentrations en naphtalène dans l'air ambiant extérieur sont du même ordre de grandeur que celles mesurées à l'intérieur. Dans certaines circonstances, on peut cependant observer ponctuellement des concentrations intérieures beaucoup plus élevées. Il conviendrait d'acquiescer des données françaises récentes pour confirmer ce constat.

Compte tenu des propriétés physico-chimiques du naphtalène (gaz volatil), les effets sanitaires potentiels liés à des expositions par voie cutanée sont mineurs au regard d'une exposition par inhalation. Cette voie d'exposition n'est en tout cas pas documentée dans la littérature. Par ailleurs, des expositions par ingestion sont rapportées dans la littérature scientifique, mais elles concernent des situations accidentelles (ingestion de boules anti-mites par exemple). **L'inhalation apparaît donc comme la voie d'exposition prépondérante au naphtalène pour la population générale** (HSDB ; ATSDR, 2003).

4 Synthèse des données toxicologiques

4.1 Toxicocinétique

4.1.1 Chez l'homme

Absorption : l'absorption du naphtalène a été très peu étudiée. Compte tenu des effets observés lors de l'exposition, il a été admis que le naphtalène pouvait être absorbé par le tractus gastro-intestinal, le tractus respiratoire et la peau (US EPA, 1998 ; ATSDR, 2003). La toxicité rapportée chez des nouveaux-nés par contact avec des draps traités au naphtalène renforce cette hypothèse (Dawson *et al.*, 1958 ; Schafer 1951).

Métabolisme : les données chez l'homme sont peu nombreuses. Dans des cas d'intoxications aiguës chez l'Homme, les métabolites identifiés sont le 1-naphtol, 2-naphtol, 1,2- et 1,4-naphtoquinone. Le premier stade de la métabolisation du naphtalène implique une époxydation catalysée par les cytochromes, ce qui conduit à la formation de l'oxyde de 1,2-naphtalène. De nombreuses études ont montré que plusieurs isoenzymes pouvaient catalyser cette réaction. Chez l'Homme et le primate au niveau pulmonaire, l'isoenzyme spécifique pour le CYP2F est le 2F1 (Nhamburo *et al.*, 1990 cité dans US EPA, 2004). Les études *in vitro* sur des microsomes de foie humain et de préparations pulmonaires ont montré que l'époxyde hydrolase était également impliquée dans le métabolisme, avec la formation de naphtalène-1,2-dihydrodiol (EU, 2003). En présence d'un inhibiteur de l'époxyde hydrolase, le principal métabolite formé par des microsomes hépatiques humains est alors le 1-naphtol (également principal métabolite formé par des microsomes de foie de souris).

Excrétion : la majorité du naphtalène absorbé est éliminée dans les urines sous forme de divers métabolites, conjugués ou non. Il existe toutefois peu de données sur l'élimination du naphtalène après une exposition par inhalation chez l'homme (ATSDR, 2005).

4.1.2 Chez l'animal

Absorption : le naphtalène est absorbé par toutes les voies et particulièrement par la voie respiratoire. Chez le rat, l'absorption percutanée du naphtalène a été démontrée, avec une demi-vie de 2,1 heures (Turkall *et al.*, 1994).

Métabolisme : le métabolisme du naphtalène a été beaucoup étudié chez l'animal. L'une des principales voies est une oxydation par les cytochromes P450 suivie d'une conjugaison au glutathion. Les études ont permis d'identifier le mécanisme de métabolisation du naphtalène au niveau hépatique. De nombreux métabolites réactifs ont été retrouvés et pourraient en partie expliquer la toxicité du naphtalène : l'oxyde de 1,2-naphtalène, issu d'une oxydation par les cytochromes P450 dans le foie, se réarrange ensuite en naphtols qui peuvent être éliminés par les urines après conjugaison, ou produire la 1,2-naphtoquinone et la 1,4-naphtoquinone. Cette métabolisation a lieu principalement dans le foie mais peut également survenir dans d'autres tissus, notamment les poumons, en fonction de la distribution enzymatique.

Cette distribution enzymatique varie de manière qualitative et quantitative en fonction de l'espèce. Ainsi, les isoenzymes des cytochromes P450 qui catalysent la première étape de la métabolisation du naphtalène seraient le CYP 2F2 chez la souris (Ritter *et al.*, 1991) et le CYP 2F4 chez le rat (Buckpittet *et al.*, 1995, 2002 ; Shultz *et al.*, 1999).

Les sous-compartiments du tractus respiratoire de la souris présentent des niveaux 6 à 30 fois plus élevés de transcript de CYP 2F que ceux du rat. Au niveau des poumons, les niveaux d'expression les plus élevés sont retrouvés dans la zone la plus distale chez ces deux espèces de rongeurs. L'épithélium olfactif contient la plus grande quantité de protéines CYP de l'ensemble des tissus. Par contraste, chez les primates, seul l'éthmoturbinate contient des niveaux d'expression quantifiables de CYP 2F dans les voies respiratoires supérieures. De plus, ces niveaux de CYP 2F sont 10 et 20 fois plus faibles chez le primate que chez le rat et la souris, respectivement.

Il semble que la souris soit plus sensible à une exposition au naphtalène puisque des inflammations pulmonaires sont observées chez les souris exposées 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-naphtalène oxide) (ATSDR, 2005) ;
- à un taux de métabolisation du naphtalène 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) (EC, 2003).

A l'inverse, le rat est plus sensible que la souris et le hamster vis-à-vis de la toxicité du naphtalène au niveau de l'épithélium olfactif (ATSDR, 2005) alors même que l'activité enzymatique est plus faible dans ce tissu chez le rat que chez la souris. Ceci suggère que les différences de susceptibilités au naphtalène entre les espèces sont complexes et pas seulement lié à la formation de métabolites époxydes.

Excrétion : la majorité du naphtalène absorbé est éliminée sous forme de métabolites dans les urines. Il existe des différences entre les espèces : les acides mercapturiques représentent une voie majeure d'élimination chez le rat et la souris, mais pas chez les primates (INERIS, 2005).

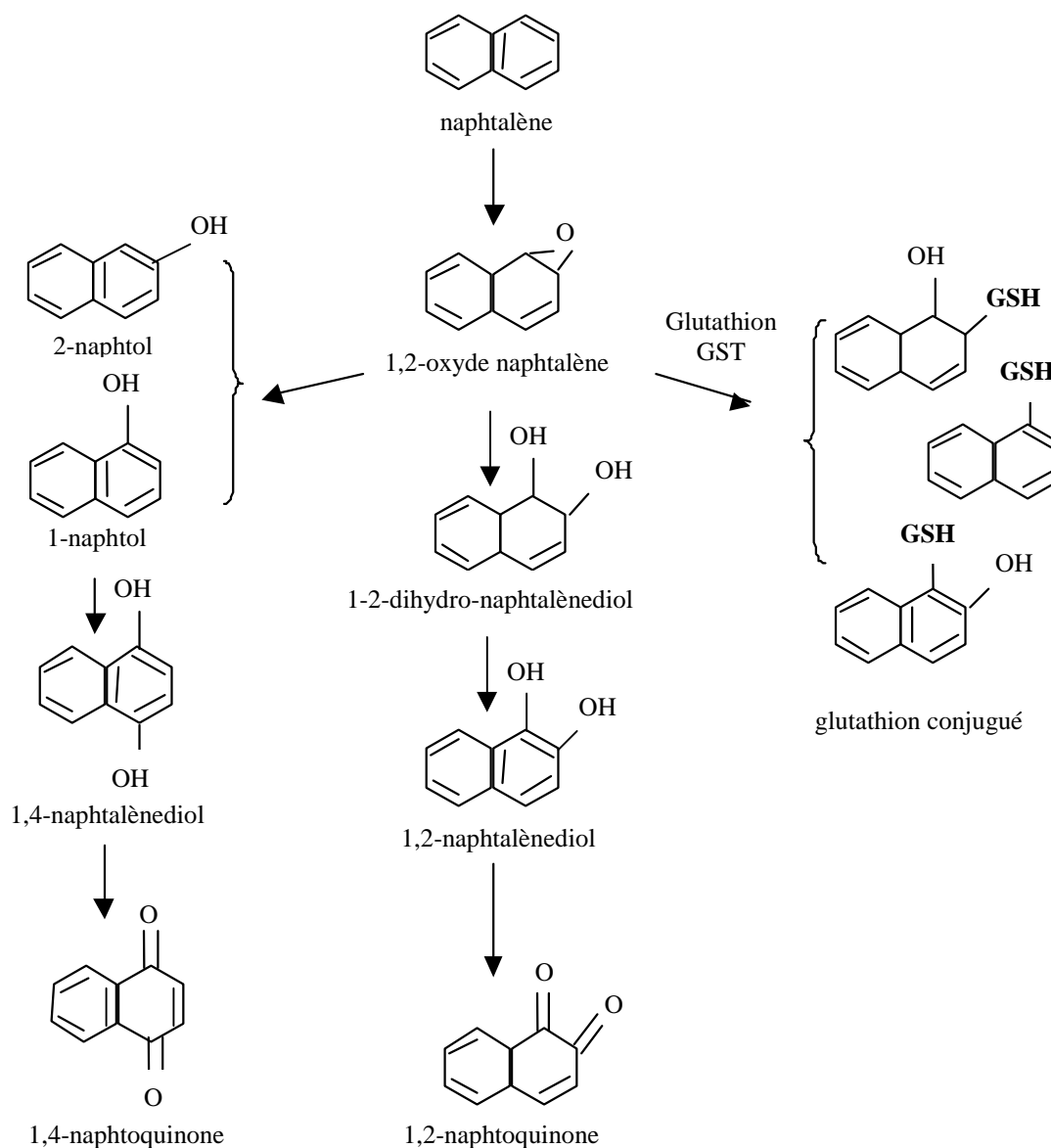


Figure 1 : Métabolisme du naphtalène après absorption par l'animal

4.1.3 Modèles toxicocinétiques

Les premiers modèles PBPK ont été proposés en 1996 et 1999 respectivement par Sweeney *et al.* et Quick and Shuler. Ils sont fondés sur la transformation du naphtalène en oxyde de naphtalène au niveau du foie et des poumons (cité dans US EPA, 2004). Tous les modèles proposés postérieurement correspondent à des améliorations des deux premiers, au regard des nouvelles connaissances scientifiques.

Le NTP a développé en 2000 un modèle PBPK pour décrire l'absorption de naphtalène chez le rat et la souris après une exposition par inhalation. Le modèle a été calibré avec les paramètres de cinétique sanguine du naphtalène conduisant aux conclusions suivantes :

- une absorption rapide vers le sang (coefficient de partition sang : air = 571) ;
- une absorption de 22 à 31 % du naphtalène inhalé chez le rat ;
- une absorption de 65 à 73 % du naphtalène inhalé chez la souris (EC, 2003).

Plus récemment, Willems *et al.* (2001) ont proposé un modèle PBPK à partir de données chez les rats et les souris exposés par inhalation (pour l'optimisation des paramètres) puis par voie intraveineuse (pour la validation du modèle), sur la base des modèles existants. Ce modèle comprend deux parties : une première sur la distribution du naphtalène (molécule mère) *via* le sang au niveau de l'espace alvéolaire et des capillaires des poumons, du foie, des reins puis des tissus graisseux ; la seconde partie, après la biotransformation du naphtalène dans le foie, sur la distribution du 1,2-naphtalène oxyde dans les mêmes compartiments que ceux décrits pour le naphtalène. Les paramètres concernant le naphtalène sont issus de la littérature ou ont été estimés à partir des données d'inhalation chez les rongeurs. Les paramètres pour le métabolite proviennent principalement d'un ancien modèle PBPK fondé sur des données *in vitro*. La biotransformation de l'oxyde de naphtalène dans les poumons et le foie a été restreinte à la formation de dihydrodiol (régie par l'époxyde hydrolase) et la conjugaison au glutathion (régie par la glutathion-S-transférase). Le modèle ne prend pas en compte la transformation chimique en quinones¹¹ ou en naphthol. Les prédictions du modèle sont parvenues aux conclusions suivantes :

- les concentrations pulmonaires de naphtalène à l'état d'équilibre sont globalement les mêmes chez le rat et la souris, à doses d'exposition équivalentes ;
- la biotransformation du naphtalène dans les poumons est 1,5 à 2,5 fois plus importante chez la souris que chez le rat, à doses d'exposition équivalentes,

Ce modèle pharmacocinétique suggère que la biotransformation est probablement en partie corrélée à l'apparition des tumeurs pulmonaires chez les souris femelles. Il n'explique en revanche pas l'ensemble des différences observées entre les espèces (tumeurs nasales chez le rat mais pas chez la souris, tumeurs pulmonaires chez la souris mais pas chez le rat), ni les différences de réponses cancérigènes entre les souris mâles et femelles (ATSDR, 2005).

Il n'existe pas de donnée quantitative sur la déposition du naphtalène au niveau du nez, sur son métabolisme local nasal ou son absorption épithéliale.

4.2 Effets sanitaires

Les études menées chez l'Homme concernant les effets aigus et chroniques sont peu nombreuses, et ce pour toutes les voies d'exposition. Les résultats sont principalement issus d'études anciennes dont les durées et les niveaux d'exposition sont rarement précisés. Ainsi, en complément, les études expérimentales animales et *in vitro* ont été consultées afin de renseigner de façon plus précise les effets systémiques. Les données chez l'Homme sont synthétisées dans le Tableau 7 et celles chez l'animal dans le Tableau 8.

4.2.1 Effets non cancérigènes

4.2.1.1 Effets aigus

Chez l'homme

Voie orale : quelques cas de décès ont été rapportés après ingestion de boules d'antimite contenant du naphtalène (Gupta *et al.*, 1979 ; Kurtz, 1987 ; Ijiri, 1987). Ces études sont peu documentées à l'exception de celle de Ijiri *et al.* (1987) rapportant le cas d'un enfant décédé dans l'heure suivant l'ingestion d'environ 5 grammes d'antimite, au Japon. L'autopsie a montré une

¹¹ Le GT constate que cette non prise en compte est une limite dans la mesure où certains mécanismes d'action proposés pour les lésions pulmonaires impliquent également les quinones, voir le chapitre 4.2. (ATSDR, 2005).

congestion, un œdème et une hémorragie pulmonaires. Le foie est le siège d'une infiltration de leucocytes et de lymphocytes. Le taux sanguin de naphtalène était de 0,55 mg.L⁻¹. Cette observation suggère la possibilité d'atteintes respiratoires et hépatiques chez l'homme après une exposition aiguë par voie orale au naphtalène. Gerarde en 1962 a rapporté que l'ingestion de 2 grammes de naphtalène sur 2 jours a entraîné le décès d'un enfant de 6 ans. De cette observation, l'auteur estime que la dose létale pour l'adulte se situe entre 5 et 15 g. Mais, sans aucune donnée complémentaire, ces valeurs sont très incertaines.

Dans deux cas de tentative de suicide, avec des doses estimées de 6 g de naphtalène pour une adolescente de 16 ans et de 10 g de naphtalène pour un enfant de 10 ans, il a été constaté une anémie hémolytique (Gidron et Leurer, 1956).

Un rapport de cas fait état d'une cataracte bilatérale associée à une intoxication aiguë chez un pharmacien ayant ingéré 5 g de naphtalène (Lezenius, 1902).

Inhalation : l'inhalation de naphtalène peut être également létale. Deux enfants ont trouvé la mort après inhalation de naphtalène. Ils présentaient tous deux un ictère sévère et des lésions cérébrales (Valaes *et al.*, 1963). Un de ces enfants portait une déficience en G6PD et l'autre était hétérozygote pour ce caractère (Dean *et al.*, 1992). 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 naphtalène (Dawson *et al.*, 1958 ; Melzer-Lange et Walsh-Kelly, 1989).

Voie cutanée : Deux cas présentant une anémie hémolytique ont été recensés chez des jeunes enfants exposés au naphtalène présent dans leurs couches (Schafer, 1951 ; Valaes *et al.*, 1963). Dans un des deux cas, le naphtalène a entraîné une hémolyse, un ictère, une méthémoglobinémie et une cirrhose suivie de la mort du sujet (Schafer, 1951).

Chez l'animal

Voie orale : l'ingestion de naphtalène peut être létale chez les souris, les rats et les lapins. Les souris apparaissent plus sensibles que les rats et les lapins. Ainsi la DL₅₀ est de 533 mg/kg chez les souris mâles, de 710 mg/kg chez les souris femelles (Shopp *et al.*, 1984), de 2 200 mg/kg chez les rats mâles et de 2 400 mg/kg chez les rats femelles (Gaines, 1969). Les lapins semblent tolérer des doses similaires à celles administrées aux rats.

Les effets induits par une exposition aiguë au naphtalène par voie orale diffèrent en fonction de la sensibilité de l'espèce étudiée. Chez les souris, l'exposition par voie orale à 267 mg/kg/j de naphtalène pendant 10 jours induit une diminution du poids du thymus, une augmentation du poids du poumon et une diminution de 20 % du poids de la rate chez les souris femelles traitées (Shopp *et al.*, 1984). Une étude a montré que l'exposition de rats femelles Sprague-Dawley à 50, 150 ou 450 mg/kg/j de naphtalène pendant 10 jours durant l'organogenèse induisait chez ces rats, dans la plupart des cas, une léthargie et une bradypnée (NTP, 1991). 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 mg/kg/j de naphtalène pendant 7 jours développent tous une anémie hémolytique (Zuelzer et Apt, 1949).

Inhalation : l'exposition de souris à 10 ou à 30 ppm de vapeur de naphtalène 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 (NTP, 1992).

Une exposition par inhalation à des vapeurs de naphtalène à des concentrations de 0 – 2 – 10 – 30 – 75 - 110 ppm pendant 4 h 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. Des expositions dès 2 ppm chez la souris induisent des atteintes des voies aériennes proximales. Ces effets augmentent avec la concentration jusqu'à 75 ppm. Les voies aériennes terminales présentent peu ou pas de lésions

aux concentrations de 1 à 3 ppm. Des expositions à 8,5 ppm et au-delà sont nécessaires pour induire des atteintes des cellules de Clara dans les voies aériennes terminales.

Voie cutanée : l'application de naphtalène sur la peau de lapins en vue d'estimer la DL50 n'entraîne aucun effet léthal (Papciak et Mallory, 1990). Par contre l'instillation de 0,1 mg de naphtalène dans les yeux de lapins induit des irritations oculaires. L'effet est réversible 7 jours après l'application.

4.2.1.2 Effets chroniques

Chez l'homme

Voie orale : Aucune étude concernant l'effet chronique d'une exposition au naphtalène par voie orale n'est disponible. Les rares études existantes présentent les effets éventuels du naphtalène sur la reproduction et le développement.

Inhalation : Linick (1983) a rapporté en Inde 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 naphtalène provenant de 300 à 500 boules antimites dispersées dans la maison. Le taux de naphtalène 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 nouveaux-nés dont les vêtements et la literie ont été conservés avec des boules d'antimite (Cock, 1957 ; Dawson *et al.*, 1958 ; Schafer, 1951 ; Valaes, 1963). La déficience éventuelle en G6PD n'a pas été précisée ou recherchée. Ces anémies ont aussi été décrites après inhalation par des nouveaux-nés de médicaments contenant du naphtalène (Hanssler, 1964 ; Irle, 1964). Les cas d'anémies survenus chez ces nouveaux-nés sont parfois associés à des troubles neurologiques comme une somnolence et une diminution des cris. Mais on peut dissocier ces troubles de ceux liés à la diminution des capacités de transport de l'oxygène. Huit cas de cataracte ont été décelés chez un groupe de 21 employés d'une teinturerie industrielle où du naphtalène 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). Enfin, des données anciennes (datant de 1960) ont rapporté que le naphtalène était un irritant oculaire mais ces conclusions sembleraient être basées sur des opacifications du cristallin et non pas sur des données d'irritations. De plus, des effets similaires n'ont jamais été rapportés depuis malgré un usage continu de naphtalène (EU, 2003).

Voie cutanée : le contact cutané avec du naphtalène induit des anémies hémolytiques. Par contre, aucune relation directe entre l'exposition à long terme au naphtalène par voie cutanée et le développement de symptômes respiratoires, cardiovasculaires, gastro-intestinaux, rénaux et oculaires n'a été montrée (Ghetti et Mariani, 1956).

Enfin, des données anciennes (datant de 1960) ont rapporté que le naphtalène était un irritant cutané avec mise en évidence d'érythèmes et de dermatites réversibles chez des travailleurs. Néanmoins, ces effets n'ont jamais été rapportés depuis malgré un usage continu de naphtalène (EU, 2003).

Comme pour les effets aigus, les données de toxicité chronique chez l'Homme sont très anciennes. En outre, il s'agit de cas cliniques pour lesquels on ne dispose pas de données quantitatives précises sur les expositions et les durées. Aucune étude épidémiologique n'est disponible sur les effets d'une exposition au naphtalène seul. En effet, étant l'exposition multiple aux composés HAP, il est impossible de différencier les effets des divers composés. En revanche, dans certaines études épidémiologiques, des biomarqueurs d'exposition au naphtalène ont été mesurés (par exemple les naphtols urinaires) (Chao, 2006 ; Meeker, 2007). Il n'y a pas d'étude d'association exposition – risque à partir de ces résultats.

Chez l'animal

Voie orale : par voie orale, une seule étude chronique (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 naphtalène. Mais de nombreuses informations manquent quant aux conditions expérimentales et aux résultats. 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 mg.kg^{-1} et 200 mg.kg^{-1} de naphtalène. Il en est de même chez les souris albinos CD-1 recevant 133 mg.kg^{-1} de naphtalène pendant 90 jours.

Après exposition au naphtalène, une cataracte a été observée chez les lapins, les rats et les souris. Aucune étude ne permet une évaluation de la relation dose-réponse. Xu *et al.*, (1992a, 1992b) ont administré 1 g.kg^{-1} de naphtalène pendant 28 jours à des rats et ont observé le développement d'une cataracte tant chez les souches pigmentées qu'albinos (ces dernières développant la cataracte plus lentement). Des constatations identiques ont été faites par Murano *et al.* (1993) avec une administration de 1 g.kg^{-1} de naphtalène pendant 6 semaines.

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

Des groupes de 10 souris B6C3F1 des deux sexes ont reçu, 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 groupe exposé à 200 mg.kg^{-1} , une femelle du groupe exposé à 25 mg.kg^{-1} et un mâle témoin) moururent 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 groupe exposé à 200 mg.kg^{-1} . Toutes les souris mâles exposées ont gagné plus de poids que les souris mâles témoins. Au contraire, le gain de poids entre J0 et la 13^{ème} semaine est de 6,2 g par souris chez les femelles exposées à 200 mg.kg^{-1} de naphtalène contre 8,1 g pour le groupe témoin (non significatif selon les expérimentateurs). Les autres paramètres (histopathologiques, hématologiques) n'ont pas montré d'anomalies

significatives. Les auteurs ont 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 la diminution du poids.

Des groupes 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 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 la plus haute dose de naphtalène. Dans ce même groupe, on observe une petite augmentation de l'hémoglobine. L'urée est abaissée dans tous les groupes de femelles exposés ; les taux sériques de globulines et protéines sont augmentés dans les deux groupes 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 (NTP, 1992) concerne des groupes 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) 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 donnée relative 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 de treize premières semaines puis une fois par mois. Un suivi hématologique est réalisé. Un examen histopathologique complet est assuré 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 groupes de souris mâles témoins par rapport aux rats exposés au naphtalène, s'expliquant par un nombre élevé de morts du fait 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, la 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 (respectivement 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 (respectivement 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 (respectivement 0/70, 67/69, 133/135 pour les souris mâles ; et 1/69, 65/65, 135/135 pour les souris femelles).

L'ensemble de ces lésions est détaillé dans les deux tableaux ci-dessous, le premier décrit l'incidence des lésions pulmonaires et le second celle des lésions nasales, chez les souris des deux sexes.

Tableau 4 : Incidence des lésions pulmonaires non cancéreuses chez les souris des deux sexes (NTP, 1992)

Effet	Sexe	Concentrations (ppm)		
		0	10	30
Infiltration lymphocytaire	M	3/69 (4 %)	0/69 (0 %)	8/135 (6 %)
	F	11/69 (16 %)	13/65 (33 %)	52/135 (34 %)
Infiltration histiocytaire	M	1/69 (1 %)	12/69 (17 %)	16/135 (12 %)
	F	1/68 (1 %)	5/64 (8 %)	4/134 (3 %)
Inflammation	M	0/69 (0 %)	21/69 (30 %)	56/135 (41 %)
	F	3/68 (4 %)	13/64 (20 %)	52/134 (39 %)
Inflammation granulomateuse	M	0/69 (0 %)	19/69 (28 %)	15/135 (11 %)
	F	0/68 (0 %)	38/64 (59 %)	42/134 (31 %)
Hyperplasie de l'épithélium alvéolaire	M	2/69 (3 %)	7/69 (10 %)	12/135 (9 %)
	F	3/68 (4 %)	6/64 (9 %)	12/134 (9 %)
Inflammation des glandes de la sous-muqueuse bronchiale	M	7/69 (10 %)	14/69 (20 %)	134/135 (16 %)
	F	1/68 (1 %)	3/64 (5 %)	15/134 (11 %)

Tableau 5 : Incidence des lésions nasales non néoplasiques chez les souris des deux sexes (NTP, 1992)

Effet	Sexe	Concentrations (ppm)		
		0	10	30
Inflammation	M	0/69 (0 %)	67/69 (97 %)	133/135 (99 %)
	F	1/68 (1 %)	64/64 (100 %)	134/134 (100 %)
Métaplasie de l'épithélium olfactif	M	0/69 (0 %)	66/69 (96 %)	134/135 (99 %)
	F	0/68 (0 %)	64/64 (100 %)	134/134 (100 %)
Hyperplasie de l'épithélium respiratoire	M	0/69 (0 %)	66/69 (96 %)	134/135 (99 %)
	F	0/68 (0 %)	64/64 (100 %)	134/134 (100 %)

Une étude plus récente du NTP en 2000 a donné lieu à deux autres publications (Abdo *et al.*, 2001 ; Long *et al.*, 2003) qui présentent respectivement les différentes lésions observées et des précisions sur la nature histologique des lésions observées au niveau de l'épithélium nasal.

Abdo *et al.* (2001) ont exposé 49 rats mâles et 49 femelles F344 par inhalation à des concentrations de 0 – 10 – 30 – 60 ppm 6 h/j, 5 jours par semaine pendant 2 ans (pureté du naphtalène supérieure à 99 %). Par rapport à l'étude du NTP (1992), la concentration de 60 ppm a été introduite car les rats constituent une espèce moins sensible que les souris. La concentration de 60 ppm est la concentration maximale qu'il est possible d'atteindre sans entraîner de condensation du naphtalène. Les animaux ont été suivis régulièrement et une étude anatomo-pathologique complète a été réalisée. Les poids moyens des rats mâles exposés sont légèrement plus faibles que ceux des rats témoins tout au long de l'étude alors que le poids des femelles n'est pas modifié. La durée de survie des rats exposés et témoins est similaire.

Le nez constitue l'organe cible de la toxicité du naphtalène chez le rat : chez les animaux des deux sexes le naphtalène induit de nombreuses lésions non cancéreuses. Il s'agit de lésions nasales comprenant une hyperplasie atypique des cellules basales, une atrophie, une inflammation chronique et une dégénérescence hyaline. Au niveau de l'épithélium respiratoire, il s'agit d'une hyperplasie, une métaplasie squameuse, une dégénérescence hyaline et une hyperplasie des cellules de goblet. 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 un précurseur des tumeurs, ces lésions non cancéreuses sont habituellement observées lors d'exposition à des agents chimiques irritants. L'ensemble des effets est détaillé dans le Tableau 6.

De plus, le naphtalène induit une augmentation de l'incidence des adénomes de l'épithélium respiratoire chez les mâles et des neuroblastomes de l'épithélium olfactif chez les femelles.

Tableau 6 : Incidence des lésions non cancéreuses chez les rats des deux sexes (Ado *et al.* 2001)

Effet	Sexe	Concentrations (ppm)			
		0	10	30	60
Hyperplasie de l'épithélium olfactif	M	0/49	48/49	45/48	46/48
	F	0/49	48/49	48/49	43/49
Atrophie de l'épithélium olfactif	M	3/49	49/49	48/48	47/48
	F	0/49	49/49	49/49	47/49
Inflammation chronique de l'épithélium olfactif	M	0/49	49/49	48/48	48/49
	F	0/49	47/49	47/49	45/49
Dégénérescence hyaline de l'épithélium olfactif	M	3/49	45/49	40/48	38/48
	F	13/49	46/49	49/49	45/49
Hyperplasie de l'épithélium respiratoire	M	3/49	21/49	29/48	29/48
	F	0/49	18/49	22/49	23/49
Métaplasie des cellules squameuses de l'épithélium respiratoire	M	0/49	15/49	23/48	18/48
	F	0/49	21/49	17/49	15/49
Dégénérescence hyaline de l'épithélium respiratoire	M	0/49	20/49	19/48	19/48
	F	8/49	33/49	34/49	28/49
Hyperplasie des cellules de gobelet de l'épithélium	M	0/49	25/49	29/48	26/48
	F	0/49	16/49	29/49	20/49
Hyperplasie des glandes	M	1/49	49/49	48/48	48/48
	F	0/49	48/49	48/49	42/49
Métaplasie des cellules squameuses des glandes	M	0/49	3/49	14/48	26/48
	F	0/49	2/49	20/49	20/49

Voie cutanée : l'application de naphtalène sur la peau de rats, 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 13 semaines à des doses supérieures à $1000 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$, ne modifie pas les paramètres histologiques du poumon, du cœur, de l'œsophage, de l'estomac, des intestins et du foie. Les taux d'hémoglobine, l'hématocrite et le nombre d'érythrocytes, de leucocytes et de plaquettes restent également inchangés après traitement des rats au naphtalène (Frantz *et al.*, 1986). Le NOAEL dans cette étude chez le rat est de $1000 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour tous les paramètres étudiés.

Tableau 7 : Synthèse des NOAEL et LOAEL (ou assimilés) identifiés dans la littérature pour des expositions de l'Homme au naphtalène, pour des effets non cancérogènes

Référence	Espèce	Durée et voie d'exposition	Effet pris en compte et mesure	Nombre et type d'individus exposés	Concentrations/dose d'exposition de naphtalène	NOAEL	LOAEL
Valaes <i>et al</i> , 1963	Homme	1 à 7 jours, exposition respiratoire et cutanée	Anémies hémolytiques, ictère, lésions cérébrales, mort	21 enfants exposés par les vêtements, la literie et autre matériel contaminé par de l'antimite (Grèce)	inconnu	-	-
Hanssler, 1964 ; Irle, 1964	Homme	Durée inconnue, a priori aiguë, inhalation	Anémies hémolytiques	Nouveaux-nés (n=4 dont 2 pré-maturés) ayant eu un traitement médicamenteux contenant du naphtalène	inconnu	-	-
Schafer, 1951, Cock, 1957, Dawson <i>et al.</i> , 1958	Homme	Durée inconnue, a priori aiguë, exposition respiratoire et cutanée	Anémie hémolytique. Parfois associés à des troubles neurologiques	Nouveaux-nés dont les vêtements et la literie ont été conservés avec des boules d'antimite.	Inconnu	-	-
Ghetti <i>et Mariani</i> , 1956	Homme	chronique, exposition respiratoire et cutanée	Cataracte	8 cas de cataractes sur 21 travailleurs	inconnu	-	-
Linick, 1983	Homme	Durée non précisée, a priori chronique, expositions multiples	Céphalées, confusion, nausée, vomissement, ictère, anémie	8 adultes et 1 enfant	20 ppb (dans une maison)	-	-
Lezenius, 1902	Homme	Aiguë, orale	Cataracte bilatérale	1 adulte	5 grammes	-	-
Gidron <i>et Leurer</i> , 1956	Homme	Aiguë (intoxication volontaire), orale	Anémie hémolytique	1 adolescente de 16 ans et 1 enfant de 10 ans	6 grammes 2 grammes	-	-
Gerarde, 1962	Homme	Aiguë (2 jours), orale	Mort	1 enfant de 6 ans	2 grammes	-	-
Ijiri <i>et al.</i> 1987	Homme	Aiguë (accidentelle), orale	Congestion, œdème, hémorragie pulmonaire, mort (autopsie)	1 enfant	5 grammes d'antimite (concentration en naphtalène inconnue), 0,55 mg/L de naphtalène sanguin	-	-

Tableau 8 : Synthèse des NOAEL et LOAEL (ou assimilés) identifiés dans la littérature pour des expositions de l'animal au naphtalène et pour les effets non cancérogènes

Références	Voie et durée d'exposition	Espèce	Effet pris en compte et mesure	Conc. (ppm et mg/m ³)	NOAEL	LOAEL
NTP, 1992	Inhalation 14 jours	Souris	Pas de modification des paramètres hématologiques, seules observations effectuées (pas d'analyse histologiques au niveau des voies respiratoires)	10 – 30 ppm	30 ppm	-
Gaines, 1969	Cutanée unique	Rats, Lapins	Absence de létalité	Inconnu	-	-
Papciak et Mallory, 1990	Oculaire unique	Lapins	Irritation oculaire réversible	0,1 mg instillé	-	0,1 mg instillé
Zuelzer et Apt, 1949	Orale 7 jours	Chien	anémie hémolytique	263 mg/kg/j	-	263 mg/kg/j
Shopp <i>et al.</i> , 1984	Orale 10 jours	Souris	diminution du poids du thymus, augmentation du poids du poumon, diminution de 20 % du poids de la rate chez les femelles	267 mg/kg/j	-	267 mg/kg/j
NTP, 1991	Orale 10 jours	Rat femelles Sprague-Dawley (en gestation)	léthargie et bradypnée	50, 150 ou 450 mg/kg/j	-	50 mg/kg/j
NTP, 1992	Inhalation 2 ans 6 h/j 5 j/semaine	Souris B6C3F1 75 ♀ et ♂ pour le témoin et la D1 ; 150 animaux par sexe pour la D2.	Diminution significative de la survie des animaux mâles témoins (combats) mais pas chez les femelles Augmentation significative de l'incidence des lésions non cancéreuses dans les poumons et la cavité nasale des souris mâles et femelles exposées à 10 ppm : - inflammation chronique des poumons - inflammation chronique des muqueuses nasales, hyperplasie de l'épithélium respiratoire du nez - métaplasie de l'épithélium olfactif	0 – 10 – 30 ppm (naphtalène > 99 % de pureté)	-	10 ppm = 52,4 mg/m ³
Schmähl, 1955	Orale Chronique 2 ans	Rats	Aucun effet toxique observé mais beaucoup d'information manquante	42 mg/kg/j	42 mg/kg/j	-
Xu <i>et al.</i> 1992a, b Murano <i>et al.</i> 1993	Orale (gavage) 28 jours ou 6 semaines	Rats	cataracte chez les souches pigmentées et albinos	1 g/kg/j	-	1 g/kg/j

Références	Voie et durée d'exposition	Espèce	Effet pris en compte et mesure	Conc. (ppm et mg/m ³)	NOAEL	LOAEL
Shopp <i>et al.</i> , 1984	Orale (gavage) 90 jours	Souris albinos CD-1 Mâles et femelles	Aucune létalité ni diminution du poids. Absence d'effet chez les mâles. Diminution du poids du cerveau, du foie et de la rate chez les femelles, augmentation de l'hémoglobine à 133 mg/kg/j	0 – 5,3 – 53 – 133 mg/kg/j	53 mg/kg/j	133 mg/kg/j
Battelle, 1980a	Orale (gavage) 13 semaines 5 jours/ semaine	Rats F344 10 ♀ et 10 ♂ par groupe	diarrhée et léthargie, diminution du poids corporel de 10 % sans diminution de la prise de nourriture à 200 mg/kg/j. Chez les mâles : augmentation de 94 % des neutrophiles matures et diminution de 25,1 % des lymphocytes Chez les femelles : augmentation de 37,2 % des neutrophiles matures à 400 mg/kg/j Aucun signe d'anémie hémolytique observé Dégénérescence tubulaire rénale observée chez 1 rat mâle déplétion lymphoïde du thymus observée chez 2 rats femelles à 400 mg/kg/j.	0 – 25 – 50 – 100 – 200 – 400 mg/kg/j	100 mg/kg/j NOAEL _{ADJ} = 71 mg/kg/j	200 mg/kg/j LOAEL _{ADJ} = 143 mg/kg/j
Battelle, 1980b	Orale (gavage) 13 semaines 5 jours/ semaine	Souris B6C3F1 10 ♀ et 10 ♂ par groupe	léthargie, agressivité et diminution de la consommation de nourriture observées à 200 mg/kg/j. Gain de poids plus important pour les souris mâles exposées par rapport aux témoins Gain de poids diminué pour les souris femelles exposées par rapport au témoin Absence d'anomalie des paramètres histopathologiques et hématologiques, pas de signe d'anémie hémolytique	0 – 12,5 – 25 – 50 – 100 – 200 mg/kg/j	100 mg/kg/j NOAEL _{ADJ} = 71 mg/kg/j	200 mg/kg/j LOAEL _{ADJ} = 143 mg/kg/j
Frantz <i>et al.</i> , 1986	Cutané, 13 semaines, 6h/ j et 5j/sem	Rat	Absence de modification des paramètres histologiques du poumon, du cœur, de l'œsophage, de l'estomac, des intestins et du foie. Absence de modification des paramètres sanguins	> 1000 mg/kg/j	1000 mg/kg/j	-

4.2.2 Effets reprotoxiques

Chez l'homme

Très peu de données concernant les effets éventuels du naphtalène sur la reproduction et le développement chez l'homme sont disponibles. Il a été montré qu'après ingestion de naphtalène par la mère pendant la grossesse, les fœtus développaient une anémie hémolytique néonatale. Les doses et la durée de l'exposition des fœtus au naphtalène ne sont pas connues (Athanasidou *et al.*, 1997 ; Anziulewicz *et al.*, 1959 ; Zinkham et Childs, 1957, 1958). Ces rapports de cas ont mis en évidence que le naphtalène passait la barrière placentaire.

L'étude de Zinkham et Childs (1958) rapporte qu'un nouveau-né souffrait d'une anémie hémolytique profonde. Cette pathologie est également observée chez la mère qui a ingéré de manière intermittente des boules de naphtaline au cours de la grossesse. Cette mère présentait une déficience en glucose 6-phosphate déhydrogénase (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 et présentant une anémie hémolytique suite à l'ingestion de boules de naphtaline 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 (Familiusi et Dawodu, 1985). Il a été montré que les cas d'ictère sévère, nécessitant une transfusion sanguine ou induisant la mort de l'enfant, étaient significativement plus fréquents chez les nouveaux-nés des familles ayant des antécédents d'exposition au naphtalène. Cependant, il n'a pas été pris en compte dans cette étude une possible contamination par les aflatoxines.

Chez l'animal

Seul l'impact du naphtalène par voie orale sur la reproduction et 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 naphtalène pouvant aller jusqu'à 400 mg.kg⁻¹.j⁻¹ n'a aucun effet sur la reproduction et 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 la reproduction et le développement chez le lapin. De même, l'étude de Navarro *et al.* (1992) a montré que l'administration, par gavage, de naphtalène allant jusqu'à 120 mg.kg⁻¹ du 6^{ème} au 19^{ème} jour de gestation chez les lapines n'induisait aucun effet néfaste sur le développement des lapereaux ni aucune toxicité maternelle.

Chez la rate, l'administration par voie orale, du 6^{ème} au 15^{ème} jour de gestation, de naphtalène à des doses allant jusqu'à 450 mg.kg⁻¹.j⁻¹ n'induit aucun effet tératogène (NTP, 1991). Par contre l'administration par gavage de 150 et de 450 mg.kg⁻¹.j⁻¹ de naphtalène 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 malformation des fœtus est 2,5 fois plus important chez les animaux exposés par rapport aux animaux contrôles. Cette différence n'est pas significative (Navarro *et al.*, 1991).

Chez la souris, l'administration de 300 mg.kg⁻¹.j⁻¹ de naphtalène, par gavage, à des souris 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 le NOAEL à $300 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$, la seule dose testée, pour les effets sur le développement chez la souris.

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).

4.2.3 Effets cancérogènes

Chez l'homme

Peu d'études sont disponibles. Des cas de cancers ont été rapportés chez des salariés travaillant dans une usine de purification de naphtalène 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, 7 ont développé un cancer et 4 de ces cancers était des carcinomes laryngés. Le diagnostic a été établi entre 1964 et 1973 et l'âge des individus étaient compris entre 60 et 71 ans. Les employés ayant développé des cancers du larynx étaient tous fumeurs. Selon le NTP, l'IARC et l'EPA, aucune déduction concernant l'effet du naphtalène sur l'incidence des cancers ne peut être faite à partir de ces observations (ATSDR, 2005).

Sur 23 patients ayant été admis dans un hôpital au Nigeria pour des carcinomes du colon, Ajoa *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.

Chez l'animal

Il existe peu de données concernant les effets cancérogènes du naphtalène chez l'animal. Elles sont résumées dans le Tableau 11.

Dans l'étude de Schmähl (1955), aucun effet toxique n'a été observé chez des rats exposés par voie orale à la dose de 41 mg/kg/j pendant 700 jours. Toutefois, cette étude n'est pas jugée d'une qualité suffisante pour évaluer les effets cancérogènes du naphtalène (ATSDR, 2005).

L'étude du NTP (1992) a exposé 70 souris B6C3F1 mâles et 70 souris B6C3F1 femelles à 0 et à 10 ppm de naphtalène (0 et 52 mg.m^{-3}), 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 104 semaines et 135 souris mâles et 135 souris femelles à 30 ppm de naphtalène (157 mg.m^{-3}), 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 104 semaines (pureté du naphtalène supérieure à 99 %). Dans le groupe 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 groupe témoin (5/68) (Tableau 9). 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, fibrosarcomes, neurofibromes, sarcomes et sarcomes multiples).

Tableau 9 : Incidence des lésions pulmonaires cancéreuses chez les souris des deux sexes (NTP, 1992)

Effet	Sexe	Concentrations (ppm)		
		0	10	30
Adénomes alvéolaire et bronchiolaires	M	7/69 (10 %)	15/69 (22 %)	27/135 (20 %)
	F	5/68 (7 %)	2/64 (3 %)	28/134 (21 %)
Carcinomes alvéolaire 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 %)

Cette étude montre que le naphtalène induit une augmentation de l'incidence des adénomes et carcinomes broncho-alvéolaires chez la souris femelle. Toutefois, bien souvent, les adénomes sont considérés comme un type de tumeur bénin. L'augmentation des carcinomes seuls n'est pas statistiquement significative. Par ailleurs, les résultats ne sont pas statistiquement significatifs chez les mâles en raison d'un fort taux de mortalité chez les groupes témoins. 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. Un LOAEL de 30 ppm (157 mg.m⁻³) a été établi pour le développement d'adénomes bronchio-alvéolaires chez les souris femelles (NTP, 1992).

Adkins *et al.* (1986) ont exposé des groupes 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 de ces animaux n'est pas différente entre le groupe témoin et les groupes exposés. Une augmentation de l'incidence des tumeurs pulmonaires a été observée dans les groupes exposés, mais elle n'était pas statistiquement significative par rapport aux témoins.

Une étude récente (NTP, 2000 ; Abdo, 2001) a été menée chez 49 rats Fischer F344/N mâles et 49 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 le développement de neuroblastomes de l'épithélium olfactif et d'adénomes de l'épithélium respiratoire nasal chez les animaux exposés mâles et femelles. Les neuroblastomes surviennent chez les rats mâles pour des expositions à 30 et 60 ppm, et dans tous les groupes exposés chez les femelles. Une relation dose-effet est observée chez les deux sexes. Un mâle pour chacune des deux concentrations de 30 et 60 ppm présente également des métastases pulmonaires. L'augmentation de l'incidence des neuroblastomes chez les femelles est statistiquement significative par rapport au groupe témoin à la concentration de 60 ppm (Tableau 10).

Une relation dose-réponse est observée pour les adénomes chez les deux sexes, mais l'incidence n'est augmentée de manière statistiquement significative que chez les mâles, chez tous les groupes exposés. La malignité de ces adénomes peut être discutable.

Tableau 10 : Incidence des lésions cancéreuses nasales chez les rats des deux sexes (NTP, 2000)

Lésions	Sexe	Concentrations (ppm)			
		0	10	30	60
Adénomes de l'épithélium respiratoire nasal	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 (8 %)	3/48 (6 %)
	F	0/49 (0 %)	2/49 (4 %)	3/49 (6 %)	12/49 (24 %)

L'étude de Long *et al.* (2003) correspond à une deuxième publication à partir de l'étude du NTP (2000). Elle précise les données histologiques obtenues en détaillant les caractéristiques microscopiques des lésions cancéreuses et non cancéreuses observées dans la muqueuse nasale des rats mâles et femelles. Cette analyse a permis d'identifier deux types de lésions cancéreuses : les neuroblastomes de l'épithélium olfactif et les adénomes de l'épithélium respiratoire. Il s'agit de tumeurs nasales d'un type rare survenues parmi de nombreuses lésions non cancéreuses de type prolifératives, dégénératives, métaplasiques, hyperplasiques et inflammatoires au niveau de l'épithélium et du tissu conjonctif, observées chez pratiquement tous les animaux (80 à 100) en fonction de la dose. L'augmentation des lésions de l'épithélium olfactif et de l'épithélium respiratoire est dose-dépendante mais celles-ci ne sont pas corrélées entre elles.

Les rats sont donc plus sensibles au développement de tumeurs de la cavité nasale que les souris. Les sites de développement des tumeurs sont en faveur d'une différence de niveaux d'activité métabolique entre les espèces testées.

Afin de mieux appréhender le mécanisme de cancérogenèse du naphtalène, un groupe de travail a ré-analysé les résultats des études du NTP de 1992 et 2000 (North, 2008) et formulé plusieurs critiques : aucune étude de toxicité préalable n'a été menée et les deux études ont été réalisées à des concentrations supérieures aux doses maximales tolérées (MTD) ; l'incidence des inflammations est proche de 100 % aux deux concentrations testées dans les deux sexes et les deux espèces, rendant difficile les extrapolations des résultats à l'homme. Les données doivent être complétées notamment par des études réalisées à des concentrations plus faibles et des études de toxicité à plus court terme. Les mécanismes impliqués doivent également être mieux compris.

Par voie intra-péritonéale, aucune différence dans la survie et dans l'incidence des tumeurs hépatiques n'a été observée après 52 semaines entre des souris CD-1 mâles et femelles exposées au premier, au huitième et au quinzième jour après la naissance à des doses de 0,25, 0,50 et de 1 μmol de naphtalène et les souris témoins..

L'effet cancérogène possible du naphtalène par voie cutanée n'a pas été étudié.

Classifications existantes concernant la cancérogénicité

Union européenne

Catégorie 3 : Substance préoccupante pour l'homme (JOCE, 2004).

Les raisons de cette classification ne sont pas clairement exposées, cependant l'analyse du profil toxicologique tel qu'il est décrit permet de les comprendre.

Il n'est pas possible de conclure du fait d'un nombre d'études trop limité chez l'homme. Cependant, le potentiel cancérogène du naphtalène a été bien étudié chez l'animal. Dans l'étude de cancérogenèse la plus pertinente (inhalation pendant 2 ans chez le rat), une augmentation de l'incidence des adénomes de l'épithélium respiratoire et des neuroblastomes de l'épithélium olfactif (tumeur d'un type très rare) a été observée même à la concentration la plus faible de 10 ppm (50 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$). Dans une autre étude (chez la souris femelle), une augmentation de l'incidence des tumeurs pulmonaires bénignes (adénomes alvéolaires et/ou bronchiolaires) a également été notée.

IARC

Groupe 2B : le naphtalène pourrait être cancérogène pour l'homme, hypothèse fondée sur des preuves inadéquates chez l'homme mais suffisantes chez l'animal (IARC, 2002).

Cette classification n'est fondée que sur des données animales, l'IARC précisant que les seules données humaines ne sont pas exploitables pour établir une classification. Les données animales utilisées regroupent l'induction de neuroblastomes de l'épithélium olfactif et d'adénomes de

l'épithélium nasal chez les rats mâles et femelles exposés par inhalation, l'induction d'adénomes broncho-alvéolaires chez les souris femelles et l'induction d'adénomes pulmonaires dans un essai de screening chez la souris. L'évaluation a été complétée par l'étude des données de cinétique qui mettent en évidence une bonne corrélation entre l'exposition au naphtalène et le 1-naphtol urinaire chez l'Homme. Enfin, le mécanisme de cancérogenèse proposé chez la souris est fondé sur le plus fort taux de métabolisation du naphtalène dans cette espèce, conduisant à la production d'une plus grande quantité de métabolites cytotoxiques dans le poumon, pouvant augmenter la régénérescence cellulaire et favoriser l'apparition de tumeurs. Aucune explication n'est suggérée pour les mécanismes d'apparition des tumeurs nasales chez le rat (IARC, 2002).

US EPA (IRIS)

Le naphtalène a été ré-évalué en 2004 et est considéré comme un cancérogène probable pour l'homme (US EPA, 2004) alors que l'évaluation antérieure l'avait classé en C (cancérogène possible). Les données humaines disponibles ne sont pas suffisantes pour établir un lien causal entre l'exposition au naphtalène et la survenue de cancer. Cette nouvelle classification est donc fondée sur les données animales :

- l'augmentation de l'incidence des neuroblastomes de l'épithélium olfactif chez le rat femelle et des adénomes de l'épithélium respiratoire chez le rat mâle ;
- l'augmentation de l'incidence des adénomes bronchiolaires et des carcinomes chez la souris femelle.

Les hypothèses formulées par l'US EPA sur les mécanismes d'action de la cancérogénicité du naphtalène sont les mêmes que celles de l'IARC.

Tableau 11 : Synthèse des études de toxicité animales pour les effets cancérogènes

Référence	Voie et durée de l'exposition	Espèce et nombre d'animaux exposés	Effet pris en compte et mesure	Conc. (ppm) (1 ppm = 3,25 µg/m ³)	Significativité statistique
Adkins <i>et al.</i> 1986	Voie respiratoire 6 mois	Souris femelles A/J 30 par groupe	Augmentation de l'incidence des tumeurs pulmonaires	0 – 10 et 30 ppm (0 – 52 et 157 mg/m ³)	Absence de significativité statistique
NTP, 1992	Voie respiratoire 104 semaines 6h/j, 5j/sem	Souris B6C3F1 70 par sexe (2 1 ^{er} groupes) 135 par sexe (dernier groupe)	Augmentation de l'incidence des adénomes alvéolaires et bronchiolaires chez les souris femelles (caractère bénin)	0 et 10 ppm (0 et 52 mg/m ³) 30 ppm (157 mg/m ³)	5/68 ; 2/64 ; 28/134* LOAEL = 30 ppm
NTP, 2000 Abdo, 2001	Voie respiratoire 105 semaines 6h/j, 5j/sem	Rats Fischer 344/N 49 par sexe et par groupe	Augmentation de l'incidence : - des neuroblastomes de l'épithélium olfactif - des adénomes de l'épithélium respiratoire olfactif	0 – 10 – 30 et 60 ppm (0 – 52 – 157 et 314 mg/m ³)	Neuroblastomes relation dose effet significative selon test de poly-3 avec: p = 0,027 pour ♂ (0/49 ; 0/49 ; 4/48 ; 3/48) et p = 0,001 pour ♀ (0/49 ; 2/49 ; 3/49 ; 12/49) Adénomes relation dose effet significative selon test de poly-3 avec: p = 0,001 pour ♂ (0/49 ; 6/49 ; 8/48 ; 15/48) non significatif pour ♀ (0/49 ; 0/49 ; 4/49 ; 2/49)
Long, 2003	Voie respiratoire 105 semaines 6h/j, 5j/sem	Rats Fischer 344/N 49 par sexe et par groupe	Précision sur les caractéristiques histologiques des lésions cancéreuses et non cancéreuses observées dans la muqueuse nasale des rats (dans NTP, 2000)	-	-

4.3 Mécanisme d'action

Comme précisé ci-dessus, le métabolisme du naphtalène chez l'animal est complexe, et conduit à la formation de nombreux métabolites intermédiaires réactifs ayant un rôle dans sa toxicité. Lors d'expositions orales, le foie est le site majeur de métabolisation, mais il est démontré que pour des expositions respiratoires, le naphtalène peut également être métabolisé au niveau des voies respiratoires (cellules de Clara et épithélium pulmonaire) et des yeux (ATSDR, 2005).

Les hypothèses sur le mécanisme d'action ne sont proposées que pour trois types d'effets : l'hémolyse, les effets oculaires et les lésions respiratoires non néoplasiques et néoplasiques. La génotoxicité du naphtalène a également été étudiée.

Hémolyse : le naphtalène peut entraîner une déplétion en glutathion puisque cette molécule est utilisée dans les processus de détoxification. Cette perte de glutathion peut être à l'origine d'un dysfonctionnement de la glutathion peroxydase et ainsi entraîner une vulnérabilité des cellules aux phénomènes oxydants.

Effets oculaires : chez l'homme, des cas d'opacifications du cristallin ont été mises en évidence lors d'expositions au naphtalène, sans que celui-ci soit sûrement incriminé (présence d'impuretés, effet non retrouvé dans les études épidémiologiques...). En revanche, des effets ont également été mis en évidence chez l'animal. Il semble que ces opacifications soient liées à la métabolisation, directement au niveau des yeux, du naphtalène en 1,2-naphtalène-di-ol, qui, facilement oxydé en quinone et en peroxydes, peut se lier aux constituants cellulaires du cristallin.

Lésions pulmonaires et nasales : aucune étude chez l'homme recensant une toxicité respiratoire après exposition au naphtalène par voie aérienne n'a été recensée. Les effets décrits chez l'animal seraient liés à l'oxyde de 1,2-naphtalène et aux naphthoquinones produites lors de la biotransformation du naphtalène localement au niveau du tissu épithélial nasal et pulmonaire et des cellules de Clara (formation d'espèces réactives de l'oxygène entraînant une peroxydation lipidique, une oxydation de l'ADN puis des cassures, action de l'oxyde de 1,2-naphtalène directement sur les macromolécules tissulaires au niveau des cellules de Clara). L'altération des cellules de Clara et l'inflammation pulmonaire seraient plus marquées chez les souris par rapport aux rats ou aux hamsters, ce qui expliquerait la mise en évidence de tumeurs pulmonaires uniquement chez les souris. Ceci serait lié à une différence énantiomériques de métabolites époxydes. Les études *in vitro* réalisées sur des microsomes humains indiqueraient une métabolisation préférentielle identique à celle du rat. Mais il subsiste encore de grandes incertitudes au niveau du métabolisme complet pour pouvoir avancer un mécanisme précis chez l'Homme. Actuellement, les études ne permettent pas de connaître avec précision les métabolites responsables des lésions pulmonaires non néoplasiques et néoplasiques mises en évidence chez l'animal, ni d'expliquer pourquoi les tumeurs nasales ne sont observées que chez le rat, ni de conclure à la pertinence de la transposition des données animales à l'Homme (ATSDR, 2005).

Génotoxicité : le naphtalène a été examiné par l'Union européenne mais n'a pas été classé génotoxique (JOCE, 2004) en raison de résultats négatifs reproductibles sur les tests de mutation bactérienne et négatifs sur les tests de synthèse non programmée de l'ADN *in vitro*. Deux études réalisées *in vitro* sur cellules CHO et sur lymphocytes périphériques humains sont également négatives pour l'induction d'échange de chromatides sœur. Cependant, le naphtalène est décrit comme clastogène sur cellules CHO en présence mais pas en absence d'inducteur métabolique S9. Le naphtalène est également rapporté comme étant négatif au cours d'études réalisées *in vivo* : test du micronoyau sur cellules de moelle osseuse chez la souris et sur la synthèse non programmée de l'ADN sur des cellules hépatiques. Toutes ces données indiquent que le naphtalène ne serait pas génotoxique.

Dans le projet INDEX de la Commission Européenne, le naphtalène est considéré comme non génotoxique (EC, 2005). Ceci est également suggéré par l'Union Européenne dans le rapport

d'évaluation des risques (EU, 2003) concernant les mécanismes induisant les cancers chez le rat. Enfin, le CIRC considère qu'il y a peu de preuves d'induction de mutations géniques mais que des résultats positifs ont été obtenus avec les essais du micronoyau, des aberrations chromosomiques et recombinaisons *in vitro*, ce qui serait consistant avec un potentiel clastogène du naphtalène (IARC, 2002).

En conclusion, Les données sur le potentiel génotoxique du naphtalène sont hétérogènes ; la majorité des essais montre que le naphtalène est non génotoxique. Certaines études ayant montré un résultat positif ont été jugées non valides ; les autres montreraient plutôt un potentiel cytotoxique. Le groupe de travail de l'Afsset sur les VTR fondées sur des effets cancérogènes a considéré que le mécanisme d'action n'était pas suffisamment connu et qu'il n'était pas possible de conclure sur le potentiel génotoxique du naphtalène. [Afsset, 2008, non publié].

4.4 Populations sensibles

Une perte de la sensibilité neuronale de l'audition est rapportée chez un enfant présentant une hyperbilirubinémie néonatale secondaire à une hémolyse due à une déficience en G6PD et à l'exposition au naphtalène (Worley *et al.*, 1996). Le bébé avait une audition normale à 13 jours mais avait développé une perte d'audition profonde et bilatérale à 7 mois. Lors de l'admission à l'hôpital, l'enfant était habillé de vêtements et placé dans une couverture conservés avec des boules antimites pendant 5 ans. Melzer-lange et Walsh-Kelly (1989) rapportent la survenue d'hémolyses induites par le naphtalène chez les enfants noirs déficients en G6PD. 14 des 24 enfants identifiés qui avaient une déficience en G6PD se sont révélés présenter une hémolyse du fait d'une exposition à des boules antimites (Santucci et Shah, 2000).

La toxicité du naphtalène dépend du taux de glutathion réduit capable de se conjuguer avec les métabolites du naphtalène. 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, en particulier les populations d'origine méditerranéenne, africaine et asiatique¹² (Calabrese, 1986), sont donc plus sensibles à l'action du naphtalène. De même, les nouveaux-nés dont le foie a un fonctionnement encore insuffisant pourraient être plus sensibles à l'action du naphtalène (Shannon et Buchaman, 1982) bien qu'Owa (1989) a montré que l'exposition au naphtalène était corrélée au développement d'un ictère néo-natal (en cas d'exposition au naphtalène) uniquement chez les enfants déficients en G6PD.

La plus grande sensibilité des nouveaux-nés et des personnes déficientes en G6PD face aux anémies hémolytiques provoquées par le naphtalène est à l'origine d'une importante incertitude pour la proposition de valeurs guides. La prévalence de la déficience en G6PD varie de 2 à 20 % dans les populations méditerranéennes (Grèce, Turquie, Sardaigne, Italie...) et peut atteindre 70 % dans certaines populations kurdes qui ont été étudiées. Elle est de 11 % chez les afro-américains. Plusieurs formes de déficiences ont été répertoriées (asymptomatique, anémie causée par des substances chimiques comme le naphtalène ou les nitrates, anémie hémolytique sans exposition à des substances).

¹² Le déficit en G6PD est la plus fréquente des anomalies enzymatiques érythrocytaires chez l'Homme. Elle est fréquente dans différents groupes ethniques dont les Africains, les Asiatiques et les Méditerranéens, auxquels elle confère probablement une protection contre la malaria. La G6PD est une enzyme cruciale pour la production du NADPH qui joue le rôle d'anti-oxydant dans les cellules. Le déficit est lié à une mutation du gène situé sur le chromosome X.

4.5 Seuil olfactif

Les seuils olfactifs proposés dans la littérature varient de $0,0075 \text{ mg.m}^{-3}$ (Devos *et al.* 1990, cité dans INDEX) à 1,6, à $4,7 \text{ mg.m}^{-3}$ (Canadian Centre for Occupational Health and Safety, cité dans INDEX). La plupart sont cependant proposés pour des concentrations de **0,2 à 0,42 mg.m^{-3}** (Verschueren, 1996 ; Amoores and Hautala, 1983, cité dans INDEX ; New Jersey Department of health and senior services, cite dans INDEX).

5 Recueil des valeurs guides et des valeurs toxicologiques de référence

En accord avec la méthode établie par le groupe pour définir des valeurs guides « air intérieur », il est recherché d'une part les VG proposées par les principaux organismes et institutions reconnus au niveau national ou supranational, et d'autre part les VTR disponibles dans les bases de données toxicologiques.

5.1 Valeurs guides

Les valeurs guides de qualité d'air que les experts du groupe de travail ont recensées pour le naphtalène sont présentées dans les Tableaux VI et VII. Après une première analyse, ces valeurs guides sont réparties en deux groupes :

- les valeurs guides construites au sein d'organismes supranationaux tels que l'OMS (OMS 2000) et la Commission Européenne (European Commission 2005). Ces valeurs guides sont incontournables dans le cadre de la proposition de valeurs guides au niveau national. A celles-ci sont ajoutées des valeurs guides construites à l'échelle nationale et susceptibles d'utiliser des données complémentaires publiées postérieurement à l'expertise des organismes supranationaux.

Ces valeurs guides ont toutes en commun de disposer d'un document synthétique de référence expliquant les arguments qui ont conduit à leur fixation. Sur cette base, une description détaillée de leur méthode d'élaboration est proposée dans ce document (sous-chapitre 5.1.1). L'analyse critique de ces valeurs guides est ensuite proposée dans le chapitre 6 pour déterminer celle(s) pouvant servir de base à la proposition de la VGAI française.

- les valeurs guides proposées par d'autres instances et pays. Celles-ci ont été analysées de façon plus succincte. Seul un résumé des informations disponibles pour ces valeurs est intégré dans le sous-chapitre 5.1.2.

5.1.1 Valeurs guides établies par des instances supranationales ou lors d'expertises nationales récentes

Parmi les organismes et instances supranationaux, seul le groupe de travail européen **INDEX** a proposé une valeur guide pour le naphtalène, égale à **10 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$** (European Commission, 2005). Le groupe se réfère à l'étude du NTP (1992), sur laquelle s'appuient également l'ATSDR, l'US EPA et l'OEHHA pour l'élaboration de leurs VTR (voir chapitre 5.2.3.1). L'effet critique est l'irritation nasale. La plus faible concentration d'exposition est retenue comme LOAEL (53 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$ ou 10 ppm). Après ajustement au temps (6 heures par jour, 5 jours par semaine, soit un facteur 5,6 aboutissant à une valeur de 9,5 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$ ou 1,8 ppm), et application de facteurs d'incertitude tenant compte du fait que l'on considère un LOAEL et non un NOAEL (10), de la variabilité inter-espèces (10), et de la variabilité inter-individuelle (10), la VGAI proposée par le groupe INDEX est finalement égale à 10 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$.

Le groupe de travail INDEX précise que cette valeur protège d'une part des effets hémolytiques, effets les plus connus liés à l'exposition humaine au naphtalène, et d'autre part de l'apparition de tumeurs nasales, considérant un mécanisme d'action non génotoxique et compte tenu que les irritations nasales locales sont précurseurs de l'apparition des tumeurs.

Le RIVM a proposé une VGAI de $25 \mu\text{g.m}^{-3}$ en 2007 à partir des données issues du rapport européen d'évaluation des risques (European Union, 2003) qui s'appuie sur une étude non publiée conduite par le *Huttington Research Center* (Grande-Bretagne) dans laquelle des rats ont été exposés pendant 4 semaines à des concentrations de 0, 5, 16, 53, 154 et 376 mg.m^{-3} , 6 heures par jour et 5 jours par semaine. Des réactions inflammatoires sont apparues avec une régénérescence proliférative de l'épithélium nasal dès la plus faible concentration. L'inflammation s'est accrue pour les doses plus élevées. Aucun effet systémique, ni d'effet sur les voies respiratoires inférieures ne sont cependant apparus. La VGAI est donc fondée sur un LOAEL de 5 mg.m^{-3} (RIVM, 2007). Le RIVM applique à ce LOAEL un facteur d'incertitude total de 200, correspondant à un facteur 2 pour l'utilisation d'un LOAEL à la place d'un NOAEL ; un facteur 10 pour la variabilité inter-espèces ; et un facteur 10 pour la variabilité inter-individuelle. Aucun ajustement temporel n'est réalisé compte tenu des effets irritants pris en compte. Aucun facteur d'incertitude n'est appliqué pour la durée d'exposition (28 jours).

Tableau 12 : Valeurs Guides nationale et supranationale pour le naphtalène pour des expositions par inhalation

Organisme	Doses critiques étude source	Effets critiques	Milieu concerné	Méthode d'élaboration	VG/ durée d'exposition associée
INDEX (2005)	LOAEL = 10 ppm (53 mg.m^{-3}) (NTP, 1992)	Inflammation nasale	Tout environnement clos	UF = $10 \times 10 \times 10$	$10 \mu\text{g.m}^{-3}$ (vie entière)
RIVM (2007)	étude 28 jours chez le rat (6h/j, 5j/semaine) (Sagunski et Heger, 2004) LOAEL = 5 mg.m^{-3} (Pas d'ajustement au temps)	inflammation nasale	Tout environnement intérieur	UF = $2 \times 10 \times 10$	$25 \mu\text{g.m}^{-3}$ (vie entière)

5.1.2 Autres valeurs guides

L'inventaire des valeurs guides proposées par d'autres pays apparaît intéressant, car informatif, même si celles-ci ne sont pas directement utilisées pour l'élaboration de la VGAI française. Elles sont compilées dans le Tableau 13.

Tableau 13 : Autres Valeurs Guides du naphtalène pour des expositions chroniques par inhalation (valeurs dont l'élaboration n'a pu être documentée et/ou impliquant des critères autres que sanitaires)

Organismes	Doses critiques, étude source	Effets critiques	Milieu concerné	UF	VG et durée d'exposition associée
Texas (TDH, 2002)	-	Irritations	Air intérieur bâtiments publics	-	$10 \mu\text{g.m}^{-3}$ (long terme)
UBA	étude 28 jours chez le rat (6h/j, 5j/semaine) (Sagunski et Heger, 2004) LOAEL 5 mg.m^{-3} Ajustement au temps : LOAEL = $5 \times \frac{1}{12} \text{ mg.m}^{-3}$	Irritation nasale	Tout environnement intérieur, exposition longue durée	UF = 10×2	VGAI I = $2 \mu\text{g.m}^{-3}$ (objectif) VGAI II = $20 \mu\text{g.m}^{-3}$ (seuil d'intervention)

5.2 Valeurs toxicologiques de référence

5.2.1 VTR pour des expositions aiguës

Il n'y a pas de VTR proposée pour des expositions aiguës.

5.2.2 VTR pour des expositions intermédiaires

Il n'y a pas de VTR proposée pour des expositions sub-chroniques.

5.2.3 VTR pour des expositions chroniques

5.2.3.1 VTR à seuil

Les VTR pour des expositions chroniques sont présentées dans le Tableau 14.

Tableau 14 : Valeurs toxicologiques de référence du naphtalène pour des expositions par inhalation pour des effets non cancérogènes (VTR à seuil)

Organisme	Méthode de construction	Effet critique et études sources	Dose critique (BMD/ NOAEL/ LOAEL)	UF	Valeur VTR
ATSDR, 2005	LOAEL / UF	Lésions non néoplasiques de l'épithélium nasal olfactif et de l'épithélium respiratoire chez le rat mâle (Abdo <i>et al.</i> , 2001 ; NTP, 1992 et NTP, 2000)	LOAEL = 10 ppm (51 mg.m ⁻³) LOAEL _{ADJ} = 10 × 6/24 × 5/7 = 1,8 ppm (9,3 mg.m ⁻³) LOAEL _{HEC} = 0,2 ppm (1 mg.m ⁻³) (gaz catégorie 1-2)	300 10 (LOAEL) x 3 (interespèce) x 10 (inter-individu)	7.10⁻⁴ ppm soit 3,5 µg.m⁻³
US-EPA, 1998	LOAEL / UF	Inflammation chronique des poumons et des muqueuses nasales, hyperplasie de l'épithélium respiratoire du nez et métaplasie de l'épithélium olfactif chez les souris B6C3F1 (NTP, 1992)	LOAEL = 10 ppm (51 mg.m ⁻³) LOAEL _{ADJ} = 9,3 mg/m ³ LOAEL _{HEC} = LOAEL _{ADJ} × [λ _{sa}] _{animal} ÷ [λ _{sa}] _{humain} = 9,3 × 1 = 9,3 mg/m ³ (gaz catégorie 3)	3 000 10 (LOAEL) x 10 (animal/homme) x 10 (inter-individu) x 3 (insuffisance des données)	3 µg.m⁻³
OEHHA, 2003	LOAEL / UF	Inflammation chronique des poumons et des muqueuses nasales, hyperplasie de l'épithélium respiratoire du nez et métaplasie de l'épithélium olfactif chez les souris B6C3F1 (NTP, 1992)	LOAEL = 10 ppm (51 mg.m ⁻³) LOAEL _{ADJ} = 10 ppm x 6/24 x 5/7 = 1,8 ppm (9,3 mg.m ⁻³)	1 000 10 (LOAEL) x 10 (animal/homme) x 10 (inter-individu)	9 µg.m⁻³

L'ATSDR propose un MRL de 3,5 µg.m⁻³ pour une exposition chronique par inhalation (2005). Cette valeur a été élaborée à partir des 3 études de Abdo *et al.*, 2001 ; NTP, 1992 et NTP, 2000. L'étude du NTP (1992) a été menée chez des souris B6C3F1, celle de Abdo *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. Un LOAEL de 10 ppm a été proposé 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 ce LOAEL, un LOAEL ajusté de 1,8 ppm a été calculé pour une exposition continue (x 6h/24h x 5j/7j). Un LOAEL_{HEC} (Human Equivalent Concentration) a ensuite été calculé selon la méthode de l'US EPA (1992), considérant un gaz à dépôt rapide sur les surfaces respiratoires (catégorie 1 ou 2). Le calcul est le suivant :

$LOAEL_{HEC} = LOAEL_{ADJ} \times RGDR_{ET}$ (*regional gaz dose ratio in the extrathoracic (ET) region*)

Et $RGDR_{ET} = [\text{volume minute} / \text{surface de l'air extrathoracique}]_{\text{animal}} \div [\text{volume minute} / \text{surface de l'air extrathoracique}]_{\text{humain}}$, avec :

- 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).

Soit :

- $RGDR_{ET}$ (rat/homme) = 0,132 et $LOAEL_{HEC}$ = 0,2 ppm ;
- $RGDR_{ET}$ (souris/homme) = 0,178 et $LOAEL_{HEC}$ = 0,3 ppm.

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

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

L'US EPA (IRIS) propose une RfC de 3 $\mu\text{g.m}^{-3}$ pour une exposition chronique par voie respiratoire (1998). Cette VTR est également fondée sur l'étude du NTP (1992). L'hyperplasie de l'épithélium respiratoire et la métaplasie de l'épithélium olfactif chez les souris B6C3F1 ont été retenues comme effet critique. Le $LOAEL$ de 10 ppm a été ajusté sur la durée d'exposition à 9,3 mg.m^{-3} (x 6h/24h x 5j/7j). Un $LOAEL_{HEC}$ (Human Equivalent Concentration) a ensuite été proposé selon la méthode de l'US EPA (1992), considérant un gaz de catégorie 3. Le calcul est le suivant :

$LOAEL_{HEC} = LOAEL_{ADJ} \times [\lambda_{s:a}]_{animal} \div [\lambda_{s:a}]_{humain}$, avec :

- $[\lambda_{s:a}]_{animal}$: coefficient de partage sang : air du naphtalène chez l'animal ;
- $[\lambda_{s:a}]_{humain}$: coefficient de partage sang : air du naphtalène chez l'animal.

En raison de la non connaissance des coefficients de partage sang : air du naphtalène, une valeur par défaut de 1 a été utilisée pour le ratio de ces coefficients.

Un facteur d'incertitude de 3 000 a ensuite été appliqué : 10 pour l'extrapolation d'un $LOAEL$ vers un $NOAEL$, 10 pour l'extrapolation de la souris vers l'homme, 10 afin de protéger la population sensible au naphtalène et 3 pour l'insuffisance des données.

L'OEHHA propose un REL de 9 $\mu\text{g.m}^{-3}$ pour une exposition chronique par inhalation (2003). Cette valeur est également issue de l'étude du NTP (1992). A partir du $LOAEL$ de 10 ppm déterminé pour des lésions nasales (inflammation chronique, métaplasie de l'épithélium olfactif) et pulmonaire (hyperplasie de l'épithélium respiratoire), un $LOAEL$ ajusté de 1,8 ppm a été calculé pour une exposition continue (x 6h/24h x 5j/7j). Aucun $LOAEL_{HEC}$ n'a été calculé.

Un facteur d'incertitude de 1 000 a été appliqué : 10 pour l'utilisation d'un $LOAEL$, 10 pour l'extrapolation à l'homme et 10 pour la variabilité au sein de la population.

5.2.3.2 VTR sans seuil pour les effets cancérogènes

Il existe deux VTR sans seuil proposées dans la littérature. Elles sont présentées dans le Tableau 15. A noter que la VTR de l'US EPA est une proposition sous forme de draft datant de 2004 mais non incluse dans la base IRIS.

Tableau 15 : Valeurs toxicologiques de référence du naphtalène pour des expositions par inhalation pour des effets cancérogènes (VTR sans seuil)

Organisme	Effet critique et études sources	Méthode de construction	Valeur VTR
OEHHA, 2005	Adénomes et carcinomes bronchio-alvéolaires chez les souris femelles, adénomes de l'épithélium respiratoire nasale chez les rats mâles et neuroblastomes de l'épithélium olfactif chez les rats (NTP, 1992 et 2000)	Modèle linéaire multiétape Les données ont été extrapolées à l'homme au moyen de l'équation $q_{\text{animal}} = q_{\text{humain}} \times [PC_h/PC_a]^{1/3}$ q_{animal} : potentiel cancérogène chez l'animal, q_{humain} : potentiel cancérogène chez l'homme, PC_a : poids corporel chez l'animal, PC_h : poids corporel chez l'homme. L'unité de risque est exprimée en tenant compte des volumes respiratoires.	$ERU_i = 3,4 \cdot 10^{-5}$ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) ⁻¹
US EPA draft, 2004	Adénomes et carcinomes bronchio-alvéolaires chez les souris femelles, adénomes de l'épithélium respiratoire nasale chez les rats mâles et neuroblastomes de l'épithélium olfactif chez les rats (NTP, 1992 et 2000)	Modèle time to tumor l'ERU retenu correspond à l'ERU le plus élevé calculé à partir d'une extrapolation linéaire à l'origine et une BMC _{10L95} (données chez le rat mâle, adénomes épithéliaux) L'extrapolation chez l'Homme a été réalisée à partir de l'équation suivante : $ERU = (q_{\text{animal}}) \times 7/5 \text{ (jours)} \times 24/6 \text{ (heures)} \times 1/RGDR_{ET}$	$ERU_i = 1,10^{-4}$ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) ⁻¹

L'OEHHA propose un ERU_i de $3,4 \cdot 10^{-5}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$)⁻¹ pour une exposition chronique par inhalation (2005). Cette valeur a été élaborée à partir des études du NTP (1992 et 2000), principalement à partir des données de cancérogenèse obtenues chez les souris femelles (NTP, 1992) et chez les rats mâles et femelles (NTP, 2000).

L'étude du NTP (1992) a montré, entre autre, une augmentation de l'incidence des adénomes et des carcinomes bronchio-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. 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 cancérogène du naphtalène.

Sur la base de ces résultats, l'OEHHA a donc calculé un ERU_o et un ERU_i . Comme le montre le Tableau 16, un potentiel cancérogène correspondant à la pente de la relation dose-réponse, exprimé en ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$)⁻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 multiétape (Armitage et Doll, 1954).

Tableau 16 : Synthèse des résultats de l'étude (NTP, 1992)

Espèce et sexe	Type de tumeur	q_{animal} ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$) ⁻¹	q_{humain} ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$) ⁻¹	ERU_i (homme) ($\text{mg} \cdot \text{m}^{-3}$) ⁻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	0,004651	0,025	0,0072

	olfactif (2)			
	(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 calculer le potentiel cancérigène pour l'homme suivant l'équation suivante (Anderson *et al.*, 1983) :

$$q_{\text{animal}} = q_{\text{humain}} \times [PC_h/PC_a]^{1/3}$$

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

L'unité de risque, exprimée en $(\text{mg} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$, a été ensuite calculée 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, en considérant à chaque fois un Homme adulte moyen (taux respiratoire = $20 \text{ m}^3 \cdot \text{j}^{-1}$ chez l'Homme, $0,038 \text{ m}^3 \cdot \text{j}^{-1}$ chez la souris femelle, $0,262 \text{ m}^3 \cdot \text{j}^{-1}$ chez le rat mâle, $0,182 \text{ m}^3 \cdot \text{j}^{-1}$ chez le rat femelle ; poids corporel : 70 kg chez l'Homme, 0,029 kg chez la souris femelle, 0,445 kg chez le rat mâle et 0,258 kg chez le rat femelle).

Les mêmes calculs ont été réalisés en prenant en compte la méthode BMD (Benchmark dose), conseillée dans le rapport de l'US EPA pour les substances cancérigènes dont les mécanismes d'action sont sans seuil de dose (US EPA, 2003). Les résultats obtenus sont identiques à ceux présentés dans le tableau ci-dessus. Les ERU par voie orale et par inhalation finalement 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.

L'US EPA propose un ERU de $0,1 (\text{mg} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$ pour une exposition chronique par inhalation (2004). Cette VTR n'est pas référencée dans la base IRIS car le rapport d'évaluation est encore à l'état de draft. Cette valeur a été élaborée à partir des études du NTP (1992, 2000) citées au chapitre 4.3.3. et dont les résultats sont repris dans le tableau 17.

Tableau 17 : Incidence des lésions pulmonaires et nasales cancéreuses chez les souris et les rats (NTP, 1992, 2000)

Type de lésions / sexe	Concentrations (ppm)							
	mâles				femelles			
	0	10	30	60	0	10	30	60
Adénomes et carcinomes alvéolaires/ bronchiolaires chez la souris	7/70	17/69	31/135	-	5/69	2/65	29/135*	-
Adénome de l'épithélium respiratoire chez le rat	0/49	6/49*	8/48*	15/48*	0/49	0/49	4/49	2/49
Neuroblastome de l'épithélium olfactif chez le rat	0/49	0/49	4/48	3/48	0/49	2/49	3/49	12/49*

* significatif ($p < 0,05$)

Plusieurs types de modélisations ont été réalisés. D'une part, des modèles multi-étapes ont été ajustés aux données d'incidence présentées dans le tableau 17 à l'aide du logiciel BMDS afin de

calculer les BMC et les BMCL (IC 95 %) correspondant à un niveau de réponse de 10 %. Les $BMC_{10L_{95}}$ calculées à partir des modèles qui s'ajustaient le mieux aux données expérimentales ont été retenues comme point de départ pour le calcul d'un ERU. Les $BMC_{10L_{95}}$ les plus faibles ont été considérées (données observées chez les mâles) et des extrapolations linéaires à l'origine ont été proposées pour obtenir des risques unitaires (pente de la droite). Les distributions des risques unitaires pour chaque type de tumeur chez les rats mâles et femelles ont été additionnées par prudence. Les valeurs du 95^{ème} percentile des distributions ainsi combinées ont été calculées ($11,1 \cdot 10^{-3} \text{ ppm}^{-1}$ pour les rats mâles et $7,1 \cdot 10^{-3} \text{ ppm}^{-1}$ pour les rats femelles). Le risque le plus élevé, donc pour les mâles, a été retenu ($11,1 \cdot 10^{-3} \text{ ppm}^{-1}$). En l'absence de modèle PBPK, les équations suivantes recommandées par l'US EPA pour un gaz de catégorie 1 (gaz réactifs dans la cavité nasale) ont été retenues pour ajuster l'excès de risque sur le temps d'exposition :

$$ERU = (11,1 \cdot 10^{-3} \text{ ppm}^{-1}) \times 7/5 \text{ (jours)} \times 24/6 \text{ (heures)} \times 1/RGDR_{ET} = (11,1 \cdot 10^{-3} \text{ ppm}^{-1}) \times 7/5 \text{ (jours)} \times 24/6 \text{ (heures)} \times 1/0,132 = \mathbf{9 \cdot 10^{-2} \text{ (mg} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}}$$

$RGDR_{ET} = [\text{volume minute} / \text{surface de l'aire extrathoracique}]_{\text{animal}} \div [\text{volume minute} / \text{surface de l'aire extrathoracique}]_{\text{humain}}$, avec :

- Volume minute (L/min) = 13,8 (homme) ; 0,137 (rat) ; 0,0368 (souris) ;
- Surface de l'aire extrathoracique (cm²) = 200 (homme) ; 15 (rat) ; 3 (souris).
- Soit $RGDR_{ET}$ (rat/homme) = 0,132

D'autre part, un modèle time-to-tumor a été proposé pour ajuster les mêmes données d'incidence des adénomes et des neuroblastomes chez les mâles et les femelles afin de tenir compte du temps d'apparition des tumeurs. Le modèle multi-étape de Weibull a été utilisé. Des $BMC_{10L_{95}}$ ont également été proposées. Les excès de risque unitaire ont ensuite été calculés chez l'animal par extrapolation linéaire à l'origine et le risque le plus élevé ($1,5 \cdot 10^{-2} \text{ ppm}^{-1}$ chez le rat mâle pour les adénomes) a été retenu pour une extrapolation chez l'Homme selon l'équation suivante :

$$ERU = (1,5 \cdot 10^{-2} \text{ ppm}^{-1}) \times 7/5 \text{ (jours)} \times 24/6 \text{ (heures)} \times 1/RGDR_{ET} = (1,5 \cdot 10^{-2} \text{ ppm}^{-1}) \times 7/5 \text{ (jours)} \times 24/6 \text{ (heures)} \times 1/0,132 = \mathbf{0,1 \text{ (mg} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}}$$

C'est finalement l'ERU de $0,1 \text{ (mg} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$, soit $1 \cdot 10^{-4} \text{ (}\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$ qui a été retenu (il s'agit du plus élevé) par principe de prudence.

6 Choix de la VGAI française

Sur la base des données collectées, synthétisées et analysées lors des étapes précédentes, le raisonnement permettant la proposition d'une VGAI tient en trois étapes :

- le groupe de travail propose un avis sur chacune des valeurs de référence (VG (groupe 1) et VTR) recensées en discutant notamment la qualité de l'étude source, l'effet critique retenu, les facteurs d'incertitude appliqués, etc. Dans le cas où seuls les critères sanitaires sont retenus pour l'élaboration des repères analysés, le groupe de travail considère que les VTR sont assimilables à des VG.

Cette étape permet d'identifier les valeurs existantes entrant dans la démarche de fixation des valeurs retenues pour une ou plusieurs VGAI ;

- à partir de ces avis, la proposition d'une valeur guide de qualité d'air est fonction des deux cas de figure suivants :
 - ▶ il existe une ou plusieurs VG construite(s) exclusivement sur des considérations sanitaires et/ou une ou plusieurs VTR ; leur qualité est identique au regard des critères préalablement définis. L'opportunité d'un choix sera déterminée au cas par cas en fonction de critères complémentaires (ex : date d'élaboration, données animales ou humaines, etc.) ;
 - ▶ il n'existe pas de VG construite exclusivement sur des considérations sanitaires et/ou de VTR ; ou bien aucune des VG et des VTR recensées ne répond aux critères de qualité préalablement définis ;

Dans ce cas, le groupe de travail ne propose pas de valeur guide française ; des travaux complémentaires d'expertise et de recherche sont nécessaires.

6.1 Avis sur les différentes VG et VTR du naphtalène

6.1.1 Considérations préalables

6.1.1.1 Effets critiques retenus

Effets aigus

Les seuls éléments chez l'Homme proviennent de cas d'intoxications et d'études anciennes dont les durées d'exposition ne sont pas toujours bien spécifiées et dont les résultats ne sont pas exploitables en termes quantitatifs. Plusieurs intoxications ont provoqué des **anémies hémolytiques** pouvant conduire à la mort lors d'expositions orale ou par inhalation, chez le nouveau-né mais également chez l'adulte. Les individus déficients en G6PD sont plus sensibles à ces effets. Le rat, la souris et le lapin ne sont pas sensibles aux effets hémolytiques du naphtalène. Seuls les chiens auraient un profil de réponse similaire à celui de l'Homme concernant l'hématotoxicité. Ainsi il est probable que les rongeurs utilisés dans les études animales ne soient pas des modèles pertinents pour évaluer l'anémie hémolytique chez l'Homme.

Effets intermédiaires et chroniques

Les études d'exposition chronique chez l'Homme sont également anciennes. De plus, les durées et les niveaux d'exposition sont rarement précisés. Des **anémies hémolytiques** ont également été observées, en particulier chez le nouveau-né, et accompagnées d'un ictère. Des **cataractes** ont également été observées dans certaines circonstances d'expositions professionnelles. Aucune

information quantitative et aucune étude épidémiologique sur les effets d'une exposition au naphtalène seul ne sont disponibles.

Chez l'animal, les études les plus récentes mettent en évidence des **lésions non néoplasiques au niveau des poumons et des voies nasales** (inflammation) ainsi que des **cancers** (neuroblastomes, adénomes, carcinomes).

Concernant les effets non cancérigènes, compte tenu du peu d'information disponible sur la plausibilité de tels effets chez l'Homme, l'hypothèse est de considérer que ces effets observés chez l'animal pourraient se produire également chez l'Homme. Le GT propose donc de les retenir comme effets critiques pour les effets non cancérigènes.

Concernant les effets cancérigènes, le naphtalène a été classé par l'IARC en « substance possiblement cancérigène ». Sur la base de la fragilité des preuves animales et l'inadéquation des preuves de cancérigénicité chez l'Homme, le GT considère qu'il n'est pas souhaitable, en l'état des connaissances, de prendre en compte l'effet critique cancérigène pour la proposition d'une VGAI.

6.1.1.2 Mécanisme d'action proposé pour le naphtalène

En l'état actuel des connaissances, le GT considère la présence d'un seuil pour les effets non cancérigènes du naphtalène.

Le GT VGAI ne retenant pas l'effet cancérigène, il n'y a pas lieu de prendre en compte le mécanisme d'action sous-jacent.

6.1.1.3 Durées d'exposition à prendre en compte pour la proposition de VGAI française

Sur la base des données précédentes, le groupe de travail suggère de retenir une exposition aiguë et une exposition long-terme. Il n'est pas proposé de VGAI intermédiaire car aucune donnée toxicologique n'est disponible.

6.1.2 Avis sur les valeurs de référence collectées

6.1.2.1 Expositions de courtes durées

Il n'existe pas de VGAI, ni de VTR court terme pour le naphtalène. Il n'existe par ailleurs aucune information quantitative sur les anémies hémolytiques provoquées par des intoxications au naphtalène (pas de NOAEL, pas de relation dose-effet).

6.1.2.2 Expositions chroniques

6.1.2.2.1 *Effets non cancérigènes*

Il existe deux VGAI dans la littérature. La VGAI proposée par le RIVM est fondée sur une étude non publiée, qui, en suivant la méthodologie VGAI proposée par le GT, ne peut pas être retenue.

La VGAI d'INDEX s'appuie sur l'étude du NTP de 1992, qui a également servi à l'ATSDR, l'US EPA et l'OEHHA pour construire des VTR. L'effet critique est l'irritation nasale, mise en évidence dès la plus faible concentration d'exposition (51 mg.m^{-3}). Après ajustement au temps et application des facteurs d'incertitude habituels, INDEX propose une VGAI de $10 \text{ }\mu\text{g.m}^{-3}$. Le niveau de confiance sur le LOAEL peut être considéré comme faible car l'étude du NTP réalisée en 1992 comporte un certain nombre de limites, en particulier la présence d'un fort taux de mortalité chez les mâles témoins (40 %). Néanmoins, le LOAEL correspondant est conforté par les études postérieures du NTP (2000). La VGAI d'INDEX n'est donc pas remise en cause par les publications plus récentes.

6.1.2.2.2 Effets cancérigènes

Le GT VGAI n'a pas retenu les effets cancérigènes comme effet critique pour la proposition de la VGAI en raison d'une trop grande incertitude sur la transposition des données du rat à l'Homme.

Pour information, le groupe INDEX considère que la VGAI proposée sur la base des effets d'irritation protège également des effets cancérigènes des voies aériennes supérieures, considérant que :

- le naphtalène est un cancérigène non génotoxique, ce qui implique l'hypothèse d'un seuil de dose ;
- les irritations nasales sont précurseur de l'apparition des tumeurs chez le rat.

6.2 Proposition de VGAI françaises

6.2.1 Expositions aiguës

En l'absence de VG et VTR court terme satisfaisants aux critères fixés par le GT, et eu égard à la démarche d'élaboration des VGAI définie dans le document méthodologique cadre du GT, **aucune VGAI de courte durée ne peut être proposée par le groupe.**

6.2.2 Expositions chroniques

6.2.2.1 Effets non cancérigènes

L'analyse approfondie des VG et VTR montre qu'il existe une VG répondant aux critères de qualité scientifique exigés par le groupe de travail. Il s'agit de la VGAI d'INDEX de $10 \mu\text{g.m}^{-3}$. Le groupe de travail note que l'étude source utilisée (NTP, 1992) comporte un certain nombre de points négatifs (dont un fort taux de mortalité chez les témoins mâles) mais a considéré que le LOAEL déterminé n'était pas remis en cause au regard des nouvelles études (NTP, 2000).

Ainsi, compte tenu des éléments scientifiques disponibles, le groupe de travail propose de fixer la VGAI à $10 \mu\text{g.m}^{-3}$. Cette valeur guide est applicable pour des durées d'exposition supérieures à un an.

6.2.2.2 Effets cancérigènes

Compte tenu des éléments décrits au paragraphe 6.1.2.2.2., aucune valeur guide n'est proposée sur la base des effets cancérigènes. Le GT VGAI considère que la VGAI long terme proposée ne s'applique qu'aux effets non cancérigènes.

7 Conclusions du groupe de travail

Proposition de Valeurs Guides de qualité d’Air Intérieur (VGAI)

Compte tenu des connaissances actuelles, le groupe de travail propose une valeur guide pour des expositions chroniques au naphtalène pour des effets non cancérogènes.

VGAI long terme : 10 $\mu\text{g.m}^{-3}$ pour une exposition supérieure à un an

Concernant les expositions court-terme, le GT ne propose pas de VGAI en raison de l’absence de VG et de VTR respiratoires ;

Pour les effets intermédiaires, le GT ne propose pas de VGAI en raison de l’insuffisance des données toxicologiques ;

Le GT VGAI a considéré que les effets cancérogènes n’étaient pas suffisamment établis chez l’Homme pour les prendre en considération dans la proposition d’une VGAI.

8 Mise en perspective

Afin d'apporter un complément d'information utile pour la mise en perspective de la valeur guide proposée, le GT propose de comparer la valeur guide proposée avec, d'une part, les niveaux d'exposition mesurés en France et, d'autre part, les relations doses-effets identifiées dans la littérature. Dans le cadre du naphtalène, aucune mesure n'a été réalisée par l'OQAI. La mise en perspective ne peut donc être réalisée sur la base des données françaises.

Néanmoins, au regard de la littérature actuelle, et d'une manière générale, les données d'exposition recueillies en Europe dans le cadre de cette expertise (environ 1 à 4 $\mu\text{g.m}^{-3}$) apparaissent faibles en comparaison de la valeur guide proposée (10 $\mu\text{g.m}^{-3}$).

Les seules concentrations mesurées récemment de façon représentative en Europe l'ont été en Allemagne (GerES, 2008). Sur 555 logements investigués de 2003 à 2006, 7 % seulement avaient une concentration en naphtalène supérieure à la limite de quantification de 1 $\mu\text{g.m}^{-3}$, avec une valeur maximale à 4,9 $\mu\text{g.m}^{-3}$.

La prévalence des expositions élevées est actuellement très faible. Quelques cas de contamination importante dans des logements peuvent être retrouvés par exemple dans des situations de sols pollués ou d'utilisation massive de produits antimite. Compte tenu de l'interdiction prochaine du naphtalène comme répulsif en tant que biocide, les intoxications aiguës issues de cette utilisation devraient à terme disparaître. En revanche, concernant les sols pollués, la situation pourrait être préoccupante.

9 Bibliographie

- **Abdo 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.** (1986). Oncogenic response of strain A/J mice to inhaled chemicals. *J Toxicol Environ Health*, **17**, 311-322.
- **AFSSET.** (2007a). Valeurs guides de qualité d'air intérieur : document cadre et éléments méthodologiques. AFSSET, en partenariat avec le CSTB. Août 2007. www.afsset.fr
- **AFSSET.** (2007b). Valeurs limites de concentration en polluants dans les parcs de stationnement couverts, Agence française de la sécurité sanitaire de l'environnement et du travail, Saisine n°2005/006.
- **Athanasίου M., Tsantali C. and Trachana M.** (1997). Hemolytic anemia in a female newborn infant whose mother inhaled naphtalene before delivery. *J Pediatr*, **130**, 680-681.
- **Anziulewicz J., Dick H. and Chiaruli E.** (1959). Transplacental naphthalene poisoning. *Am J Obstet Gynecol*, **78**, 519-521.
- **ATSDR** (2003). Toxicological profile for naphtalene. Final update. Agency for Toxic Substances and Disease Registry U.S. Department of Health and Human Services. Atlanta. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp67.html>
- **Battelle** (1980a). Subchronic toxicity study: naphtalene (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.
- **Battelle** (1980b). Subchronic toxicity study: Naphthalene (C52904), Ficher 344 rats National Toxicology Program, Research Triangle Park, NC, by Columbus Laboratories. Columbus, OH. Report to U.S. Department of Health and Human Services.
- **BGBI** (1993). Bekanntmachungen des Bundesgesundheitsamtes. Bewertung der Luftqualität in Innenräumen. *Bundesgesundheitsblatt*, **3**, 117-118
- **Calabrese E.J.** (1986). Ecogenetics: historical foundation and current status. *J Occup Med*, **28**, 10, 1096-1102.
- **Chan CC, Vainer L, Martin JW, Williams DT.** (1990). Determination of organic contaminants in residential indoor air using an adsorption-thermal desorption technique. *J Air Waste Manage Assoc* **40**(1): 62-7.
- **Chao YC, Kupper LL, Serdar B, Egeghy PP, Rappaport SM, Nylander-French LA.** (2006). Dermal exposure to jet fuel JP-8 significantly contributes to the production of urinary naphthols in fuel-cell maintenance workers. *Environ Health Perspect* ; **114**(2):182-185.
- **Chen K.C. and Dorough H.W.** (1979). Glutathione and mercapturic acid conjugations in the metabolism of naphtalene and 1-naphthyl-N-methylcarbamate. *Drug Chem Toxicol*, **2**, 331-354.
- **Chuang J.C., Mack G., Kuhlman M., Wilson N.** (1991). Polycyclic aromatic hydrocarbons and their derivatives in indoor and outdoor air in an eight-home study. *Atmospheric Environment*, **25**, 369-380.
- **Chuang J.C., Callahan P.J., Lyu C.W. et al.** (1999). PAH exposures of children in low-income families, *Journal of exposure analysis and environmental health*, **9**, 85-98

- **Cock T.C.** (1957) - Acute haemolytic anemia in the neonatal period. *Am J Dis Child*, **94**, 77-79.
- **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.
- **De Bortoli M., Knöppel H., Pecchio E. et al.** (1986). Concentrations of selected organic pollutants in indoor and outdoor air in Northern Italy. *Environ International*, **12**: 343-350.
- **Edwards RD, Jurvelin J, Koistinen K et al.** (2001). VOC source identification from personal and residential indoor, outdoor and workplace microenvironment samples in EXPOLIS-Helsinki, Finland, *Atmospheric Environment*, **35**(28): 4829-4841
- **European Commission.** (2001). European commission, Ambient air pollution by Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAH). Position Paper. ISBN 92-894-2057-X. <http://europa.eu.int>
- **European Commission.** (2005). Joint Research Centre (JRC). Final Report. Critical Appraisal of the Setting and Implementation of Indoor Exposure Limits in the EU: The INDEX project. Institute for Health and Consumer Protection, Physical and Chemical Exposure Unit. 337 pages. I-21020 Ispra (VA), Italy.
- **European Union.** (2003). Risk Assessment Report for naphthalene, CAS No: 91-20-3, EINECS No: 202-049-5, European Union, European Chemicals Bureau, Existing Chemicals. Joint Research Center. EUR 20763EN. 1st Priority List. Volume 33. Final Report. United Kingdom.
- **Eisele G.R.** (1985). Naphthalene distribution in tissues of laying pullet, Swine, dairy. *Bull Environ Contam Toxicol*, **34**., 235-247.
- **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.
- **Foster P., Laffond M., Baussand P. et al.** (1991). VOC measurements in the Grenoble area and study of benzaldehyde behaviour in a simulation chamber, *Pollution atmosphérique*, 175-191
- **Gaines T.B.** (1969). Acute toxicity of pesticides. *Toxicol Appl Pharmacol.*, **14**, 3, 515-534.
- **Gerarde H.W.** (1962). The aromatic hydrocarbons. *Industrial Hygiene and Toxicology*. New York, John Wiley and Sons. F. A. Patty, vol 2 Toxicology, pp. 1237-1239, 2nd Ed.
- **GerES** (2008). Vergleichswerte für flüchtige organische Verbindungen (VOC und Aldehyde) in der Innenraumluft von Haushalten in Deutschland, Ergebnisse des repräsentativen Kinder-Umwelt- Surveys (KUS) des Umweltbundesamtes, *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz*, **51**: 109-112. <http://www.umweltbundesamt.de/gesundheit/survey/publikationen/KUS-VOC-Innenraumluft-2008.pdf>
- **Gidron E. and Leurer J.** (1956). Naphthalene poisoning. *Lancet*, February 4, 228-230.
- **Gold K.W., Naugle D.F., Berry M.A.** (1991). Indoor-air assessment; indoor air concentrations of environmental carcinogens. EPA 600/8-901042, Environmental Criteria and Assessment Office, Office of Research and Development, Research Triangle Park, NC
- **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.
- **Hanssler H.** (1964). Lebensbedrohliche naphtainvergiftung bei einem saueling durch vaporindampfe. *Dtsch Med Wochenschr*, **89**, 1794-1797.
- **IARC** (2002). Some Traditional Herbal Medicines, Some Mycotoxins, naphthalene and Styrene. IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risks of chemical to

- humans. 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** (2005). Naphtalène, Fiche de données toxicologiques et environnementales, version N°3-2, février 2005. Téléchargeable sur le site : <http://www.ineris.fr>
 - **INRS** (2007). Fiche Toxicologique N°204. Naphtalène
 - **Irlé** (1964). Akute haemolytische anaemie durch naphtalin-inhalation bei zwei fruehgeborenen und einem neuegeborenen. *Dtsch Med Wochenschr*, **89**, 1798-1800.
 - **JOCE** (2004). Commission Directive 2004/73/EC, 29th time Council directive 67/548EEC. *Official Journal of the European Communities*.
 - **Kim Y.M., Harrad S., Harrison R.M.** (2001). Concentrations and sources of VOCs in urban domestic and public environments, *Environ. Sc. Techn.*, **35**, 997-1004
 - **Kirchner S. et al.** (1995) Habitat à moindre risque allergénique : mesures des conditions d'ambiance et de polluants chimiques. EAE/QAE- DAC n°95067.012
 - **Kurz J.M.** (1987). Naphthalene poisoning: critical care nursing techniques. *Dimens Crit Care Nurs*, **6**, 5, 264-270.
 - **LCSQA.** (2005) Caractérisation des zones non couvertes par le programme pilote HAP : campagne hivernale en Isère. Convention: 05000051. 42 pages.
 - **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.
 - **Lu R., Wu J., Turco R.P. et al.** (2005). Naphtalene distributions and human exposure in Southern California, *Atmospheric Environment*, **39**, 489-507
 - **Lux W., Mohr S, Heinzow B., Ostendorp G.** (2001). Belastung des Raumluft privater Neubauten mit flüchtigen organischen Verbindungen, *Bundesgesundheitsblatt*, **44**, 619-624
 - **Meeker JD, Barr DB, Serdar B, Rappaport SM, Hauser R.** (2007). Utility of urinary 1-naphthol and 2-naphthol levels to assess environmental carbaryl and naphthalene exposure in an epidemiology study. *J Expo Sci Environ Epidemiol*; **17**(4):314-320.
 - **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
 - **Murano H., Kojima M. and Sasaki K.** (1993). Differences in naphtalen cataract formation between albino and pigmented rat eyes. *Ophthalmic Res*, **25**, 16-22.
 - **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 naphtalene (CAS N°: 91-20-3) in Sprague-Dawley Rats. National Institute of Environmental Health Sciences. Research Triangle Park. NTP TER-91006.
 - **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 institute of Environmental Health Sciences, U.S. Departement 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 naphthalène (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°01-4 434.
- **OEHHA** (2003). REL naphthalene. Office of Environmental Health Hazard Assessment. http://www.oehha.ca.gov/air/chronic_rels/pdf/.
- **OEHHA** (2004). ERU naphthalene. Draft. Office of Environmental Health Hazard Assessment. http://www.oehha.ca.gov/air/chronic_rels/pdf/.
- **OMS IPCS** (1998). Environmental Health Criteria 202: Selected Non-Heterocyclic Polycyclic Aromatic Hydrocarbons World Health Organisation, International Programme on Chemical Safety. <http://www.inchem.org/>.
- **OMS** (Organisation Mondiale de la Santé). (2000). WHO Air Quality Guidelines for Europe, second edition.
- **OMS** (2004). Guidelines for drinking-water quality. World Health Organization. Geneva. 3rd Ed.
- **OMS** (2006). Development of WHO guidelines for indoor air quality, Report on a working group meeting, 23 - 24 October 2006.
- **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)*, **1**, (1), 17-19.
- **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: naphthalene, p-nitrophenol, sodium selenite, dimethyl phthalate, ethylenethiourea, and four glycol ether derivatives. *J Toxicol Environ Health*, **15**, 1, 25-38.
- **Preuss R., Angerer J., Drexler H.** (2003). Naphthalene, an environmental and occupational toxicant, *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **76**, 556-576
- **PRI** (1986). Developmental toxicity study in rabbits: Naphthalene. Pharmakon Research International. Waverly. PH 329-TX-001-85.
- **Price P.S., Jayjock M.A.** (2008). Available data on naphthalene exposures: Strengths and limitations, *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **51**, 2, Suppl. 1, 1-50.
- **RIVM**. 2007. Health-Based Guideline Values for the Indoor Environment. Centre for Inspection Research, Emergency Response and Drinking Water. Report 609021044/2007. 97 pages.
- **Rozmann K., Summer K.H., Rozmann T.** (1982). Elimination of thioethers following administration of naphthalene and diethylmaleate to the rhesus monkey. *Drug Chem Toxicol*, **5**, 3, 265-275.
- **Sagunski H. und Heger W.** (2004). Richtwerte für die Innenraumluft: Naphthalin, Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz **47** (2004) 705-712. <http://www.umweltbundesamt.de/gesundheit/innenraumhygiene/Naphthalin.pdf>
- **Schafer W.B.** (1951). Acute hemolytic anemia related to naphthalene: Report of a case in a newborn infant. *Pediatrics*, **7**, 172-174.

- **Schreiner H., Wetzel H., Kirbach I.** (2001). Innenraumlufbelastung deutscher Kindergärten mit flüchtigen organischen Verbindungen (VOC). *Umweltmed Forsch Praxis*, 6:143–149
- **Shannon K. and Buchanan G.R.** (1982). Severe hemolytic anemia in black children with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Pediatrics*, **70**, 3, 364-369.
- **Schmähl D.** (1955) - Examination of the carcinogenic action of naphthalene and anthracene in rats. *Z Krebsforsch*, **60**, 697-710.
- **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.
- **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.** (1979). Urinary excretion of mercapturic acids in chimpanzees and rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, **50**, 207-212.
- **TDH (Texas Department of Health).** (2002). Texas Voluntary Indoor Air Quality Guidelines for Government Buildings.
- **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.
- **Turczynowicz L., Robinson N.I.** (2007) Exposure assessment modeling for volatiles - Towards an Australian indoor vapor intrusion model, *Journal of Toxicology and Environmental Health-Part a-Current Issues*, 70(19): 1619-1634.
- **Turkall R.M., Skowronski G.A., Kadry A.L.** (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.
- **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 (IRIS)** (1998). Naphthalene - Integrated Risk Information System. U.S. Environmental Protection Agency - Cincinnati. <http://www.epa.gov/ngispgm3/iris/>.
- **Valaes T., Doxiadis S.A. and Fessas P.** (1963). Acute hemolysis due to naphthalene inhalation. *J Pediatr*, **63**, 904-915.
- **van Winkle, M.R. and Scheff, P. A.** (2001). Volatile Organic Compounds, Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Elements in the air of ten urban homes. *Indoor Air* 2001; 11: 49-64. Munksgaard 2001.
- **Verschueren.** (1997). Handbook on environmental data on organic chemicals, 3rd Edition. Van Nostrand Reinhold, 1997.
- **Wilson N.K., Chuang J.C., Lyu C.** (1999). Multimedia concentrations of PAH in several day care centers. *Polycyclic Aromat. Compd.* 17, 255-265.
- **Wolf O.** (1976) - Cancers in chemical workers in a former naphthalene purification plant. *Dt Gesundh Wesen*, **31**, 996-999.
- **Wolf O.** (1978). Carcinoma of the larynx in naphthalene purifiers. *Z Ges Hyg.*, **24**, 737-739.
- **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.
- **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 naphtalene poisoning: Aclinical and experimental study. *J Am Med Assoc*, **141**, 185-190

ANNEXES

Annexe 1 : Synthèse des déclarations publiques d'intérêts des experts par rapport au champ de la saisine

RAPPEL DES RUBRIQUES DE LA DECLARATION PUBLIQUE D'INTERETS

IP-A	Interventions ponctuelles : autres
IP-AC	Interventions ponctuelles : activités de conseil
IP-CC	Interventions ponctuelles : conférences, colloques, actions de formation
IP-RE	Interventions ponctuelles : rapports d'expertise
IP-SC	Interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais, etc.
LD	Liens durables ou permanents (Contrat de travail, rémunération régulière ...)
PF	Participation financière dans le capital d'une entreprise
SR	Autres liens sans rémunération ponctuelle (Parents salariés dans des entreprises visées précédemment)
SR-A	Autres liens sans rémunération ponctuelle (Participation à conseils d'administration, scientifiques d'une firme, société ou organisme professionnel)
VB	Activités donnant lieu à un versement au budget d'un organisme

SYNTHESE DES DECLARATIONS PUBLIQUES D'INTERETS DES MEMBRES DU CES PAR RAPPORT AU CHAMP DE LA SAISINE

NOM	Prénom	Date de déclaration des intérêts
Analyse Afsset :	Rubrique de la DPI	
	Description de l'intérêt	
	<i>en cas de lien déclaré</i>	

ALARY René		1 ^{er} juin 2004
		20 juin 2005
		16 juin 2006
		06 novembre 2006
		06 février 2007
		27 mars 2008
	LD	Responsable du Département Air du Laboratoire Central de la Préfecture de Police (LCPP) jusqu'en septembre 2007
IP-CC		
Membre du Conseil Scientifique de l'Observatoire de la		

<p>Qualité de l'Air Intérieur (OQAI)</p> <p>Analyse Afsset : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.</p> <p>ANNESI-MAESANO Isabella</p>	<p>25 juin 2003</p> <p>08 novembre 2006</p> <p>27 novembre 2007</p>
<p>SR-A</p> <p>Participation au Conseil Scientifique de l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur (OQAI)</p> <p>Analyse Afsset : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.</p> <p>BLANCHARD Olivier</p> <p>Aucun lien déclaré</p> <p>Analyse Afsset : /</p> <p>CABANES Pierre-André</p> <p>LD</p> <p>Rédacteur en chef de la revue « Environnement, Risques et Santé » aux Éditions John Libbey (emploi complémentaire)</p> <p>Analyse Afsset : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.</p> <p>CAMPAGNA Dave</p> <p>LD</p>	<p>1^{er} juillet 2003</p> <p>30 novembre 2005</p> <p>09 février 2006</p> <p>19 juin 2006</p> <p>21 mars 2007</p> <p>05 février 2008</p> <p>29 juin 2004</p> <p>23 janvier 2006</p> <p>09 février 2007</p> <p>23 janvier 2008</p> <p>27 mars 2008</p> <p>28 juin 2004</p> <p>21 novembre 2005</p> <p>08 novembre 2006</p> <p>13 décembre 2006</p> <p>03 décembre 2007</p> <p>27 mars 2008</p>
<p>Épidémiologiste à la RATP</p> <p>Analyse Afsset : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.</p>	

<p>DELMAS Véronique</p> <p>SR-A</p> <p>Membre du Conseil Scientifique de l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur (OQAI)</p> <p>Analyse Afsset : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.</p> <p>ELICHEGARAY Christian</p>	<p>02 février 2003</p> <p>22 juin 2006</p> <p>22 mars 2007</p> <p>05 février 2008</p> <p>06 février 2003</p> <p>19 juin 2006</p> <p>21 mars 2007</p> <p>05 février 2008</p>
<p>Aucun lien déclaré</p> <p>Analyse Afsset : /</p>	
<p>EZRATTY Véronique (membre du CES « Évaluation des risques liés aux milieux aériens » depuis le 15 juin 2007)</p> <p>Aucun lien déclaré</p> <p>Analyse Afsset : /</p>	<p>10 octobre 2007</p>
<p>GARNIER Robert</p> <p>Aucun lien déclaré</p> <p>Analyse Afsset : /</p>	<p>19 mai 2004</p> <p>20 octobre 2005</p> <p>12 octobre 2006</p> <p>20 février 2008</p>
<p>GLORENNEC Philippe</p> <p>IP-SC</p> <p>Réalisation d'analyses d'air donnant lieu à versement à l'organisme d'appartenance (LÉRES-EHESP : Laboratoire d'étude et de recherche en environnement et santé de l'École des Hautes Études en Santé Publique-)</p> <p>Analyse Afsset : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.</p>	<p>04 juillet 2003</p> <p>20 octobre 2005</p> <p>08 novembre 2005</p> <p>23 novembre 2006</p> <p>03 décembre 2007</p> <p>27 mars 2008</p>
<p>KIRCHNER Séverine</p>	<p>17 juin 2003</p> <p>27 mars 2008</p>

<p>LD</p> <p>Ingénieur au Centre Scientifique et Technique du Bâtiment (CSTB)</p> <p>IP-SC</p> <p>Études (pour plusieurs ministères et l'ADEME) et recherches (pour l'Union européenne) sur la qualité de l'air intérieur donnant lieu à versement à l'organisme d'appartenance (CSTB)</p> <p>IP-RE</p> <p>Rapport « Survey methods for Environmental Health Assessments » pour l'OMS</p> <p>Participation aux groupes de travail de l'European Collaborative Action « Urban air, indoor environment an human exposure »</p> <p>Analyse Afsset :</p> <p>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.</p>	
<p>LEFRANC Agnès (membre du CES « Évaluation des risques liés aux milieux aériens » depuis le 15 juin 2007)</p> <p>Aucun lien déclaré</p> <p>Analyse Afsset : /</p>	<p>10 octobre 2007</p> <p>05 février 2008</p>
<p>MILLET Maurice</p> <p>Aucun lien déclaré</p> <p>Analyse Afsset : /</p>	<p>12 juin 2003</p> <p>25 octobre 2005</p> <p>06 novembre 2006</p> <p>21 mars 2007</p> <p>07 décembre 2007</p> <p>27 mars 2008</p>
<p>MORCHEOINE Alain</p> <p>VB</p> <p>Membre du Conseil de Surveillance de l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur (OQAI)</p> <p>Analyse Afsset :</p> <p>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.</p>	<p>17 juillet 2003</p> <p>27 mars 2008</p>
<p>MOREL Yannick</p>	<p>17 juillet 2003</p> <p>12 février 2007</p> <p>27 mars 2008</p>

Aucun lien déclaré	
Analyse Afsset : /	
MORIN Jean-Paul	29 juin 2004 18 octobre 2005 09 novembre 2005 13 juin 2006 26 février 2007 27 novembre 2007 27 mars 2008
Aucun lien déclaré	
Analyse Afsset : /	
PARIS Christophe	20 juin 2003 15 décembre 2005 09 janvier 2006 27 mars 2008
Aucun lien déclaré	
Analyse Afsset : /	
PEUCH Vincent-Henri	22 avril 2004 24 octobre 2005 11 février 2007 29 novembre 2007
Aucun lien déclaré	
Analyse Afsset : /	
POINSOT Charles	16 juin 2003 08 novembre 2005 18 juin 2006
Aucun lien déclaré	
Analyse Afsset : /	
RAMEL Martine	24 juin 2003 05 février 2008
<p>LD</p> <p>Responsable du Programme Laboratoire Central de la Surveillance de la Qualité de l'Air (LCSQA) de l'Institut National de l'Environnement industriel et des Risques (INERIS)</p> <p>SR-A</p> <p>Membre du Conseil Scientifique de l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur (OQAI)</p>	
Analyse Afsset : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la	

thématique de la saisine.	
<p>SLAMA Rémy (membre du CES « Évaluation des risques liés aux milieux aériens » depuis le 15 juin 2007)</p> <p>Aucun lien déclaré</p> <p>Analyse Afsset : /</p>	<p>10 octobre 2007</p>
<p>SQUINAZI Fabien (membre du CES « Évaluation des risques liés aux milieux aériens » depuis le 15 juin 2007)</p> <p>LD</p> <p>Directeur du Laboratoire d'Hygiène de la Ville de Paris (LHVP)</p> <p>Analyse Afsset : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.</p>	<p>10 octobre 2007</p>
<p>VENDEL Jacques (membre du CES « Évaluation des risques liés aux milieux aériens » depuis le 15 juin 2007)</p> <p>Aucun lien déclaré</p> <p>Analyse Afsset : /</p>	<p>1^{er} juillet 2005 10 octobre 2007</p>

SYNTHESE DES DECLARATIONS PUBLIQUES D'INTERETS DES MEMBRES DU GT PAR RAPPORT AU CHAMP DE LA SAISINE

NOM Prénom Rubrique de la DPI Description de l'intérêt Analyse Afsset :	Date de déclaration des intérêts
ALARY René	1 ^{er} juin 2004 20 juin 2005 16 juin 2006 06 novembre 2006 06 février 2007 27 mars 2008
LD Responsable du Département Air du Laboratoire Central de la Préfecture de Police (LCPP) jusqu'en septembre 2007 IP-CC	
Analyse Afsset :	Membre du Conseil Scientifique de l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur (OQAI) Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.
CABANES Pierre-André (membre du CES « Évaluation des risques liés aux milieux aériens »)	29 juin 2004 23 janvier 2006 09 février 2007 23 janvier 2008 27 mars 2008
Analyse Afsset :	Intégré au groupe de travail en avril 2006 LD Rédacteur en chef de la revue « Environnement, risques et Santé » aux Editions John Libbey (emploi complémentaire) Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.
LE MOULLEC Yvon	22 août 2005
LD Ingénieur hygiéniste au Laboratoire d'Hygiène de la Ville de Paris (LHVP)	

<p>SR-A</p> <p>Président du Conseil Scientifique de l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur (OQAI)</p> <p>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.</p> <p>Analyse Afsset :</p>	<p>SR-A</p> <p>Président du Conseil Scientifique de l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur (OQAI)</p> <p>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.</p>
<p>MULLOT Jean-Ulrich</p> <p>Aucun lien déclaré</p> <p>Analyse Afsset : /</p>	<p>MULLOT Jean-Ulrich</p> <p>30 novembre 2005</p> <p>05 février 2008</p> <p>Aucun lien déclaré</p>
<p>PEEL Anne-Élisabeth</p> <p>LD</p> <p>Ingénieur à la Direction Générale de l'Armement (DGA), chargée de l'évaluation du risque sanitaire en atmosphère confinée et du suivi de la qualité de l'atmosphère des sous-marins nucléaires</p> <p>Analyse Afsset : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.</p>	<p>PEEL Anne-Élisabeth</p> <p>16 juin 2005</p> <p>19 décembre 2007</p> <p>LD</p> <p>Ingénieur à la Direction Générale de l'Armement (DGA), chargée de l'évaluation du risque sanitaire en atmosphère confinée et du suivi de la qualité de l'atmosphère des sous-marins nucléaires</p>

ORGANISME-EXPERT PARTICIPANT

L'InVS est représenté par M. Frédéric DOR et Mme Claire GOURIER-FRERY.

L'INERIS est représenté par Mme Corinne MANDIN.

Le CSTB est représenté par Mme Séverine KIRCHNER.

Annexe 2 : Dispositions réglementaires applicables en France pour le naphtalène

1. Classification, étiquetage

- Arrêté du 20 avril 1994 modifié relatif à la déclaration, la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances chimiques ;

- Directive européenne 2004/73/CE de la Commission du 29 avril 2004 portant la 29^{ème} adaptation au progrès technique de la directive 67/548/CEE :

- Classification : Carc. Cat. 3 – R40 ; Xn – R22 ; N – R50/53.
- Phrases de risque : R 40 : effets cancérogènes suspectés, preuves insuffisantes ;
R 22 : nocif en cas d'ingestion ;
R 50/53 : Très toxique pour les organismes aquatiques, peut entraîner des effets néfastes à long terme pour l'environnement aquatique.
- Conseils de prudence : S 2 : conserver hors de la portée des enfants ;
S 36/37 : porter un vêtement de protection et des gants appropriés ;
S 46 : en cas d'ingestion, consulter immédiatement un médecin et lui montrer l'emballage ou l'étiquette ;
S 60 : éliminer le produit et son récipient comme un déchet dangereux ;
S 61 : Eviter le rejet dans l'environnement. Consulter les instructions spéciales / la fiche de données de sécurité.
- Indications de danger : Xn ; N.

Le naphthalène est par ailleurs inclus dans la liste des substances prioritaires de l'Union Européenne, nécessitant un contrôle européen en vue d'une réduction des risques. Il fait également partie de la 2^{ème} liste de la Directive 76/464/CEE relatives aux substances dangereuses et de la liste prioritaire de la 4^{ème} conférence de la mer du Nord (North Sea Conference, The Hague, 1990). Enfin, le naphthalène, en tant qu'hydrocarbure, peut être classé dans la liste 1 de la Directive 80/68/CEE relative à la protection des eaux souterraines (EU, 2003).

2. Valeurs de qualité de l'air

Le naphthalène ne dispose pas de valeur limite réglementaire de qualité de l'air ambiant.

Dans les atmosphères des lieux de travail, il existe une valeur moyenne d'exposition (8 heures) indicative égale à 10 ppm ou **50 mg.m⁻³** (Notes documentaires INRS ND 2098 (2004) Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France).

Annexe 3 : Méthodes de mesure du naphtalène dans l'environnement

Le naphtalène peut être détecté et mesuré dans les environnements intérieurs suivant le protocole suivant :

- norme : NF EN ISO 16017-1 ;
- prélèvement sur tube Carbotrap C300 (Carbosieve III, Carbotrap B, Carbotrap C) ;
- extraction par désorption thermique ;
- analyse par chromatographie en phase gazeuse, détection spectrométrie de masse.

Notes



))) **afsset** .)))

agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail

253, avenue du Général Leclerc
94701 Maisons-Alfort Cedex
Tél. +33 1 56 29 19 30
afsset@afsset.fr
www.afsset.fr

ISBN 978-2-11-098507-1

