

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Valeur toxicologique de référence par inhalation pour le naphthalène

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Octobre 2013

Édition scientifique

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Valeur toxicologique de référence par inhalation pour le naphthalène

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Octobre 2013

Édition scientifique

AVIS **de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,** **de l'environnement et du travail**

relatif à l'élaboration de VTR par inhalation pour le naphthalène

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont rendus publics.

L'Anses s'est autosaisie le 30 mars 2009 en vue d'élaborer des valeurs toxicologiques de référence (VTR) par inhalation pour le naphthalène (N° CAS : 91-20-3).

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Depuis 2004, l'Anses poursuit des travaux d'élaboration de valeurs toxicologiques de référence (VTR) accompagnés de développements méthodologiques. Les expertises ont porté d'abord et prioritairement sur les substances chimiques reprotoxiques, puis à partir de 2007 sur les substances chimiques cancérigènes. A ce titre, une méthode de construction de VTR cancérigènes a été mise en œuvre dans le cadre d'une phase pilote organisée en 2008. Le benzène, le cadmium, l'éthanol, le naphthalène et la chlorure de vinyle ont été sélectionnés comme substances d'étude dans le cadre de cette phase pilote. A l'issue de cette phase pilote, les VTR cancérigènes proposées pour ces substances ont été soumises à validation par le Comité d'experts spécialisés « Evaluation des risques liés aux substances chimiques ». Le présent avis est relatif aux VTR du naphthalène.

Une VTR est un indice toxicologique. La mise en comparaison de cet indice avec les niveaux d'exposition permet de qualifier ou de quantifier un risque pour la santé humaine. Les VTR sont spécifiques d'une durée d'exposition (aiguë, subchronique ou chronique), d'une voie d'exposition (orale ou respiratoire) et d'un type d'effet (reprotoxique, cancérigène,...). La construction des VTR diffère en fonction des connaissances ou des hypothèses formulées sur les mécanismes d'action des substances.

On parle de VTR « à seuil de dose » pour les substances qui provoquent, au-delà d'une certaine dose, des dommages dont la gravité est proportionnelle à la dose absorbée et de VTR « sans seuil de dose », pour les substances pour lesquelles il existe une probabilité, même infime, qu'une seule molécule pénétrant dans l'organisme provoque des effets néfastes pour cet organisme.

En pratique, la construction de la VTR comprend les étapes suivantes :

- choix de l'effet critique ;
- identification de l'hypothèse de construction, à seuil ou sans seuil de dose, en fonction du mode d'action de la substance,
- choix d'une étude de bonne qualité scientifique permettant d'établir une relation dose-réponse ;
- choix ou construction d'une dose critique à partir des doses expérimentales et/ou des données épidémiologiques, éventuellement dans le cas d'une dose critique obtenue sur l'animal, ajuster cette dose à l'Homme ;
- application de facteurs d'incertitude à la dose critique pour tenir compte des incertitudes pour les VTR à seuil ou une extrapolation linéaire à l'origine à partir de la dose critique pour les VTR sans seuil.

L'élaboration des VTR suit une approche très structurée et exigeante qui implique des évaluations collectives par des groupes de spécialistes (Afsset, 2010).

2. 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) ».

L'expertise relève du domaine de compétences du CES « Evaluation des risques liés aux substances chimiques ». L'Anses a confié l'expertise au groupe de travail « Valeurs Toxicologiques de Référence ». Les travaux ont été présentés au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques les 12 avril et 31 mai 2012, 10 janvier, 28 mars et 16 mai 2013. Ils ont été adoptés par le CES « Evaluation des risques liés aux substances chimiques » réuni le 16 mai 2013.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

Informations générales

Le naphthalène est un hydrocarbure aromatique polycyclique présent naturellement dans l'environnement. Du fait de sa volatilité, l'exposition par inhalation est la voie prépondérante par rapport aux autres voies. Les sources d'émission de naphthalène dans les logements sont les dispositifs de chauffage, et s'agissant de l'air extérieur, les sources industrielles et le trafic routier.

Il n'existe que très peu de données dans la littérature renseignant la toxicité du naphthalène chez l'Homme. L'ensemble des études permettant de caractériser le profil toxicologique de cette substance provient d'études conduites chez l'animal.

Toxicocinétique

Chez l'animal, le naphthalène est absorbé par voie respiratoire et suit un processus de métabolisation *via* les cytochromes P450 suivie d'une conjugaison au glutathion. Plusieurs métabolites réactifs sont ainsi formés et pourraient en partie expliquer la toxicité du naphthalène (notamment les 1,2-naphtoquinone et 1,4-naphtoquinone). Les isoenzymes du cytochrome P450 impliquées dans le métabolisme du naphthalène sont le 2F2 chez la souris et le 2F4 chez le rat. Les microsomes pulmonaires de souris métabolisent 8 fois plus le naphthalène que les microsomes pulmonaires de rats, et sont présents à des taux 6 à 30 fois plus élevés que ceux du rat. Il semblerait que la souris soit plus sensible à

l'activation métabolique du naphthalène que le rat, mais également que le hamster, le singe et l'Homme.

Toxicité chronique par inhalation

Chez l'Homme, plusieurs cas d'anémie hémolytique ont été décrits après inhalation et pénétration cutanée chez des nouveau-nés dont les vêtements et la literie ont été conservés avec des boules d'antimites. Ces anémies ont aussi été décrites chez des nouveau-nés, exposés par inhalation à des médicaments contenant du naphthalène. Les cas survenus chez ces nouveau-nés sont parfois associés à des troubles neurologiques comme une somnolence.

Chez l'animal, l'une des principales études concerne des groupes de souris B6C3F1 mâles et femelles (âgés de 6 à 7 semaines) exposés par inhalation, 6 h/j, 5 j/semaine pendant 2 ans à des vapeurs de naphthalène (> 99% de pureté) (NTP, 1992 ; Abdo *et al.*, 1992). Les lots de souris ont été exposés à des concentrations de 0 (75 animaux/sexe), 52 (75 animaux/sexe) et 157 mg.m⁻³ (150 animaux/sexe).

Le nombre d'animaux exposés à la concentration la plus élevée a été doublé du fait de l'absence de données relatives à la toxicité du naphthalène lors d'exposition chronique. La mortalité et la morbidité ont été observées deux fois par jour tous les jours de la semaine. Une augmentation significative de l'incidence de lésions non cancéreuses est observée dans les poumons et la cavité nasale des souris mâles et femelles exposées.

Une étude du NTP (2000) (Abdo *et al.*, 2001 ; Long *et al.*, 2003) apporte des compléments d'information sur les lésions observées chez le rat au niveau de l'épithélium nasal. Cette étude a été conduite chez des rats F344 (49 mâles et 49 femelles) exposés par inhalation à des concentrations de 0 – 52 – 157 – 314 mg.m⁻³ 6 h/j, 5 j/semaine pendant 2 ans (pureté du naphthalène > 99%). La concentration de 314 mg.m⁻³ a été introduite dans l'essai car les rats constituent une espèce moins sensible que les souris et correspond à la concentration maximale qu'il est possible d'atteindre sans entraîner de condensation du naphthalène. 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 ceux des femelles ne sont pas modifiés. La durée de survie des rats exposés et témoins est similaire.

Chez les animaux des deux sexes, le naphthalène induit de nombreuses lésions nasales non cancéreuses : hyperplasie atypique des cellules basales, atrophie, inflammation chronique, dégénérescence hyaline. Au niveau de l'épithélium respiratoire sont observées une hyperplasie, une métaplasie squameuse, une dégénérescence hyaline et une hyperplasie des cellules calciformes. Le naphthalène 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. Ces lésions non cancéreuses sont habituellement observées lors d'exposition à d'autres agents chimiques irritants par inhalation (NTP, 2000).

Effets cancérigènes du naphthalène par inhalation chez l'animal

L'étude du NTP (1992) a exposé 6 h/j, 5 j/semaine pendant 104 semaines 70 souris B6C3F1 mâles et 70 souris B6C3F1 femelles à 0 et 52 mg.m⁻³, ainsi que 135 souris mâles et 135 souris femelles à 157 mg.m⁻³ (pureté du naphthalène > 99%).

Cette étude rapporte la survenue de nombreuses lésions cancéreuses. Dans le groupe exposé à 157 mg.m⁻³, une augmentation de l'incidence des adénomes alvéolaires et bronchiolaires a été constatée chez les souris femelles (28/134) par rapport au groupe témoin. Une augmentation de l'incidence des adénomes est également observée chez les mâles mais reste 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 naphthalène.

Cette étude montre que le naphthalène est cancérigène chez la souris femelle (augmentation significative de l'incidence des adénomes broncho-alvéolaires, augmentation non significative de l'incidence des carcinomes). Chez le mâle, ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs du fait du fort taux de mortalité chez les groupes témoins. Une LOAEC (*Lowest observed adverse effect concentration*) de 157 mg.m^{-3} peut être établie pour le développement d'adénomes bronchioalvéolaires chez les souris femelles (NTP, 1992).

L'étude du NTP (2000) a été conduite chez les rats F344 (49 mâles et 49 femelles) exposés par voie inhalée à 0, 52, 157 et 314 mg.m^{-3} , 6 h/j, 5 j/semaine pendant 105 semaines (pureté du naphthalène > 99%). Cette étude a montré une augmentation significative de l'incidence de neuroblastomes de l'épithélium olfactif respectivement chez 0/49, 2/49, 3/49 et 12/49 rats femelles. De plus, des adénomes de l'épithélium respiratoire nasal ont été constatés de façon significative chez 0/49, 6/49, 8/48 et 15/48 rats mâles.

Des neuroblastomes surviennent chez les rats mâles pour des expositions à 157 et 314 mg.m^{-3} . Un rat mâle pour chacune des deux concentrations de 157 à 314 mg.m^{-3} présente également des métastases pulmonaires. La relation dose-réponse est significative pour tous les groupes exposés chez les femelles. L'incidence chez les femelles est statistiquement différente par rapport au témoin à la concentration de 314 mg.m^{-3} .

Une relation dose-réponse de l'incidence des adénomes est observée chez les mâles et les femelles mais seules les incidences chez les mâles sont augmentées de manière statistiquement significative pour tous les groupes exposés.

Une seconde publication issue de l'étude du NTP de 2000 (Long *et al.*, 2003) présente en détail les caractéristiques histologiques des lésions cancéreuses (neuroblastomes et adénomes de l'épithélium respiratoire) et non-cancéreuses (lésions inflammatoires de l'épithélium olfactif et respiratoire et de la *lamina propria* de la région olfactive).

Les neuroblastomes de l'épithélium olfactif sont des masses très invasives de forme variable qui se développent dans la région éthmoïdale de la cavité nasale pouvant s'étendre aux épithéliums respiratoires.

Les neuroblastomes et les adénomes rapportés ci-dessus sont considérés comme des effets cancérigènes du naphthalène du fait de leur incidence élevée chez les animaux exposés et de l'absence de ces tumeurs aussi bien chez les animaux témoins que chez les témoins historiques du laboratoire.

Les cellules basales indifférenciées pourraient être les cellules à l'origine des neuroblastomes olfactifs. En effet, ces cellules ont la capacité de se différencier en cellules de soutien ou en cellules sensorielles (Long *et al.*, 2003).

Génotoxicité

In vitro, le naphthalène n'induit pas de mutation chez les bactéries, avec ou sans activation métabolique (NTP, 2011 ; CIRC, 2002), ni de mutation sur cellules humaines lymphoblastoïdes métaboliquement compétentes au niveau de deux loci testés. Un potentiel clastogène (micronoyaux, aberrations chromosomiques et échanges de chromatides sœurs) a été montré uniquement *in vitro* pour le naphthalène et 2 métabolites (1,2- et 1,4-naphtoquinone). *In vivo*, les quelques études disponibles montrent un effet toxique du naphthalène par stress oxydatif.

L'analyse globale de ces données ne permet donc pas d'écarter le potentiel génotoxique du naphthalène. Conformément à la méthode de construction de VTR cancérigènes (Afsset, 2010), le naphthalène est alors considéré comme une substance cancérigène génotoxique, dont le mode d'action repose sur une absence de seuil.

Elaboration d'une VTR chronique à seuil pour des effets non cancérogènes

Choix de l'effet critique

Les épithéliums olfactifs et respiratoires de la cavité nasale constituent les organes cibles critiques des effets toxiques du naphtalène. Dès la plus faible concentration testée, des lésions inflammatoires sont observées ainsi que des phénomènes d'hyperplasie et d'aplasie, signant ainsi une cytotoxicité locale.

Il est par ailleurs considéré que ces effets irritants inflammatoires au niveau olfactif et respiratoire sont observés à des concentrations plus faibles en naphtalène que celles associées à la survenue d'anémies hémolytiques, effets les plus renseignés chez l'Homme.

L'effet critique retenu est l'inflammation chronique des épithéliums respiratoires et olfactifs observés chez le rat.

Choix de l'étude clé

Parmi les études animales, deux études de cancérogenèse par inhalation ont été conduites chez le rongeur (rat et souris) (NTP, 1992 et 2000). Bien qu'aucune étude de toxicité préalable à l'étude de 1992 n'ait été réalisée, ce qui aurait permis la détermination de concentrations d'essais plus pertinentes (des phénomènes inflammatoires et cytotoxiques sont décrits dès 52 mg.m⁻³, plus faible concentration testée), ces études sont de bonne qualité (valide sans restriction selon la cotation de Klimisch).

Ainsi, l'étude du NTP (2000) est retenue comme étude clé.

Choix de la concentration critique

L'étude du NTP (2000) montre que des lésions non cancéreuses des épithéliums olfactifs et respiratoires (inflammation chronique, hyperplasie etc.) sont observées chez la quasi-totalité des rats exposés à la concentration de 52 mg.m⁻³ (Tableau I).

Tableau I : Incidence des lésions non cancéreuses chez les rats des deux sexes

Lésions	Sexe	0 mg.m ⁻³	52 mg.m ⁻³	157 mg.m ⁻³	314 mg.m ⁻³
Hyperplasie atypique 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 caliciformes de l'épithélium	M	0/49	25/49	29/48	26/48
	F	0/49	16/49	29/49	20/49
Hyperplasie des glandes de Bowman	M	1/49	49/49	48/48	48/48
	F	0/49	48/49	48/49	42/49
Métaplasie des cellules squameuses des glandes de Bowman	M	0/49	3/49	14/48	26/48
	F	0/49	2/49	20/49	20/49

En raison de la proportion élevée d'animaux ayant développé des lésions dès la première concentration testée, la relation dose-réponse ne permet pas de déterminer une BMC

(benchmark concentration). Ainsi, la concentration de 52 mg.m^{-3} constitue une LOAEC et peut être retenue comme point de départ pour le calcul de la VTR.

Ajustement allométrique

L'objectif est de réduire la valeur de l'incertitude sur la variabilité inter-espèce afin de déterminer une concentration équivalente humaine (HEC). Pour la voie respiratoire, l'US EPA a développé différents ajustements dosimétriques qui sont réalisés en fonction des propriétés physicochimiques de la substance inhalée (particules ou gaz, fortement solubles ou peu solubles dans l'eau) et du site où sont observés les effets critiques (respiratoires ou extra-respiratoires) conduisant à différentes équations (US EPA, 1994).

Le naphthalène est peu soluble dans l'eau. Son métabolisme implique la formation de métabolites réactifs, à l'origine des effets toxiques observés chez l'animal, métabolites pouvant également être formés au niveau hépatique (US EPA, 1998). De plus, des études conduites chez le rongeur par administration intrapéritonéale de naphthalène ont montré l'apparition de lésions cellulaires (gonflement, vacuolisation, exfoliation, nécrose) dans les cellules trachéo-bronchiques épithéliales (cellules de Clara) chez la souris et des cellules de l'épithélium olfactif chez le rat, la souris et le hamster.

D'après les recommandations de l'US EPA (1994), la toxicité du naphthalène au niveau des épithéliums olfactifs et respiratoires chez le rongeur est donc considérée comme la toxicité extra-respiratoire d'un gaz de catégorie 3 (toxicité systémique). Ainsi, l'ajustement allométrique appliqué par défaut pour un gaz de catégorie 3 est la suivante :

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

Avec (Hb/g) : coefficient de partition sang/air du naphthalène.

Les coefficients de partition sang/air du naphthalène pour l'Homme et le rat n'étant pas connus, l'US EPA propose de retenir la valeur par défaut de 1. En effet, les données de la littérature indiquent que le coefficient de partition sang/air chez l'animal est plus élevé que celui chez l'Homme (US EPA, 1994).

$$\text{LOAEC}_{\text{HEC}} = 52 \text{ mg.m}^{-3}$$

Ajustement temporel

Les animaux ont été exposés 6 h/j, 5 j/semaine pendant deux ans. Pour tenir compte de la discontinuité de l'exposition, un ajustement temporel a été effectué :

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

Choix des facteurs d'incertitude

Le calcul de la VTR à partir de la $\text{LOAEC}_{\text{HEC ADJ}}$ a été effectué à l'aide des facteurs d'incertitude suivants (Afsset, 2007) :

- **Variabilité inter-espèces ($\text{UF}_{\text{A-TD}} = 2,5$)** : pour tenir compte de la variabilité inter-espèces, un ajustement allométrique a été réalisé et a permis de calculer une concentration équivalente humaine, à l'aide de l'équation précédemment citée. Pour tenir compte de la variabilité toxicodynamique et d'incertitudes résiduelles, un facteur d'incertitude supplémentaire a été fixé à 2,5 sur la base des pratiques de l'Anses.
- **Variabilité interindividuelle ($\text{UF}_{\text{H}} = 10$)** : le facteur 10 est appliqué par défaut pour tenir compte de la variabilité au sein de l'espèce humaine et de l'existence de populations sensibles, en particulier les personnes déficientes en G6PD.
- **Utilisation d'une LOAEC ($\text{UF}_{\text{L}} = 10$)** : la concentration critique retenue est une LOAEC, c'est-à-dire une concentration associée à un pourcentage d'effet. Cette concentration n'assure donc pas l'absence de survenue des effets toxiques du

naphtalène au même titre qu'une NOAEC (*No observed adverse effect level*). De plus, la LOAEC retenue d'après l'étude du NTP (2000) correspond à la plus faible concentration testée dont on sait qu'elle est supérieure aux doses maximales tolérées (MTD). Enfin, une proportion très élevée d'animaux a développé des lésions de l'épithélium olfactif et respiratoire dès cette première concentration. Pour ces raisons, un facteur d'incertitude supplémentaire de 10 est appliqué.

Effet critique	Concentration critique	UF	VTR
Lésions de l'épithélium respiratoire et olfactif chez les rats F344 NTP, 2000	LOAEC = 52 mg.m ⁻³	250 UF _A = 2,5 UF _H = 10 UF _L = 10	VTR = 37 µg.m ⁻³
	<u>Ajustement allométrique</u> LOAEC _{HEC} = 52 mg.m ⁻³		Niveau de confiance MOYEN
	<u>Ajustement temporel</u> LOAEC _{HEC ADJ} = 9,29 mg.m ⁻³		

Niveau de confiance : MOYEN

- Choix de l'effet critique : niveau de confiance élevé (étude du NTP (2000) de bonne qualité scientifique ; effets cohérents avec les résultats d'autres études toxicologiques),
- Qualité de l'étude clé : niveau de confiance moyen (choix des concentrations d'essai discutable car supérieures aux MTD, pas d'étude préalable de toxicité chronique, proportion élevée d'animaux ayant développé des lésions dès la première concentration testée, impossibilité de définir une NOAEC),
- Construction de la VTR : niveau de confiance moyen (pas de modélisation d'une Benchmark concentration (BMC), application d'un facteur d'incertitude global élevé).

Elaboration d'une VTR sans seuil pour des effets cancérigènes

Choix de l'hypothèse de construction

Après inhalation, le naphtalène est distribué dans l'organisme jusqu'au lieu de métabolisation en réactifs génotoxiques. Bien que la métabolisation du naphtalène varie en fonction des espèces et des localisations anatomiques, les isoenzymes impliquées sont prépondérantes chez la souris par rapport aux autres espèces et majoritairement présentes au niveau de l'épithélium olfactif.

Les effets génotoxiques du naphtalène impliqués dans l'apparition de tumeurs de l'épithélium olfactif passeraient par la production de métabolites réactifs et mutagènes. Bien que le naphtalène n'induit pas de mutations chez les bactéries et sur cellules humaines, la formation d'adduits et un potentiel clastogène ont été montrés *in vitro*. Certaines études sur le stress oxydatif (Bagchi *et al.*, 1998, 2000, 2001 et 2002) concluraient à un mode d'action cytotoxique à l'origine de la cancérigénicité du naphtalène. Pour autant, il n'est pas possible d'écarter l'hypothèse d'un potentiel génotoxique du naphtalène et les prises de position scientifiques divergent à ce sujet.

En conformité avec la méthode de construction de VTR cancérigènes (Afsset, 2010), l'hypothèse retenue est celle d'un mode d'action cancérigène sans seuil de dose.

Choix de l'étude clé

Il n'existe pas, dans la littérature scientifique, d'étude épidémiologique permettant l'élaboration d'une VTR cancérigène par inhalation pour le naphtalène.

Parmi les études animales, deux études de cancérigénèse par inhalation ont été conduites chez le rongeur (rat et souris) (NTP, 1992 et 2000). Bien qu'aucune étude de toxicité préalable à l'étude de 1992 n'ait été réalisée, ce qui aurait permis la détermination

de concentrations d'essais plus pertinentes (des phénomènes inflammatoires et cytotoxiques sont décrits dès la plus faible concentration testée), ces études sont de bonne qualité (valide sans restriction selon la cotation de Klimisch) et sont retenues comme études clés.

Choix de l'effet critique

Dans les deux études du NTP, les effets décrits sont des adénomes et des carcinomes alvéolaires et bronchiolaires chez les souris, des adénomes de l'épithélium nasal et des neuroblastomes de l'épithélium olfactif chez les rats. Ces différences de sites anatomiques tumoraux chez la souris et chez le rat s'expliquent par la variabilité inter-espèce métabolique. Chez le rat, les épithéliums olfactif et respiratoire de la cavité nasale constituent les cibles des effets toxiques et cancérigènes du naphthalène qui 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.

En l'état actuel des connaissances, il n'est pas possible d'affirmer que les effets observés chez la souris (adénomes ou carcinomes alvéolaires ou bronchiolaires) sont plus représentatifs des effets possibles chez l'Homme que ceux rapportés chez le rat (adénomes de l'épithélium respiratoire et neuroblastomes de l'épithélium olfactif). Les observations chez la souris ont d'ailleurs fait l'objet de critiques quant à leur pertinence et leur causalité avec l'exposition au naphthalène (US EPA, 1998 ; OEHHA, 2000). De plus, il n'apparaît pas pertinent de transposer les effets observés chez la souris au niveau des cellules de Clara, en raison d'une plus grande sensibilité de cette espèce, et d'un pouvoir métabolique de ces cellules plus élevé que chez le rat, le primate et l'Homme (OMS, 2010).

Les adénomes de l'épithélium respiratoire observés chez le rat mâle sont des tumeurs bénignes. En l'état actuel des connaissances, il n'est pas possible de définir si ces adénomes ont un potentiel de transformation en tumeurs malignes. Considérant le caractère bénin de ces tumeurs et conformément à la méthode de construction des VTR cancérigènes (Afsset, 2010), les adénomes de l'épithélium respiratoires observés chez le rat mâle ne sont pas retenus comme effet critique.

Les neuroblastomes sont des tumeurs de neuroblastes ou cellules proches, dérivées des cellules de la crête neurale. Chez l'Homme, ces tumeurs solides sont rares et majoritairement observées chez l'enfant (8-10% des cancers pédiatriques et 1 cas pour 70 000 cas de tumeurs solides chez l'enfant de moins de 15 ans). Dans l'étude du NTP (2000), les neuroblastomes sont observés chez l'animal adulte. La transposition de cette observation à une situation similaire chez l'Homme (survenue de neuroblastomes à l'âge adulte) est donc difficile à établir. Toutefois, considérant le métabolisme impliquant des isoenzymes du CYP450 retrouvées chez le rongeur et chez l'Homme, et considérant la gravité et le faible pronostic de survie lié à ce type de tumeurs, le potentiel cancérigène du naphthalène est donc considéré comme transposable à l'Homme (OMS, 2010).

L'effet critique retenu est l'augmentation de l'incidence des neuroblastomes de l'épithélium olfactif chez le rat femelle.

Choix du point de départ

Les résultats fournis par l'étude du NTP (1992) chez la souris sont insuffisants pour l'élaboration d'une BMC (seules deux concentrations ont été testées en dehors des témoins). Ce sont donc les résultats de l'étude la plus récente (NTP, 2000) réalisée chez le rat qui sont retenus pour le calcul de la BMC.

Les données du tableau ci-dessous ont été modélisées avec le logiciel Proast 18.2 du RIVM (Pays-Bas) afin de déterminer une BMC. Une relation dose-réponse significative chez le rat femelle par rapport au rat male, entre l'augmentation de l'incidence des neuroblastomes et les concentrations d'exposition au naphthalène, a été confirmée par un test de tendance.

Tableau II : Incidence des neuroblastomes de l'épithélium olfactif chez le rat

Lésions	Sexe	0 mg.m ⁻³	52 mg.m ⁻³	157 mg.m ⁻³	314 mg.m ⁻³
Neuroblastomes de l'épithélium olfactif	M	0/49 (0%)	0/49 (0%)	4/48 (0%)	3/48 (6%)
	F	0/49 (0%)	2/49 (4%)	3/49 (6%)	12/48 (24%)

L'objectif de la démarche est d'estimer la concentration correspondant à un niveau de réponse défini ou à un pourcentage défini de réponse supplémentaire par rapport au témoin. Ce niveau ou ce pourcentage est appelé BMR (Benchmark response level). C'est majoritairement la BMCL, autrement dit la limite inférieure de l'intervalle de confiance de la BMC, qui est considérée comme concentration critique pour l'élaboration de la VTR.

Le modèle retenu est celui qui s'ajuste le mieux aux données expérimentales par la méthode du maximum de vraisemblance (Log Likelihood). Le modèle log-logist est retenu pour l'estimation de la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 90%¹ d'une concentration correspondant à une augmentation de 10% de la réponse par rapport au groupe non exposé (le seuil de 10% est généralement retenu dans les études de cancérogenèse). Il a été retenu la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 90% de la BMC, construite :

- pour l'effet critique retenu : neuroblastomes de l'épithélium olfactif chez le rat femelle,
- pour un niveau d'effet correspondant à 10% du niveau d'effet observé dans le groupe témoin,
- calculée à partir du modèle Weibull selon le logiciel PROAST du RIVM (Pays-Bas).

Soit **BMC_{10%} = 155 mg.m⁻³ et BMC_{10%}L_{90%} = 99,6 mg.m⁻³**

Ajustement allométrique

Comme indiqué précédemment, le naphtalène est considéré comme un gaz de catégorie 3, c'est-à-dire dont les effets toxiques observés sont liés à une toxicité systémique (d'après la méthode de l'US EPA, 1994).

D'après les recommandations de l'US EPA, concernant l'utilisation de la dosimétrie par défaut, la formule pour un gaz de catégorie 3 peut être utilisée :

$$BMC_{10\%L_{90\%}}_{HEC} = BMC_{10\%L_{90\%}}_{rat} \times (Hb/g)_{rat} / (Hb/g)_{Homme}$$

Avec (Hb/g) : coefficient de partition sang/air du naphtalène.

Les coefficients de partition sang/air du naphtalène pour l'Homme et le rat n'étant pas connus, l'US EPA propose de retenir la valeur de 1.

Soit **BMC_{10%}L_{90%} HEC = BMC_{10%}L_{90%} = 99,6 mg.m⁻³**

Ajustement temporel

Les animaux ont été exposés 6 h/j, 5 j/semaine pendant deux ans. Pour tenir compte de la discontinuité de l'exposition, un ajustement temporel a été effectué :

BMC_{10%}L_{90%} HEC ADJ = 99,6 x (5/7) x (6/24) = 17,8 mg.m⁻³

¹ La limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% (« one-sided » ou un coté), utilisée par l'US EPA, est équivalente à la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 90% (« two-sided » ou deux cotés) utilisée par le RIVM.

Calcul de la VTR

La VTR cancérogène du naphtalène correspond à l'excès de risque unitaire (ERU) obtenu après extrapolation linéaire à partir de la $BMC_{10\% L_{90\% HEC ADJ}}$ déterminée précédemment, soit :

$$ERU = (0,1 / BMC_{10\% L_{90\% HEC aj}}) = (0,1 / 17,8) = 0,0056 (mg.m^{-3})^{-1} = 5,6.10^{-3} (mg.m^{-3})^{-1}$$

Effet critique	Concentration critique	VTR
Neuroblastomes de l'épithélium olfactif chez les rats F344 femelles NTP, 2000	$BMC_{10\% L_{90\%}} = 99,6 mg.m^{-3}$	Après extrapolation linéaire à l'origine : ERU = $5,6.10^{-3} (mg.m^{-3})^{-1}$ 0,18 $\mu g.m^{-3}$ pour un risque de 10^{-6} 1,8 $\mu g.m^{-3}$ pour un risque de 10^{-5} 18 $\mu g.m^{-3}$ pour un risque de 10^{-4}
	<u>Ajustement allométrique</u> $BMC_{10\% L_{90\% HEC}} = 99,6 mg.m^{-3}$ <u>Ajustement temporel</u> $BMC_{10\% L_{90\% HEC ADJ}} = 17,8 mg.m^{-3}$	
		Niveau de confiance MOYEN

Niveau de confiance : MOYEN

- Choix de l'effet critique : niveau de confiance faible (tumeurs malignes survenant chez des animaux âgés non transposables à une situation chez l'Homme, tumeurs rares et retrouvées chez de jeunes enfants porteurs de mutations),
- Qualité de l'étude clé : niveau de confiance moyen (relation dose-réponse peu robuste),
- Construction de la VTR : niveau de confiance élevé.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions et recommandations du CES « Évaluation des risques liés aux substances chimiques » qui portent sur l'élaboration de valeurs toxicologiques de référence par inhalation pour le naphthalène.

Effet critique et étude source	Méthode de construction	Valeur VTR
<p>Lésions de l'épithélium respiratoire et olfactif chez les rats F344</p> <p>NTP (2000)</p>	<p>LOAEC = 52 mg.m⁻³</p> <p><u>Ajustement allométrique</u> LOAEC_{HEC} = 52 mg.m⁻³</p> <p><u>Ajustement temporel</u> LOAEC_{HEC ADJ} = 9,29 mg.m⁻³</p> <p><u>Facteurs d'incertitude</u> UF = 250 (UF_A = 2,5 ; UF_H = 10 ; UF_L = 10)</p>	<p>37 µg.m⁻³</p>
<p>Neuroblastomes de l'épithélium olfactif chez les rats F344 femelles</p> <p>NTP, 2000</p>	<p>BMC_{10%} L_{90%} = 99,6 mg.m⁻³</p> <p><u>Ajustement allométrique</u> BMC_{10%} L_{90%} HEC = 99,6 mg.m⁻³</p> <p><u>Ajustement temporel</u> BMC_{10%} L_{90%} HEC ADJ = 17,8 mg.m⁻³</p> <p><u>Extrapolation aux faibles doses</u> Extrapolation linéaire à l'origine</p>	<p>5,6.10⁻³ (mg.m⁻³)⁻¹</p> <p>Concentrations associées à plusieurs niveaux de risque :</p> <p>10⁻⁴ : 18 µg.m⁻³</p> <p>10⁻⁵ : 1,8 µg.m⁻³</p> <p>10⁻⁶ : 0,18 µg.m⁻³</p>

Le directeur général

Marc Mortureux

MOTS-CLES

Naphtalène, valeur toxicologique de référence, inhalation

BIBLIOGRAPHIE

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

Abdo, K.M., Grumbein, S., Chou, B.J. and Herbert, R., 2001. Toxicity and carcinogenicity study in F344 rats following 2 years of whole-body exposure to naphthalene vapors. *Inhal Toxicol*, 13: 931-950.

Afsset. 2010. Méthode de construction de valeurs toxicologiques de référence (VTR) pour les substances chimiques cancérigènes. Mars 2010.

Bagchi, D., Bagchi, M., Balmoori, J., Vuchetich, P.J. and Stohs, S.J., 1998. Induction of oxidative stress and DNA damage by chronic administration of naphthalene to rats. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*, 101: 249-257.

Bagchi, D., Balmoori, J., Bagchi, M., Ye, X., Williams, C.B., and Stohs, S.J., 2000. Role of p53 tumor suppressor gene in the toxicity of TCDD, endrin, naphthalene, and chromium (VI) in liver and brain tissues of mice. *Free Radic Biol Med*, 28: 895-90

Bagchi, M., Balmoori, J., Ye, X., Bagchi, D., Ray, S. D., and Stohs, S. J., 2001. Protective effect of melatonin on naphthalene-induced oxidative stress and DNA damage in cultured macrophage J774A.1 cells. *Mol Cell Biochem*, 221, 49-55.

Bagchi, D., Balmoori, J., Bagchi, M., Ye, X., Williams, C.B., and Stohs, S.J., 2002. Comparative effect of TCDD, endrin, naphthalene and chromium (VI) on oxidative stress and tissue damage on the liver and brain tissues of mice. *Toxicology*, 175: 73-82.

National Toxicology Program (NTP) (2000). Toxicology and carcinogenesis studies of naphthalene (CAS N°91-20-3) in F344/N rats (inhalation studies). NTP technical report N° 500; NIH Publ. N°01-4434, 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.

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

Saeed M, Higginbotham S, Gaikwad N, Chakravarti D, Rogan E, Cavalieri E. 2009. Depurinating naphthalene-DNA adducts in mouse skin related to cancer irritation. *Free Radical Biology and Medicine*, 47(2009)1075-1081.

Valeurs toxicologiques de référence par inhalation pour le naphtalène (n° CAS : 91-20-3)

**Mission permanente
« Valeurs toxicologiques de référence »**

Saisine 2009-SA-0345

RAPPORT d'expertise collective

**Comité d'experts spécialisés
« Evaluation des risques liés aux substances chimiques »**

Mai 2013

Mots clés

Valeur toxicologique de référence, VTR, naphtalène, cancer, chronique, inhalation, sans seuil, seuil, modélisation

Présentation des intervenants

PREAMBULE : Les experts externes, membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

COMITE D'EXPERTS SPECIALISE

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

- Evaluation des risques liés aux substances chimiques – 12 avril et 31 mai 2012, 10 janvier, 28 mars et 16 mai 2013

Président

M. Michel GUERBET – Professeur de toxicologie à l'UFR médecine pharmacie de Rouen - Pharmacien toxicologue

Vice-président

Mme Béatrice LAUBY-SECRETAN – Docteur en toxicologie, Scientifique pour monographies du CIRC – groupe IMO, CIRC/ OMS

Membres

M. Luc BELZUNCES – Directeur de Recherche - Laboratoire de Toxicologie Environnementale, UR 406 A&E, INRA

M. Damien BOURGEOIS – Chargé de Recherche – Institut de Chimie Séparative de Marcoule - CNRS

Mme Corinne CASSIER-CHAUVAT – Directrice de Recherche DR2 CNRS – iBiTecS / SB2SM / LBBC, unité mixte CEA-CNRS UMR8221

Mme Anne CHEVALIER – épidémiologiste retraitée - InVS

M. Pascal EMPEREUR-BISSONNET - Médecin, responsable de l'unité « Populations, Risques, Territoires » - Département Santé Environnement, InVS

Mme Brigitte ENRIQUEZ – Enseignant chercheur (Pr) Pharmacie – toxicologie / Responsable de la pharmacie centrale – Unité de Pharmacie Toxicologie, ENVA

Mme Dominique GUENOT – Chargée de recherche - CNRS

M. Cong Khanh HUYNH – Docteur es Sciences - Ingénieur chimiste – Institut universitaire Romand de Santé au Travail

M. Kannan KRISHNAN – Professeur, enseignant chercheur - Santé publique et Toxicologie - Département de Santé environnementale et de santé au travail, Université de Montréal – démission décembre 2012

M. Dominique LAFON – Médecin toxicologue, pilote de la thématique reproduction et travail– INRS

Mme Dominique LAGADIC-GOSSMANN – Directrice de Recherche CNRS – EA 4427 SeRAIC / IRSET, Université Rennes 1

Mme Annie LAUDET - Pharmacien toxicologue retraitée – INRS

Mme Florence MÉNÉTRIER – Responsable de l'unité Prositon / Pharmacien – DSV/Prositon, CEA

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail, toxicologue – Service de santé des armées

Mme Odette PRAT - Chercheur Biologiste Toxicologue / Responsable Toxicogénomique - Institut de Biologie Environnementale et de Biotechnologie / DSV/ CEA

M. Henri SCHROEDER – Enseignant chercheur / Pharmacien biologiste – URAFFPA, INRA USC 340, Faculté des Sciences et Technologies, Nancy université

GROUPE DE TRAVAIL « VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE »

Président

M. Dominique LAFON – Médecin toxicologue, évaluation des risques liés à la femme enceinte en entreprise, Institut National de Recherche et de Sécurité

Membres

Mme Magali BOIZE – EDF- Service des études médicales. Démission en mars 2011

M. Radhouane CHAKROUN – Institut de Santé et de Sécurité au travail, Tunisie

M. Dany CHEVALIER – Université de Lille

M. Frédéric DOR – Institut de veille sanitaire

Mme Fatiha EL-GHISSASSI – Centre International de Recherche sur le Cancer

M. Michel FALCY – Institut National de Recherche et de Sécurité

M. Sébastien GIRAULT – Cephalon France

Mme Cécile KAIRO - Institut de veille sanitaire

Mme Bénédicte LA ROCCA – Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques. Démission en septembre 2010

M. Rémi MAXIMILIEN – Commissariat à l'Energie Atomique

Mme Bette MEEK - Université d'Ottawa, Canada

M. Jean-Ulrich MULLOT – Service de santé des Armées

M. Mostafa OULD-ELKHIM – Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

M. Alain-Claude ROUDOT – Université de Brest

Mme Sylvie TISSOT - Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques. Démission en mars 2011

Mme Laurence VIAN – Université de Montpellier. Démission en avril 2010

RAPPORTEURS

Mme Fatiha EL-GHISSASSI – Centre International de Recherche sur le Cancer

M. Alain-Claude ROUDOT – Université de Brest

PARTICIPATION ANSES

Coordination et contribution scientifiques

Laurent Bodin - Toxicologue

Cécilia Solal - Toxicologue

Secrétariat administratif

Séverine Boix

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
Sigles et abréviations	7
Liste des tableaux.....	8
Liste des figures	8
1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine.....	9
1.1 Contexte.....	9
1.2 Objet de la saisine.....	9
1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre	9
2 Synthèse des données toxicologiques du naphtalène	11
2.1 Identification de la substance	11
2.1.1 Généralités.....	11
2.1.2 Propriétés physico-chimiques	11
2.1.3 Plausibilité d'exposition humaine.....	12
2.1.4 Toxicocinétique	13
2.2 Toxicité aiguë	15
2.2.1 Chez l'Homme	15
2.2.2 Chez l'animal	16
2.3 Toxicité chronique	16
2.3.1 Chez l'Homme	16
2.3.2 Chez l'animal	17
2.4 Effets reprotoxiques	20
2.4.1 Chez l'Homme	20
2.4.2 Chez l'animal	21
2.5 Cancérogénicité	21
2.5.1 Études chez l'Homme	21
2.5.2 Études chez l'animal	22
2.6 Génotoxicité	24
3 Description des VTR existantes par inhalation.....	26
3.1 VTR chroniques à seuil.....	26
3.2 VTR cancérogène sans seuil.....	27
4 Elaboration d'une VTR chronique à seuil pour des effets non cancérogènes par inhalation.....	28
4.1 Choix de l'étude clé.....	28
4.2 Choix de l'effet critique.....	28
4.3 Choix de la concentration critique.....	28
4.3.1 Ajustement allométrique	30
4.3.2 Ajustement temporel	31

4.4	Facteurs d'incertitude.....	31
4.5	Conclusion.....	32
5	Elaboration d'une VTR sans seuil pour des effets cancérigènes par inhalation	33
5.1	Mode d'action cancérigène	33
5.2	Choix de l'étude clé.....	33
5.3	Choix de l'effet critique.....	33
5.4	Choix de la concentration critique.....	34
5.4.1	Ajustement allométrique	35
5.4.2	Ajustement temporel.....	36
5.5	Extrapolation aux faibles concentrations.....	36
5.6	Conclusion.....	36
6	Conclusions	37
7	Bibliographie.....	38
ANNEXES	46	
Annexe 1	: Liens mentionnés dans les déclarations publiques d'intérêts des experts.....	47
Annexe 2	: Tableau récapitulatif des résultats des tests de génotoxicité du naphtalène.....	58

Sigles et abréviations

Afsset	Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail
Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
BMD/C	Benchmark dose/concentration
BMDxLy	Limite inférieure de l'intervalle de confiance à y% de la benchmark concentration associée à x%
BMR	Benchmark response level
CIRC	Centre international de recherche sur le cancer
CYP	Enzymes du cytochrome
ERU	Excès de risque unitaire
G6PD	Glucose 6-phosphate déshydrogénase
LMS	Linear multistage (modèle multi-étapes linéarisé)
LOAEL/C	Lowest observed adverse effect level/concentration
DMT	Dose maximale tolérée (Maximal tolerated dose)
NOAEL/C	No observed adverse effect level/concentration
NTP	National Toxicology Program
OEHHA	Office of Environmental Health Hazard Assessment
UF	Uncertainty factor (Facteur d'incertitude)
US EPA	United States Environmental Protection Agency
VTR	Valeur toxicologique de référence

Liste des tableaux

Tableau I : Incidence des lésions non cancéreuses chez les souris des deux sexes (NTP, 1992).....	19
Tableau II : Incidence des lésions non cancéreuses chez les rats des deux sexes (NTP, 2000)	20
Tableau III : Incidence des tumeurs pulmonaires chez les souris des deux sexes (NTP, 1992).....	22
Tableau IV : Incidence des tumeurs chez les rats des deux sexes	23
Tableau V : Incidence des lésions non cancéreuses chez les rats des deux sexes.....	30
Tableau VI : Incidence des neuroblastomes de l'épithélium olfactif chez le rat	34
Tableau VII : Résultats de calcul de BMC et BMCL à partir du logiciel Proast (RIVM)	35

Liste des figures

Figure 1 : Métabolisme du naphtalène chez l'animal (Ineris, 2011).....	14
--	----

1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine

1.1 Contexte

Dans le cadre du Plan National Santé Environnement 1 (2004-2008) et du Plan Cancer (2003-2007), l'Anses a engagé en 2004 une action spécifique relative au développement de valeurs toxicologiques de référence (VTR) et à l'amélioration de l'expertise française dans ce domaine. L'Anses a ainsi proposé à ses partenaires scientifiques, conformément à ses missions, d'établir un programme national sur les VTR en abordant, dans un premier temps, les substances chimiques reprotoxiques. Un premier rapport sur la méthode de construction de VTR fondées sur des effets toxiques pour la reproduction et le développement a été publié en 2007.

Cette démarche a ensuite été étendue au domaine des substances chimiques cancérigènes qui a abouti à l'élaboration d'une première version de la méthode de construction de VTR fondées sur des effets cancérigènes en 2007. Une phase pilote a ensuite été conduite : le document a été soumis à une étude de faisabilité visant à mettre en pratique la méthode de construction proposée sur 6 substances cancérigènes (éthanol, chlorure de vinyle, benzène, naphtalène, cadmium et composés et toxines de *Fusarium moniliforme* (fumonisine B1)). Des équipes prestataires extérieures au groupe de travail ont été sélectionnées sur la base d'un appel d'offres lancé par l'Anses en 2007.

L'agence s'est proposée de valider les VTR cancérigènes les plus abouties construites lors cette phase pilote dans le cadre de l'expertise collective de l'Anses. Le naphtalène fait l'objet du présent rapport.

1.2 Objet de la saisine

Le naphtalène fait partie des substances pilotes ayant permis de tester la faisabilité de la méthode de construction de VTR cancérigènes élaborée par l'ex-Afsset (Afsset, 2010). Cette substance avait été retenue en raison du faible nombre d'études disponibles chez l'animal, d'absence d'études épidémiologiques et de l'incertitude quant à sa cancérigénicité.

Sur la base du rapport fourni par le prestataire sélectionné pour le naphtalène, la conformité de la méthode employée par rapport aux préconisations du document méthodologique de l'ex-Afsset a été évaluée sur les points suivants (Afsset, 2010) : i) recherche d'informations, ii) profil toxicologique en vue de sélectionner l'effet critique, l'étude clé et le mode d'action cancérigène retenu (à seuil ou sans seuil de dose), iii) construction de la VTR cancérigène (dose critique, facteurs d'incertitude ou extrapolation aux faibles doses).

Un travail complémentaire de recherche bibliographique et de modélisation a été réalisé afin de proposer des VTR cancérigènes pour cette substance.

1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre

L'Anses a confié la validation de la VTR pour le naphtalène au Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Evaluation des risques liés aux substances chimiques ».

Le groupe de travail « Valeurs toxicologiques de référence » a été mandaté pour expertiser le rapport du prestataire et la construction de VTR cancérigènes pour le naphtalène. Deux rapporteurs du groupe de travail ont été nommés.

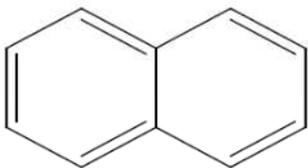
Le rapport tient compte de l'ensemble des observations et éléments transmis par les membres du CES et du groupe de travail.

Ces travaux d'expertise sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires. Ils ont été réalisés 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 (Annexe 1).

2 Synthèse des données toxicologiques du naphtalène

2.1 Identification de la substance

2.1.1 Généralités

Numéro CAS, ENEICS	91-20-3 / 202-049-5
Nom	Naphtalène
Synonymes	Fr : Naphtaline / Naphtène En : Naphthalene / Naphthalin / Naphthene
Formule brute	C ₁₀ H ₈
Formule développée	
Appartenance à une liste de substances classées pour leur potentiel cancérigène	Catégorie 2 : susceptible de provoquer le cancer (CLP, Règlement 1272/2008/CE) Groupe 2B : cancérigène possible pour l'homme (CIRC, 2002). Preuves inadéquates chez l'homme mais suffisantes chez l'animal Classe C : cancérigène possible pour l'homme (US EPA, 1998)

2.1.2 Propriétés physico-chimiques

Forme physique	Solide cristallisé à température ambiante
Poids moléculaire	128,18 g.mol ⁻¹
Point d'ébullition	218°C (à pression normale)
Point de fusion	80,2°C
Pression de vapeur	De 6,5 à 7,2 Pa à 20°C 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

Log Kow ¹	3,4 (étendue : 3,3 – 3,7)
Koc ²	1250 L.kg ⁻¹
Facteur de bioconcentration (BCF) ³	Pas de facteur de bioconcentration dans les plantes
Facteur de bioaccumulation (BAF) ⁴	Pas de bioaccumulation décrite dans la littérature
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, naphthol et naphthoquinone (Lu, 2005).

2.1.3 Plausibilité d'exposition humaine

Types d'utilisation	Intermédiaire dans la fabrication d'anhydride phtalique (plus de 60% de la production) pour la production de phtalates, de plastifiants, résines, teintures, répulsifs pour insectes... Fabrication de produits destinés au tannage du cuir, composition d'agents tensio-actifs. Répulsif contre les mites.
Tonnages	En Europe : 17 producteurs/importateurs mais aucune information sur les tonnages de production du naphtalène en Europe. Pour l'année 2004 : 97,7.10 ⁶ tonnes aux Etats-Unis.
Milieux de rejet dans l'environnement	Air intérieur et extérieur, exposition par inhalation prépondérante par rapport aux autres voies.
Vecteurs potentiels d'exposition humaine	Air intérieur : le chauffage résidentiel et les répulsifs antimites sont les deux principaux contributeurs à l'émission de naphtalène dans l'environnement général (89%). Air extérieur : sources industrielles (cokeries, centrales à charbon, ...) et trafic routier.
Populations concernées	Population générale

¹ *LogKow* : 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 d'une substance.

² *Koc* : 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 donc la mobilité de la substance dans les sols.

³ *Bioconcentration 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 donc 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).

⁴ *Bioaccumulation 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.

2.1.4 Toxicocinétique

Absorption

Chez l'animal, 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. La demi-vie est de 2,1 heures (Turkall *et al.*, 1994).

Chez l'homme, 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 toutes les voies (tractus gastro-intestinal, tractus respiratoire et peau) (US EPA, 1998 ; ATSDR, 2003).

Métabolisme

Les données chez l'Homme sont peu nombreuses. Quelques données d'intoxications aiguës ont montré que le naphtalène pouvait être métabolisé en 1-naphtol, 2-naphtol, 1,2- et 1,4-naphtoquinone. Les études *in vitro* sur des microsomes de foie humain et de préparations pulmonaires ont montré que l'époxyde hydrolase était impliquée dans son métabolisme avec la formation de naphtalène-1,2-dihydrodiol (EU, 2003). Le premier stade de la métabolisation du naphtalène implique une époxydation catalysée par les cytochromes P450 (CYP) ce qui conduit à la formation du naphtalène 1,2-oxyde. De nombreuses études ont montré que plusieurs isoenzymes pouvaient catalyser cette réaction. Chez l'Homme au niveau pulmonaire le gène spécifique serait le CYP2F1 de la sous-famille CYP2F (Nhamburo *et al.*, 1990 ; US EPA, 2004).

Une étude récente a mis en évidence la présence d'adduits cystéinyl-1,2- et 1,4-naphtoquinone (adduits protéiques) à partir d'adduits-albumine dans le sérum d'hommes et de femmes. Ces adduits sont considérés, par les auteurs de cet article, comme des biomarqueurs d'exposition au naphtalène, le composé des HAP (hydrocarbures polycycliques aromatiques) le plus communément présent dans l'air ambiant à Taiwan (Lin *et al.*, 2009). Cependant le nombre de sujets de cette étude est limité.

Le métabolisme du naphtalène est bien étudié chez l'animal (Figure 1). L'une des principales voies serait une oxydation par les cytochromes P450 suivie d'une conjugaison au glutathion. De nombreuses études ont mis en évidence l'activation métabolique du naphtalène au niveau hépatique. Plusieurs métabolites réactifs ont été identifiés 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 et les poumons, se réarrange ensuite en naphtols qui peuvent être éliminés après conjugaison dans les urines ou produire la 1,2-naphtoquinone et la 1,4-naphtoquinone. L'activation métabolique peut également se produire dans d'autres tissus en fonction de la distribution enzymatique, variable de manière qualitative et quantitative selon les espèces. Ainsi, l'isoenzyme qui catalyse la première étape du métabolisme du naphtalène est le 2F2 chez la souris (Ritter *et al.*, 1991; Shultz *et al.*, 1999) et le 2F4 chez le rat (Buckpitt *et al.*, 1995, 2002). Une inhibition du CYP2F2 par le 5-phényl-1-pentyne (5P1P) élimine la cytotoxicité bronchiolaire du naphtalène (Chang *et al.*, 1996) et corrobore l'implication du CYP 2F2 dans le métabolisme du naphtalène chez la souris (Shultz *et al.*, 1999). Les microsomes pulmonaires de souris métabolisent le naphtalène 8 fois plus que les microsomes pulmonaire de rats et produisent principalement l'oxyde 1R,2S-naphtalène tandis que les microsomes de rats produisent essentiellement l'oxyde 1S,2R-naphtalène (Buckpitt *et al.*, 2002).

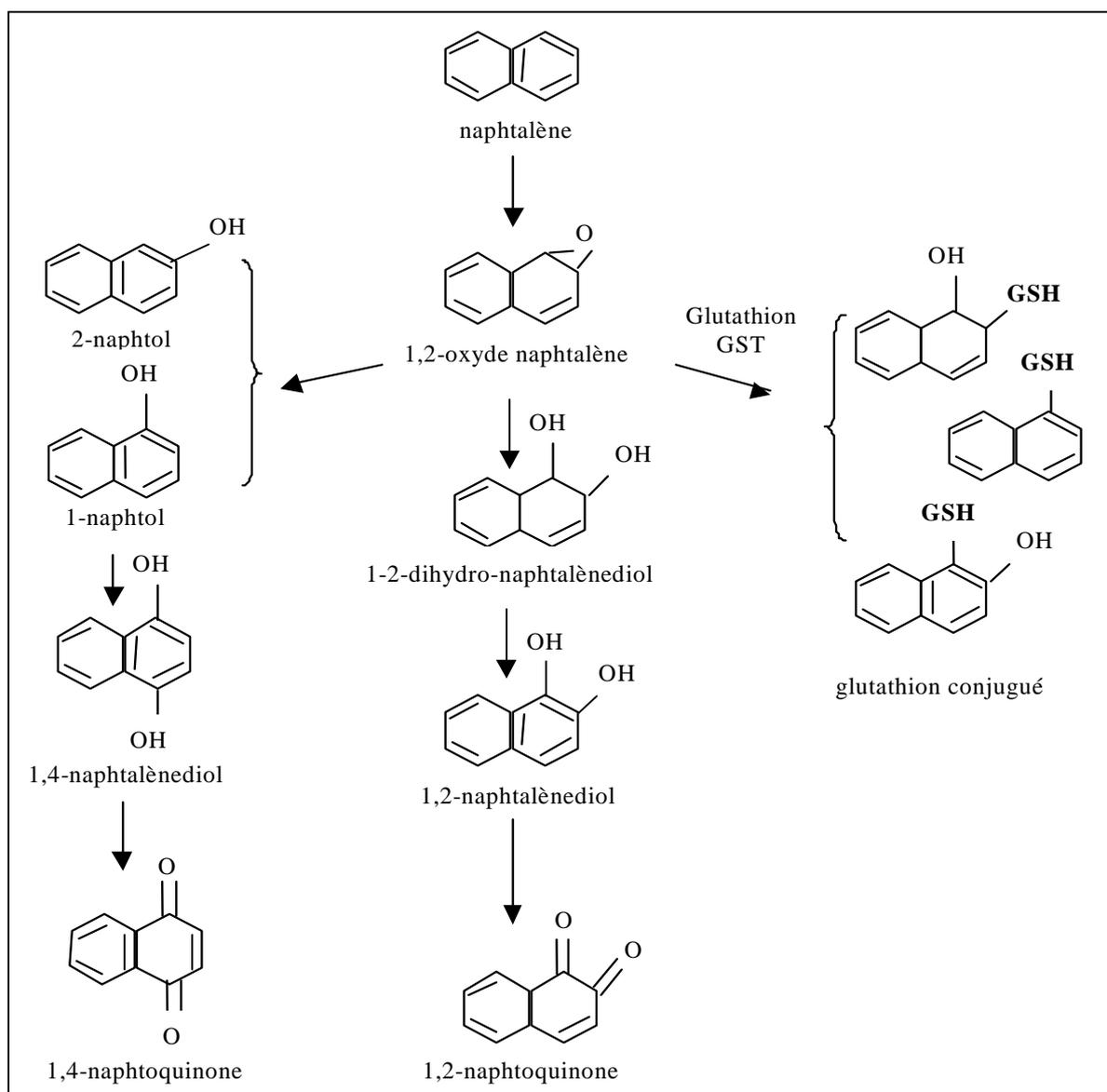


Figure 1 : Métabolisme du naphtalène chez l'animal (Ineris, 2011)

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. Chez le rongeur, les niveaux d'expression des CYP 2F les plus élevés sont retrouvés dans la zone la plus distale au niveau pulmonaire. L'épithélium olfactif contient la plus grande quantité de protéines CYP de l'ensemble des tissus. Chez les primates, seules les cellules des sinus ethmoïdaux contiennent des niveaux d'expression quantifiables de CYP 2F dans les voies aériennes supérieures. Les niveaux de CYP 2F sont respectivement 10 à 20 fois plus faibles chez le primate que chez le rat ou la souris.

Il semble que la souris soit plus sensible à l'activation métabolique du naphtalène par le CYP 2F2 puisque des inflammations pulmonaires sont observées chez la souris exposée pendant deux ans mais pas chez le rat. Ceci pourrait être lié à :

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

En effet, pour Phimister *et al.*, (2004), le naphtalène induit une cytotoxicité dans les tissus bronchiolaires de la souris par un épuisement du glutathion qui se conjugue aux métabolites réactifs formés par l'action du CYP2F2.

Elimination

La majorité du naphtalène absorbé est éliminée dans les urines sous forme de divers métabolites conjugués ou non. 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).

2.2 Toxicité aiguë

2.2.1 Chez l'Homme

Voie orale

Quelques cas de décès ont été rapportés après ingestion de boules d'antimites contenant du naphtalène (Gupta *et al.*, 1979 ; Kurtz, 1987). Mais aucune information n'a été rapportée sur le niveau d'exposition et sur les symptômes développés.

L'exception est l'observation d'Ijiri *et al.* (1987), d'un enfant ayant ingéré environ 5 grammes d'antimite. Le décès a été rapide (dans l'heure suivant la prise). L'autopsie a montré des poumons congestifs, œdémateux et hémorragiques. Le foie était le siège d'une infiltration de leucocytes. Le taux sanguin de naphtalène était de 0,55 mg.L⁻¹. Ces observations démontrent les 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 g de naphtalène sur 2 jours a entraîné le décès d'un enfant de 6 ans. De cette observation, l'auteur estime que la dose toxique pour l'adulte se situe entre 5 et 15 g. Mais, sans données complémentaires, ces valeurs sont très incertaines.

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

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 présentait une déficience en glucose 6-phosphate déshydrogénase (G6PD) et l'autre était hétérozygote pour ce caractère (Dean *et al.*, 1992). La G6PD (de la voie des pentoses phosphates) produit du NADPH, co-enzyme de la glutathion réductase qui maintient le niveau de glutathion réduit. Le naphtalène, en se conjuguant au glutathion, induit une diminution de la quantité de glutathion réduit disponible et donc, entre autre, une détérioration de l'intégrité des érythrocytes se traduisant par une hémolyse. Plusieurs études ont montré que les individus présentant une déficience pour l'enzyme G6PD⁵ développaient plus facilement une anémie hémolytique après une exposition aiguë au naphtalène (Dawson *et al.*, 1958 ; Melzer-Lange et Walsh-Kelly, 1989).

⁵ 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 (Afsset, 2009).

Voie cutanée

Deux cas d'anémie hémolytique ont été recensés chez des jeunes enfants exposés par contact avec leurs vêtements conservés avec des boules antimites contenant du naphtalène (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).

2.2.2 Chez l'animal

Voie orale

Les souris apparaissent plus sensibles que les rats et les lapins. Ainsi, la DL_{50} est de 533 mg.kg^{-1} chez les souris mâles, de 710 mg.kg^{-1} chez les souris femelles (Shopp *et al.*, 1984), de 2200 mg.kg^{-1} chez les rats mâles et de 2400 mg.kg^{-1} chez les rats femelles (Gaines, 1969). Les lapins semblent tolérer des doses similaires à celles administrées aux rats (Rossa et Pau, 1988).

Les effets induits par une exposition aiguë au naphtalène par voie orale diffèrent en fonction de l'espèce étudiée. Chez les souris, l'exposition par voie orale à $267 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ 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 autre étude a montré que l'exposition de rats femelles Sprague-Dawley à 50, 150 ou 450 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ de naphtalène du 6^{ème} au 15^{ème} jour de la gestation induisait, dans la plupart des cas, une léthargie et une bradypnée chez les femelles (NTP, 1991). Aucune hémolyse n'a été mise en évidence chez les rongeurs.

Des chiens exposés par voie orale à $263 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ de naphtalène pendant 7 jours développent tous une anémie hémolytique (Zuelzer et Apt, 1949).

Inhalation

L'exposition de souris à 52 ou 157 mg.m^{-3} de vapeurs 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 ; Abdo *et al.*, 1992).

Une exposition par inhalation à des vapeurs de naphtalène pour des concentrations de 0 – 10,5 – 52 – 157 - 393 à 524 mg.m^{-3} pendant 4 h chez le rat mâle Sprague Dawley et la souris mâle Swiss Webster ont permis d'évaluer les effets toxiques locaux, au niveau des voies respiratoires et pulmonaires (West *et al.*, 2001). Chez le rat, aucune atteinte de l'épithélium pulmonaire n'est observée même à 524 mg.m^{-3} . Des expositions dès 10,5 mg.m^{-3} chez la souris entraînent des atteintes des voies aériennes proximales, et une nécrose des cellules de Clara dès 52 mg.m^{-3} . L'incidence de ces effets augmentent jusqu'aux plus fortes concentrations.

Voie cutanée

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

Voie oculaire

Chez le lapin, l'instillation de 0,1 mg de naphtalène par œil induit des irritations oculaires (Papciak et Mallory, 1990). L'effet est réversible 7 jours après l'application.

2.3 Toxicité chronique

2.3.1 Chez l'Homme

Voie orale

Les rares études existantes concernent les effets éventuels du naphtalène sur la reproduction et le développement (cf. chapitre 2.4.1).

Inhalation

Linick (1983) a rapporté le cas d'une femme de 26 ans, de sa fille de 6 ans et de 7 autres personnes qui souffraient de céphalées, de confusion, de nausées, de vomissements et d'un ictère. Les symptômes ont été mis en relation avec une exposition excessive pendant au moins deux ans au 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 nouveau-nés dont les vêtements et la literie ont été conservés avec des boules d'antimites (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 chez des nouveau-nés, exposés par inhalation à des médicaments contenant du naphtalène (Hanssler, 1964 ; Irle, 1964). Les cas survenus chez ces nouveau-nés sont parfois associés à des troubles neurologiques comme une somnolence et une diminution des cris.

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).

Voie cutanée

Le contact cutané avec du naphtalène induit des anémies hémolytiques. Cependant, 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).

2.3.2 Chez l'animal

Voie orale

Par voie orale, une seule étude chronique est disponible (Schmähl, 1955). 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.

Dans une étude subchronique (Battelle, 1980), des groupes de 10 rats F344 de chaque sexe ont reçu des doses croissantes de naphtalène (> 99% de pureté) de 25 - 50 - 100 - 200 - 400 mg.kg^{-1} dans de l'huile de maïs administrées par gavage (ajustement par rapport à la durée de l'exposition : 17,9 - 35,7 - 71,4 - 142,9 - 285,7 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$), 5 jours par semaine pendant 13 semaines. 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 de différences supérieures 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 rats mâles exposés à 400 mg.kg^{-1} de naphtalène, une augmentation de 94% des neutrophiles matures et une diminution de 25,1% des lymphocytes ont été observées. Chez les rats femelles, une augmentation de 37,2% des neutrophiles matures a été notée. Les examens histologiques révèlent une faible incidence de lésions au niveau des reins chez les mâles exposés et des thymus chez des femelles exposées, comparativement aux témoins. Des lésions rénales telles qu'une infiltration lymphocytaire localisée à la région corticale ou une régénération tubulaire locale sont observées chez 2 rats mâles sur 10 exposés à la dose de 200 mg.kg^{-1} de naphtalène. Une dégénérescence tubulaire diffuse survient chez 1 rat mâle sur 10 exposés à 400 mg.kg^{-1} . Les autres lésions incluant une déplétion des lymphocytes du thymus surviennent chez 2 femelles sur 10 exposées à 400 mg.kg^{-1} et ne sont pas retrouvées chez les autres femelles. Ces paramètres n'ont pas été retenus comme anomalie lors de l'examen des reins ou des thymus. La diminution de poids corporel est l'effet le plus sensible dans cette étude et est retenu comme effet critique. Le poids corporel moyen à la fin de l'étude est diminué à plus de 10% par rapport aux témoins chez

les rats mâles pour une exposition par gavage à la dose de 200 mg/kg, ce qui amène à déterminer un LOAEL à 200 mg.kg⁻¹.j⁻¹ et un NOAEL à 100 mg.kg⁻¹.j⁻¹.

Xu *et al.*, (1992a, 1992b) ont administré 1 g.kg⁻¹ de naphtalène dans de l'huile minérale 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 souris mâles et femelles albinos CD-1 ont reçu, par gavage, des doses de 0 - 5,3 - 53 - 133 mg.kg⁻¹ de naphtalène dans de l'huile pendant 90 jours consécutifs (Shopp *et al.*, 1984). Aucune létalité ou diminution du poids n'a été observée quel que soit le sexe des animaux et la dose administrée. Une diminution du poids du cerveau, du foie et de la rate a été constatée chez les souris femelles aux plus fortes doses de naphtalène. L'urée est abaissée dans tous les groupes de femelles exposés. Les taux sériques de globulines et protéines ont augmenté 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 ; Abdo *et al.*, 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). Les lots de souris ont été exposés à des concentrations de 0 (75 animaux/sexe), 52 (75 animaux/sexe) et 157 mg.m⁻³ (150 animaux/sexe).

Le nombre d'animaux exposés à la concentration la plus élevée a été doublé du fait de l'absence de données relatives à la toxicité du naphtalène lors d'exposition chronique. La mortalité et la morbidité ont été observées deux fois par jour tous les jours de la semaine. Un suivi hématologique et histopathologique complet ont été assurés chez les animaux moribonds ou en fin d'étude.

Une augmentation significative de l'incidence de **lésions non cancéreuses est observée dans les poumons et la cavité nasale des souris mâles et femelles exposées** (Tableau I) : 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 nasal 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 (0/70, 67/69, 133/135 pour les souris mâles et 1/69, 65/65, 135/135 pour les souris femelles).

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

Lésions	Sexe	0 mg.m ⁻³	52 mg.m ⁻³	157 mg.m ⁻³
Infiltration cellulaire de lymphocytes	M	3/70	0/69	8/135
	F	11/69	21/65	46/135
Infiltration cellulaire d'hystiocytes	M	1/70	12/69	16/135
	F	1/69	5/65	4/135
Inflammation pulmonaire	M	0/70	21/69	56/135
	F	3/69	13/65	52/135
Inflammation granulomateuse	M	0/70	19/69	15/135
	F	0/69	38/65	42/135
Hyperplasie de l'épithélium alvéolaire	M	2/70	7/69	12/135
	F	3/69	6/65	12/135
Inflammation glandulaire pulmonaire	M	7/70	14/69	22/135
	F	1/69	3/65	15/135
Inflammation nasale	M	0/70	67/69	133/135
	F	1/69	65/65	135/135
Métaplasie de l'épithélium olfactif	M	0/70	66/69	134/135
	F	0/69	65/65	135/135
Métaplasie de l'épithélium respiratoire	M	0/70	66/69	134/135
	F	0/69	65/65	135/135

L'étude du NTP (2000) (Abdo *et al.*, 2001 ; Long *et al.*, 2003) apporte des compléments d'information sur les lésions observées au niveau de l'épithélium nasal.

Cette étude a été conduite chez des rats F344 (49 mâles et 49 femelles) exposés par inhalation à des concentrations de 0 – 52 – 157 – 314 mg.m⁻³ 6 h/j, 5 j/semaine pendant 2 ans (pureté du naphtalène > 99%). La concentration de 314 mg.m⁻³ a été introduite dans l'essai car les rats constituent une espèce moins sensible que les souris et correspond à 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 ceux des femelles ne sont pas modifiés. La durée de survie des rats exposés et témoins est similaire.

Chez les animaux des deux sexes, le naphtalène induit de nombreuses lésions nasales non cancéreuses (Tableau II) : hyperplasie atypique des cellules basales, atrophie, inflammation chronique, dégénérescence hyaline⁶. Au niveau de l'épithélium respiratoire sont notées une hyperplasie, une métaplasie squameuse, une dégénérescence hyaline et une hyperplasie des cellules caliciformes. Le naphtalène 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. Ces lésions non cancéreuses sont habituellement observées lors d'exposition à d'autres agents chimiques irritants par inhalation (NTP, 2000).

⁶ Dégénérescence hyaline : altération des cellules épithéliales avec inclusion intracytoplasmique de vacuoles éosinophiles contenant de la hyaline (NTP, 2000). La dégénérescence hyaline est souvent retrouvée chez des animaux âgés, et signe de façon non spécifique une réponse de l'organisme à des substances irritantes.

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

Lésions	Sexe	0 mg.m ⁻³	52 mg.m ⁻³	157 mg.m ⁻³	314 mg.m ⁻³
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 caliciformes de l'épithélium	M	0/49	25/49	29/48	26/48
	F	0/49	16/49	29/49	20/49
Hyperplasie des glandes de Bowman	M	1/49	49/49	48/48	48/48
	F	0/49	48/49	48/49	42/49
Métaplasie des cellules squameuses des glandes de Bowman	M	0/49	3/49	14/48	26/48
	F	0/49	2/49	20/49	20/49

Le naphtalène induit également des lésions cancéreuses correspondant à une augmentation de l'incidence des adénomes de l'épithélium respiratoire chez les mâles et des neuroblastomes de l'épithélium olfactif chez les femelles (cf. chapitre 2.5).

2.4 Effets reprotoxiques

2.4.1 Chez l'Homme

Il existe peu de données concernant la toxicité du naphtalène sur la reproduction et le développement chez l'Homme. Il a été montré qu'après ingestion de naphtalène par la mère pendant la grossesse, le fœtus développe une anémie hémolytique néonatale. Les doses et la durée de l'exposition du fœtus au naphtalène ne sont pas connues (Athanasidou *et al.*, 1997 ; Anziulewicz *et al.*, 1959 ; Zinkham et Childs, 1957 et 1958). Ces expériences ont mis en évidence que le naphtalène peut passer la barrière placentaire.

L'étude de Zinkham et Childs (1958) rapporte le cas d'un nouveau-né qui souffrait d'une anémie hémolytique profonde. Cette pathologie était 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 G6PD. Les niveaux d'exposition et la durée ne sont pas précisés.

Un cas similaire a été rapporté chez une femme âgée de 26 ans présentant une anémie hémolytique suite à l'ingestion de boules de 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 (Familusi et Dawodu, 1985). Les cas d'ictères sévères, nécessitant une transfusion sanguine ou induisant la mort de l'enfant, étaient significativement plus fréquents chez les nouveau-nés des familles ayant des antécédents d'exposition au naphtalène. Cependant, une possible co-exposition aux aflatoxines n'a pas été prise en compte.

2.4.2 Chez l'animal

Seuls les effets reprotoxiques par **voie orale** ont été étudiés 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 (véhicule = 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 de naphtalène par gavage, allant jusqu'à 120 mg.kg⁻¹ du 6^{ème} au 19^{ème} jour de gestation chez les lapines, n'induisait pas d'effets néfastes sur le développement des lapereaux ni de toxicité maternelle.

Chez la rate, l'administration de naphtalène par voie orale, du 6^{ème} au 15^{ème} jour de gestation, à des doses allant jusqu'à 450 mg.kg⁻¹.j⁻¹ n'induit aucun effet tératogène (NTP, 1991). En revanche, il a été montré que 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 d'après les auteurs (Navarro *et al.*, 1991).

Chez la souris, l'administration d'une seule dose de 300 mg.kg⁻¹.j⁻¹ de naphtalène, incorporé dans de l'huile de maïs (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 gain de 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 comme seule dose testée, à 300 mg.kg⁻¹.j⁻¹ 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 mg.kg⁻¹.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 mg.kg⁻¹.j⁻¹ (Battelle, 1980).

2.5 Cancérogénicité

Il est important de souligner qu'il existe peu d'études épidémiologiques et toxicologiques permettant d'évaluer le potentiel cancérogène du naphtalène.

2.5.1 Études chez l'Homme

Voie orale

Aucune étude de bonne qualité n'a été conduite chez l'homme, permettant d'évaluer le potentiel cancérogène du naphtalène.

Inhalation

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 dont 4 étaient des cancers du larynx. Le diagnostic a été établi entre 1964 et 1973 et l'âge des individus était compris entre 60 et 71 ans. Les employés ayant développé des cancers du larynx étaient tous fumeurs. Les auteurs concluent qu'aucune déduction concernant l'effet du naphtalène sur l'incidence des cancers ne peut être faite à partir de ces observations (Wolf, 1976, 1978).

2.5.2 Études chez l'animal

Voie orale

Dans l'étude de Schmähl (1955), des rats âgés de 100 jours ont été exposés par l'intermédiaire de la nourriture à 10 et à 20 mg.j⁻¹ de naphtalène, 6 jours par semaine pendant 100 semaines. Le véhicule utilisé était de l'huile. Les animaux ont été observés jusqu'à leur mort. La durée moyenne de vie de ces rats était identique à celle des animaux contrôles (800 jours). Des examens histopathologiques n'ont révélé aucune tumeur chez les rats exposés.

Inhalation

L'étude du NTP (1992), décrite au paragraphe 2.3.2, a exposé 70 souris B6C3F1 mâles et 70 souris B6C3F1 femelles à 0 et 52 mg.m⁻³, 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 104 semaines ainsi que 135 souris mâles et 135 souris femelles à 157 mg.m⁻³, 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 104 semaines (pureté du naphtalène > 99%).

Cette étude rapporte la survenue de nombreuses lésions cancéreuses (Tableau III). Dans le groupe exposé à 157 mg.m⁻³, une augmentation de l'incidence des adénomes alvéolaires et bronchiolaires a été notée chez les souris femelles (28/134) par rapport au groupe témoin. Une augmentation de l'incidence des adénomes est également observée chez les mâles mais reste 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.

Tableau III : Incidence des tumeurs pulmonaires chez les souris des deux sexes (NTP, 1992)

Tumeurs	Sexe	Concentrations (mg.m ⁻³)		
		0	52	157
Adénomes alvéolaires et bronchiolaires	M	7/69 (10%)	15/69 (22%)	27/135 (20%)
	F	5/68 (7%)	2/64 (3%)	28/134 (21%)
Carcinomes alvéolaires et bronchiolaires	M	0/69 (0%)	3/69 (4%)	7/135 (5%)
	F	0/68 (0%)	0/64 (0%)	1/134 (1%)
Adénomes ou carcinomes alvéolaires et bronchiolaires	M	7/69 (10%)	17/69 (25%)	31/135 (23%)
	F	5/68 (7%)	2/64 (3%)	29/134 (22%)

Cette étude montre que le naphtalène est cancérogène chez la souris femelle (augmentation significative de l'incidence des adénomes broncho-alvéolaires, augmentation non significative de l'incidence des carcinomes). Chez le mâle, ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs du fait du fort taux de mortalité chez les groupes témoins. Un LOAEC de 157 mg.m⁻³ peut être établi pour le développement d'adénomes bronchio-alvéolaires chez les souris femelles (NTP, 1992).

Dans leur étude, Adkins *et al.* (1986) ont exposé des groupes de 30 souris femelles A/J à des concentrations de 0, 52 et 157 mg.m⁻³ de naphtalène, 6 heures par jour, 5 jours sur 7, pendant 6 mois. La survie est identique entre le groupe témoin et les groupes exposés. Les animaux ont été sacrifiés au bout des 6 mois et les poumons ont été examinés. Une augmentation de l'incidence des adénomes pulmonaires a été observée dans les groupes exposés, mais celle-ci n'est pas statistiquement significative par rapport au groupe contrôle.

Les études du NTP (2000) et d'Abdo *et al.* (2001) ont été menées chez les rats F344 (49 mâles et 49 femelles) exposés à 0, 52, 157 et 314 mg.m⁻³, 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 105 semaines (pureté du naphtalène > 99%) (cf. paragraphe 2.3.2). Cette étude a montré une augmentation significative de l'incidence de neuroblastomes de l'épithélium olfactif chez 0/49, 2/49, 3/49 et 12/49 rats femelles. De plus, des adénomes de l'épithélium respiratoire nasal ont été constatés de façon significative chez 0/49, 6/49, 8/48 et 15/48 rats mâles (Tableau IV).

Des neuroblastomes surviennent chez les rats mâles pour des expositions à 157 et 314 mg.m⁻³. Un rat mâle pour chacune des deux concentrations de 157 à 314 mg.m⁻³ présente également des métastases pulmonaires. La relation dose-réponse est significative pour tous les groupes exposés chez les femelles. L'incidence chez les femelles est statistiquement différente par rapport au témoin à la concentration de 314 mg.m⁻³.

Une relation dose-réponse de l'incidence des adénomes est observée chez les mâles et les femelles mais seules les incidences chez les mâles sont augmentées de manière statistiquement significative pour tous les groupes exposés.

Tableau IV : Incidence des tumeurs chez les rats des deux sexes

Lésions	Sexe	0 mg.m ⁻³	52 mg.m ⁻³	157 mg.m ⁻³	314 mg.m ⁻³
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 (0%)	3/48 (6%)
	F	0/49 (0%)	2/49 (4%)	3/49 (6%)	12/48 (24%)

Une seconde publication issue de l'étude du NTP de 2000 (Long *et al.*, 2003) présente en détail les caractéristiques histologiques des lésions cancéreuses (neuroblastomes et adénomes de l'épithélium respiratoire) et non-cancéreuses (lésions inflammatoires de l'épithélium olfactif et respiratoire et de la lamina propria de la région olfactive). Les neuroblastomes de l'épithélium olfactif sont des masses très invasives de forme variable qui se développent dans la région éthmoïdale de la cavité nasale pouvant s'étendre aux épithéliums respiratoires.

Presque tous les animaux exposés au naphtalène présentent des lésions non cancéreuses touchant l'épithélium olfactif et les glandes de Bowman. L'incidence augmente avec la concentration par rapport au groupe témoin. L'incidence des lésions de l'épithélium respiratoire est plus faible que celle de l'épithélium olfactif qui n'augmente pas avec la concentration. De même, l'incidence des dégénérescences hyalines des épithéliums olfactifs et respiratoires et les hyperplasies des cellules caliciformes n'augmentent pas proportionnellement à l'exposition. Les hyperplasies atypiques de l'épithélium olfactif, les atrophies, l'inflammation chronique, les dégénérescences hyalines et les hyperplasies des glandes de Bowman sont observées chez 80 à 100% des animaux en fonction des niveaux d'exposition.

Les neuroblastomes et les adénomes rapportés ci-dessus sont considérés comme des effets cancérogènes du naphtalène du fait de leur incidence élevée chez les animaux exposés et de l'absence de ces tumeurs aussi bien chez les animaux témoins que chez les témoins historiques du laboratoire.

Les cellules basales indifférenciées pourraient être les cellules à l'origine des neuroblastomes olfactifs. En effet, ces cellules ont la capacité de se différencier en cellules de soutien ou en cellules sensorielles (Long *et al.*, 2003).

Les hyperplasies atypiques de l'épithélium olfactif sont des lésions non cancéreuses fréquemment observées lors d'exposition par inhalation à des composés irritants. Elles sont en général considérées comme des réponses non spécifiques de type réparation, adaptation ou de protection à des irritations chroniques. L'incidence de survenue de ces hyperplasies est élevée chez tous les

animaux exposés au naphtalène. Elles sont considérées comme inhabituelles car elles n'ont pas été observées au cours des études précédentes.

En 2008, un groupe d'experts a ré-analysé les résultats des études du NTP de 1992 et de 2000 (North *et al.*, 2008). Les auteurs de cet article formulent plusieurs critiques par rapport aux études du NTP : aucune étude de toxicité n'ayant été menée au préalable, les deux études ont été réalisées à des concentrations supérieures aux doses maximales tolérées (DMT). A ces niveaux de concentrations, la transposition des résultats à l'Homme devient difficile. Les données doivent être complétées notamment par des études chroniques à des concentrations plus faibles.

2.6 Génotoxicité

De nombreuses études de génotoxicité du naphtalène et de ses métabolites ont été effectuées *in vitro* sur cellules procaryotes et eucaryotes en culture, et quelques études de génotoxicité *in vivo* sont disponibles. L'objectif de ces études est de mettre en évidence le ou les mécanismes de génotoxicité qui pourraient être impliqués dans la cancérogénèse du naphtalène. Afin de faciliter la lecture des résultats, les résultats de ces études ont été regroupés par type d'effet étudié (mutagène, cytogénétique, autres) et par organisme (cellules procaryotes, eucaryotes et organisme entier) (Annexe 2).

Les études de Bagchi *et al.*, (1998, 2000, 2001 et 2002) montrent une fragmentation de l'ADN dans le foie et le cerveau de souris traitées à forte dose (158 mg.kg^{-1}) ainsi qu'une augmentation de la peroxydation lipidique et de la production d'anions superoxydes mesurés par la réduction des cytochromes c. Cette augmentation se produit à faible dose (dès 3 mg.kg^{-1}) chez les souris déficientes pour le gène suppresseur de tumeur p53 et elle est très renforcée à la dose de 158 mg.kg^{-1} .

Ces résultats montrent un effet toxique du naphtalène par stress oxydatif, exprimé par une augmentation des marqueurs de ce stress tels que la peroxydation lipidique, la production d'anions superoxydes et la fragmentation de l'ADN. L'absence du gène p53 renforce cette augmentation ce qui signifie que ce gène joue un rôle important dans la suppression des effets toxiques du naphtalène. Par ailleurs, les marqueurs du stress oxydatif sont diminués en présence de mélatonine, substance connue comme suppresseur de radicaux libres résultant d'un stress oxydatif ("*radical scavenger*").

Ces études ne permettent pas de dire si l'effet du gène p53 est direct ou s'il agit par l'intermédiaire d'autres gènes.

L'étude de Saeed *et al.* (2007) porte sur la formation d'adduits dépurinants. Cette étude *in vitro* montre que la formation de ces adduits se produit après réaction du 1,2-naphtoquinone avec les bases puriques adénine ou guanine (en milieu acide) ou avec l'ADN pur. Les mêmes adduits sont formés quand le 1,2-dihydronaphtalène est activé par la prostaglandine H synthase ou par les microsomes de foie de rat induit par du 3-méthylcholanthrène. Il est intéressant de souligner que ces adduits sont analogues à ceux obtenus à partir des ortho-quinones des estrogènes (catéchol estrogène quinones) et du benzène.

Une récente étude de la même équipe (Saeed *et al.*, 2009) a confirmé la formation de ces mêmes adduits dépurinants et la formation d'adduits stables dans la peau de souris SENCAR traitées par voie cutanée au naphtalène pendant 4 heures à faible dose (500 nmoles) et à forte dose (1200 nmoles) ou par un de ses métabolites (1-naphtol, 1,2-dihydrodiolnaphtalène, 1,2-dihydroxynaphtalène et 1,2-naphtoquinone (500 nmoles)). Pour les adduits dépurinants, l'adduit-N3Adénine est plus abondant que l'adduit-N7Guanine après traitement au naphtalène. Cependant cette étude présente une limite : l'analyse des adduits n'a pas été effectuée sur la peau des souris non traitées (absence de contrôle). Toutefois, la formation de ces adduits dépurinants augmente

avec la quantité de naphtalène administrée (~3 fois plus d'adduit-N3Ade avec 1200 nmoles de naphtalène qu'avec 500 nmol).

Les adduits dépurinants ainsi que les adduits stables majeurs proviendraient de la réaction du 1,2-naphtoquinone avec l'ADN. Bien que les adduits dépurinants soient prédominants, la proportion des adduits naphtalène-DNA stables est plus élevée que celle observée avec d'autres cancérigènes activés par la formation d'ortho-quinone tels que l'estrogène-3-4-quinone et le catéchol quinone du benzène. Les adduits dépurinants génèrent des sites apuriniques dans l'ADN. Ces sites sont mutagènes et peuvent conduire à l'initiation du cancer après accumulation de telles mutations sur des gènes critiques contrôlant le cycle cellulaire (oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeurs). Les auteurs de cette étude ont suggéré que le naphtalène initie le cancer par le même mécanisme que celui des estrogènes.

Une étude *in vivo* sur des souris exposées au naphtalène a montré qu'il n'y a pas de formation de micronoyaux dans les érythrocytes de moelle osseuse (Harper *et al.*, 1984). En revanche des micronoyaux et des échanges de chromatides sœurs sont observés *in vitro* sur cellules humaines MCL-5B-lymphoblastoïdes (Sasaki *et al.*, 1997) et des aberrations chromosomiques se produisent *in vitro* dans des cellules d'ovaires de l'hamster (CHO) (Galloway *et al.*, 1987, NTP 2000).

Le naphtalène n'induit pas de mutation chez les bactéries, avec ou sans activation métabolique (NTP, 2011 ; CIRC, 2002). Il n'induit pas non plus de mutation sur cellules humaines lymphoblastoïdes métaboliquement compétentes au niveau de deux loci testés (TK et HPRT) (Sasaki *et al.*, 1997). Un potentiel clastogène (micronoyaux, aberrations chromosomiques et échanges de chromatides sœurs) a été montré, uniquement *in vitro*, pour le naphtalène et pour 2 métabolites (1,2- et 1,4-naphtoquinone). Dans la plupart des tests utilisés, une activation métabolique est nécessaire (modèle cellulaire soit disposant d'un système métabolique fonctionnel soit en présence d'un inducteur métabolique ajouté).

L'analyse globale de ces données ne permet donc pas d'écarter le potentiel génotoxique du naphtalène. Les prises de position récentes sur ce point sont d'ailleurs équivoques (Rhomberg *et al.*, 2010 ; OMS, 2010 ; Ineris, 2011 ; NTP, 2011 ; Dodd *et al.*, 2012 ; Health Council of the Netherlands, 2012). Conformément à la méthode de construction de VTR cancérigènes (Afsset, 2010), le naphtalène est alors considéré comme une substance cancérigène génotoxique, dont le mode d'action repose sur une absence de seuil.

3 Description des VTR existantes par inhalation

3.1 VTR chroniques à seuil

	US EPA	OEHHA	ATSDR
VTR	3 $\mu\text{g.m}^{-3}$	9 $\mu\text{g.m}^{-3}$	3 $\mu\text{g.m}^{-3}$
Année	1998	2000	2005
Effet critique	Hyperplasie-épithélium respiratoire, métaplasie-épithélium olfactif	Hyperplasie-épithélium respiratoire, métaplasie-épithélium olfactif, inflammations au niveau nasal	Lésions non néoplasiques : épithélium olfactif (métaplasie – souris, hyperplasie-atrophie-inflammation chronique – rats) Lésions non néoplasiques : épithélium respiratoire (hyperplasie – souris, hyperplasie-métaplasie-dégénérescence hyaline-hyperplasie glandulaire – rats) Rats : tumeurs nasales (adénomes de l'épithélium respiratoire et neuroblastomes de l'épithélium olfactif) Souris : inflammation chronique pulmonaire, tumeurs pulmonaires à 157 mg.m^{-3}
Concentration critique	LOAEC = 52 mg.m^{-3} (pour les 2 espèces et les 2 sexes) Ajustement allométrique (gaz de catégorie 3 – effets systémiques) : → LOAEC _{CEH} = 52 mg.m^{-3} Ajustement temporel : x 6/24 x 5/7 → 9 286 $\mu\text{g.m}^{-3}$	LOAEC = 52 mg.m^{-3} (pour les 2 espèces et les 2 sexes) Ajustement temporel : x 6/24 x 5/7 → 9 286 $\mu\text{g.m}^{-3}$	LOAEC = 52 mg.m^{-3} (pour les 2 espèces et les 2 sexes) Ajustement allométrique (gaz de catégorie 1 – effets locaux) : 860 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (rats) et 1286 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (souris) → LOAEC _{CEH} = 860 $\mu\text{g.m}^{-3}$
Facteur d'incertitude	3000 UF _A 10 UF _H 10 UF _L 10 UF _D 3	1000 UF _A 10 UF _H 10 UF _L 10	300 UF _A 3 UF _H 10 UF _L 10
Etude clé	NTP (1992) : 75 souris mâle et femelle B6C3F1 (0 – 52 – 157 mg.m^{-3}), 6 h/j, 5 j/sem (104 sem)	NTP (1992) : 75 souris mâle et femelle B6C3F1 (0 – 52 – 157 mg.m^{-3}), 6 h/j, 5 j/sem (104 sem)	Abdo <i>et al.</i> (2001) & NTP (2000) : 49 mâles et 49 femelles F344/N (0 – 52 – 157 – 257,14 mg.m^{-3}), 6 h/j, 5 j/sem (105 sem) NTP (1992) : 75 souris mâle et femelle B6C3F1 (0 – 52 – 157 mg.m^{-3}), 6 h/j, 5 j/sem (104 sem)

3.2 VTR cancérogène sans seuil

	OEHHA
VTR	$ERU = 3,4.10^{-5} (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$ $[1,4 - 3,4.10^{-5} (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}]$
Année	2004
Effet critique	Neuroblastomes de l'épithélium olfactif et adénomes de l'épithélium respiratoire chez les rats mâles (espèce et sexe le plus sensible)
Extrapolation aux faibles concentrations	Deux modélisations des données : modélisation linéaire multi-étape (LMS) + modélisation « benchmark concentration » et extrapolation linéaire à l'origine
Etude clé	<p>NTP, 2000 : rats</p> <p>NTP (1992) : 75 souris mâle et femelle B6C3F1 (0 – 52 – 157 mg.m⁻³), 6 h/j, 5 j/sem (104 sem)</p>

4 Elaboration d'une VTR chronique à seuil pour des effets non cancérogènes par inhalation

4.1 Choix de l'étude clé

Aucune étude épidémiologique permettant l'élaboration d'une VTR chronique par inhalation pour le naphtalène n'est disponible.

Parmi les études animales, deux études de cancérogenèse par inhalation ont été conduites chez le rongeur (rat et souris) (NTP, 1992 et 2000). Bien qu'aucune étude de toxicité préalable à l'étude de 1992 n'ait été réalisée, ce qui aurait permis la détermination de concentrations d'essais plus pertinentes (des phénomènes inflammatoires et cytotoxiques sont décrits dès la plus faible concentration testée), ces études sont de bonne qualité (valide sans restriction selon la cotation de Klimisch).

Ainsi, l'étude du NTP (2000), la plus récente, est retenue comme étude clé.

4.2 Choix de l'effet critique

Les épithéliums olfactifs et respiratoires de la cavité nasale constituent les organes cibles critiques des effets toxiques du naphtalène (OMS, 2010). Dès la plus faible concentration testée, des lésions inflammatoires sont observées ainsi que des phénomènes d'hyperplasie et d'aplasie, signant ainsi une cytotoxicité locale.

Il est par ailleurs considéré que ces effets irritants inflammatoires du naphtalène au niveau olfactif et respiratoire, sont observés à des concentrations plus faibles que celles associées à la survenue d'anémies hémolytiques, effets les plus connus liés à une exposition humaine au naphtalène (Afsset, 2009).

L'effet critique retenu est l'inflammation chronique des épithéliums respiratoires et olfactifs observés chez le rat.

4.3 Choix de la concentration critique

L'étude du NTP (2000) montre que des lésions non cancéreuses des épithéliums olfactifs et respiratoires (inflammation chronique, hyperplasie etc.) sont observées chez la quasi-totalité des rats exposés à la concentration de 52 mg.m⁻³ (

Tableau V).

Tableau V : Incidence des lésions non cancéreuses chez les rats des deux sexes

Lésions	Sexe	0 mg.m ⁻³	52 mg.m ⁻³	157 mg.m ⁻³	314 mg.m ⁻³
Hyperplasie atypique 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 caliciformes de l'épithélium	M	0/49	25/49	29/48	26/48
	F	0/49	16/49	29/49	20/49
Hyperplasie des glandes de Bowman	M	1/49	49/49	48/48	48/48
	F	0/49	48/49	48/49	42/49
Métaplasie des cellules squameuses des glandes de Bowman	M	0/49	3/49	14/48	26/48
	F	0/49	2/49	20/49	20/49

En raison de la proportion élevée d'animaux ayant développé des lésions dès la première concentration testée, la relation dose-réponse ne permet pas de déterminer une benchmark concentration.

Ainsi, la concentration de 52 mg.m⁻³ constitue une LOAEC et peut être retenue comme point de départ pour le calcul de la VTR.

4.3.1 Ajustement allométrique

L'objectif est de réduire la valeur de l'incertitude sur la variabilité inter-espèce afin de déterminer une concentration équivalente humaine (HEC). Pour la voie respiratoire, l'US EPA a développé différents ajustements dosimétriques qui sont réalisés en fonction des propriétés physicochimiques de la substance inhalée (particules ou gaz, fortement solubles ou peu solubles dans l'eau) et du site où sont observés les effets critiques (respiratoires ou extra-respiratoires) conduisant à différentes équations (US EPA, 1994).

Le naphtalène est peu soluble dans l'eau. Son métabolisme implique la formation de métabolites réactifs, à l'origine des effets toxiques observés chez l'animal, métabolites pouvant également être formés au niveau hépatique (US EPA, 1998). De plus, des études conduites chez le rongeur par administration intrapéritonéale de naphtalène ont montré l'apparition de lésions cellulaires (gonflement, vacuolisation, exfoliation, nécrose) dans les cellules trachéo-bronchiques épithéliales (cellules de Clara) chez la souris et des cellules de l'épithélium olfactif chez le rat, la souris et le hamster (Plopper *et al.*, 1992a, 1992b ; US EPA, 1998).

D'après les recommandations de l'US EPA (1994), la toxicité du naphtalène au niveau des épithéliums olfactifs et respiratoires chez le rongeur est donc considérée comme la toxicité extra-respiratoire d'un gaz de catégorie 3 (toxicité systémique). Ainsi, l'ajustement allométrique appliqué par défaut pour un gaz de catégorie 3 est la suivante :

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

Avec (Hb/g) : coefficient de partition sang/air du naphtalène

Les coefficients de partition sang/air du naphtalène pour l'Homme et le rat n'étant pas connus, l'US EPA propose de retenir la valeur par défaut de 1. En effet, les données de la littérature indiquent que le coefficient de partition sang/air chez l'animal est plus élevé que celui chez l'homme (US EPA, 1994).

$$\text{LOAEC}_{\text{HEC}} = \text{LOAEC} \times 1 = 52 \text{ mg.m}^{-3}$$

4.3.2 Ajustement temporel

Les animaux ont été exposés 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant deux ans. Pour tenir compte de la discontinuité de l'exposition, un ajustement temporel a été effectué :

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

4.4 Facteurs d'incertitude

Le calcul de la VTR à partir de la $\text{LOAEC}_{\text{HEC ADJ}}$ a été effectué à l'aide des facteurs d'incertitude suivants (Afsset, 2007) :

- Variabilité inter-espèces (UF_A) : pour tenir compte de la variabilité inter-espèces, un ajustement allométrique a été réalisé et a permis de calculer une concentration équivalente humaine, à l'aide de l'équation précédemment citée. Pour tenir compte de la variabilité toxicodynamique et d'incertitudes résiduelles, un facteur d'incertitude supplémentaire a été fixé à 2,5 selon les recommandations de l'IPCS (IPCS, 2005) et sur la base des pratiques de l'Anses.

$$\text{UF}_{A\text{-TD}} = 2,5$$

- Variabilité interindividuelle (UF_H) : le facteur 10 est appliqué par défaut pour tenir compte de la variabilité au sein de l'espèce humaine et de l'existence de populations sensibles, en particulier les personnes déficientes en G6PD.

$$\text{UF}_H = 10$$

- Utilisation d'une LOAEC : la concentration critique retenue est une LOAEC, c'est-à-dire une concentration associée à un pourcentage d'effet. Cette concentration n'assure donc pas l'absence de survenue des effets toxiques du naphtalène au même titre qu'une NOAEC. De plus, la LOAEC retenue d'après l'étude du NTP (2000) correspond à la plus faible concentration testée dont on sait qu'elle est supérieure aux doses maximales tolérées (MTD). De plus, une proportion très élevée d'animaux a développé des lésions au niveau de l'épithélium olfactif et respiratoire dès cette première concentration. Pour ces raisons, un facteur d'incertitude supplémentaire de 10 est appliqué.

$$\text{UF}_L = 10$$

4.5 Conclusion

Effet critique	Concentration critique	UF	VTR
Lésions de l'épithélium respiratoire et olfactif chez les rats F344 NTP, 2000	LOAEC = 52 mg.m ⁻³	250	VTR = 37 µg.m ⁻³
	<u>Ajustement allométrique</u> LOAEC _{HEC} = 52 mg.m ⁻³	UF _A = 2,5 UF _H = 10	Niveau de confiance MOYEN
<u>Ajustement temporel</u> LOAEC _{HEC ADJ} = 9,29 mg.m ⁻³	UF _L = 10		

Niveau de confiance : MOYEN

- Choix de l'effet critique : niveau de confiance élevé (étude du NTP (2000) de bonne qualité scientifique ; effets cohérents avec les résultats d'autres études toxicologiques,
- Qualité de l'étude clé : niveau de confiance moyen (choix des concentrations d'essai discutable car supérieures aux MTD, pas d'étude préalable de toxicité chronique, proportion élevée d'animaux ayant développé des lésions dès la première concentration testée, impossibilité de définir une NOAEC),
- Construction de la VTR : niveau de confiance moyen (pas de modélisation d'une BMC, application d'un facteur d'incertitude global élevé).

5 Elaboration d'une VTR sans seuil pour des effets cancérogènes par inhalation

5.1 Mode d'action cancérogène

Après inhalation, le naphtalène est distribué jusqu'au lieu de métabolisation où il est transformé en métabolites réactifs génotoxiques. La métabolisation du naphtalène varie en fonction des localisations anatomiques et des espèces mais les isoenzymes concernées sont majoritairement présentes au niveau de l'épithélium olfactif, et prépondérantes chez la souris.

Les effets génotoxiques du naphtalène impliqués dans l'apparition de tumeurs de l'épithélium olfactif passeraient par la production de métabolites réactifs et mutagènes. Bien que le naphtalène n'induisse pas de mutations chez les bactéries et sur cellules humaines, la formation d'adduits et un potentiel clastogène (micronoyaux, aberrations chromosomiques et échanges de chromatides sœurs) ont été montrés *in vitro*. Certaines études sur le stress oxydatif (Bagchi *et al.*, 1998, 2000, 2001 et 2002) concluraient à un mode d'action cytotoxique à l'origine de la cancérogénicité du naphtalène. Pour autant, il n'est pas possible d'écarter l'hypothèse d'un potentiel génotoxique du naphtalène et les prises de position scientifiques divergent à ce sujet (Rhombert *et al.*, 2010 ; OMS, 2010 ; Ineris, 2011 ; NTP, 2011 ; Dodd *et al.*, 2012 ; Health Council of the Netherlands, 2012).

En conformité avec la méthode de construction de VTR cancérogènes (Afsset, 2010), l'hypothèse retenue est celle d'un mode d'action cancérogène sans seuil de dose.

5.2 Choix de l'étude clé

Il n'existe pas, dans la littérature scientifique, d'étude épidémiologique permettant l'élaboration d'une VTR cancérogène par inhalation pour le naphtalène.

Parmi les études animales, deux études de cancérogenèse par inhalation ont été conduites chez le rongeur (rat et souris) (NTP, 1992 et 2000). Bien qu'aucune étude de toxicité préalable à l'étude de 1992 n'ait été réalisée, ce qui aurait permis la détermination de concentrations d'essais plus pertinentes (des phénomènes inflammatoires et cytotoxiques sont décrits dès la plus faible concentration testée), ces études sont de bonne qualité (valide sans restriction selon la cotation de Klimisch) et sont retenues comme études clés.

5.3 Choix de l'effet critique

Dans les deux études du NTP, les effets décrits sont des adénomes et des carcinomes alvéolaires et bronchiolaires chez les souris, des adénomes de l'épithélium nasal et des neuroblastomes de l'épithélium olfactif chez les rats. Ces différences de sites anatomiques tumoraux chez la souris et chez le rat s'expliquent par la variabilité inter-espèce métabolique. Chez le rat, les épithéliums olfactif et respiratoire de la cavité nasale constituent les cibles des effets toxiques et cancérogènes du naphtalène qui 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.

En l'état actuel des connaissances, il n'est pas possible d'affirmer que les effets observés chez la souris (adénomes ou carcinomes alvéolaires ou bronchiolaires) sont plus représentatifs des effets possibles chez l'homme que ceux rapportés chez le rat (adénomes de l'épithélium respiratoire et neuroblastomes de l'épithélium olfactif). Les observations chez la souris ont d'ailleurs fait l'objet de critiques quant à leur pertinence et leur causalité avec l'exposition au naphtalène (US EPA, 1998 ; OEHHA, 2000). De plus, il n'apparaît pas pertinent de transposer les effets observés chez la souris

au niveau des cellules de Clara, en raison d'une plus grande sensibilité de cette espèce, et d'un pouvoir métabolique de ces cellules plus élevé que chez le rat, le primate et l'homme (OMS, 2010).

Les adénomes de l'épithélium respiratoire chez le rat mâle sont des tumeurs bénignes. En l'état actuel des connaissances, il n'est pas possible de définir si ces adénomes ont un potentiel de transformation en tumeurs malignes. Considérant le caractère bénin de ces tumeurs et conformément à la méthode de construction des VTR cancérogènes (Afsset, 2010), les adénomes de l'épithélium respiratoires observés chez le rat mâle ne sont pas retenus comme effet critique.

Les neuroblastomes sont des tumeurs de neuroblastes ou cellules proches, dérivées des cellules de la crête neurale. Chez l'Homme, ces tumeurs solides sont rares et majoritairement observées chez l'enfant (8-10% des cancers pédiatriques et 1 cas pour 70 000 cas de tumeurs solides chez l'enfant de moins de 15 ans (Janoueix-Lerosey *et al.*, 2010)). Elles sont alors le plus souvent associées à des syndromes malformatifs tels que le syndrome de Beckwith Wiedemann (anomalies 11p15), les syndromes de Noonan, Costello, cardiofaciocutané et LEOPARD (anomalies voies ras), à de rares cas familiaux avec mutations ALK et PHOX2B ainsi qu'à des polymorphismes à risques: FLJ22536, BARD1, NBPF23, LMO1 (Trochet, 2004 ; Gicquel, 2005 ; Deyell, 2011 ; Kratz, 2011). Dans l'étude du NTP (2000), les neuroblastomes sont observés chez l'animal adulte. La transposition de cette observation à une situation similaire chez l'Homme (survenue de neuroblastomes à l'âge adulte) est donc difficile à établir. Toutefois, considérant le métabolisme impliquant des isoenzymes du CYP450 retrouvées chez le rongeur et chez l'homme, et considérant la gravité et le faible pronostic de survie lié à ce type de tumeurs, le potentiel cancérogène du naphtalène est donc considéré comme transposable à l'homme (OMS, 2010).

L'effet critique retenu est l'augmentation de l'incidence des neuroblastomes de l'épithélium olfactif chez le rat femelle.

5.4 Choix de la concentration critique

Les résultats fournis par l'étude du NTP (1992) chez la souris sont insuffisants pour l'élaboration d'une Benchmark concentration (BMC) (seules deux concentrations ont été testées en dehors des témoins). Ce sont donc les résultats de l'étude la plus récente (NTP, 2000) réalisée chez le rat qui sont retenus pour le calcul de la benchmark concentration.

Les données du tableau ci-dessous ont été modélisées avec le logiciel Proast 18.2 du RIVM afin de déterminer une BMC. Une relation dose-réponse significative chez le rat femelle par rapport au rat male, entre l'augmentation de l'incidence des neuroblastomes et les concentrations d'exposition au naphtalène, a été confirmée par un test de tendance.

Tableau VI : Incidence des neuroblastomes de l'épithélium olfactif chez le rat

Lésions	Sexe	0 mg.m ⁻³	52 mg.m ⁻³	157 mg.m ⁻³	314 mg.m ⁻³
Neuroblastomes de l'épithélium olfactif	M	0/49 (0%)	0/49 (0%)	4/48 (0%)	3/48 (6%)
	F	0/49 (0%)	2/49 (4%)	3/49 (6%)	12/48 (24%)

L'objectif de la démarche est d'estimer la concentration correspondant à un niveau de réponse défini ou à un pourcentage défini de réponse supplémentaire par rapport au témoin. Ce niveau ou ce pourcentage est appelé BMR (Benchmark response level). C'est majoritairement la BMCL, autrement dit la limite inférieure de l'intervalle de confiance de la BMC, qui est considérée comme concentration critique pour l'élaboration de la VTR.

Le modèle retenu est celui qui s'ajuste le mieux aux données expérimentales par la méthode du maximum de vraisemblance (Log Likelihood). Le modèle log-logist est retenu pour l'estimation de la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 90%⁷ d'une concentration correspondant à une augmentation de 10% de la réponse par rapport au groupe non exposé (le seuil de 10% est généralement retenu dans les études de cancérogenèse⁸). Ce modèle est celui dont le maximum de vraisemblance se rapproche le plus du modèle « full ». Les $BMC_{10\%}$ et $BMC_{10\%L_{90\%}}$ ont été calculées (Tableau VII).

Tableau VII : Résultats de calcul de BMC et BMCL à partir du logiciel Proast (RIVM)

response					
model	npar	loglik	acc	BMC	BMCL
null	1	-57.62	--	NA	NA
full	4	-46.57	--	NA	NA
one-stage	2	-47.47	yes	141	97
two-stage	3	-47.13	no	162	NA
log-logist	3	-47.33	yes	152	94.8
Weibull	3	-47.27	yes	155	99.6
log-prob	3	-47.52	yes	144	83
gamma	3	-47.3	yes	153	99.3
E2:	2	-47.47	yes	205	NA
H2:	2	-47.44	yes	163	NA
BMR: 0.1					
constraint: yes					

Sur la base de ces résultats, il a été proposé de retenir la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 90% de la BMC, construite :

- pour l'effet critique retenu : neuroblastomes de l'épithélium olfactif chez le rat femelle,
- pour un niveau d'effet correspondant à 10% du niveau d'effet observé dans le groupe témoin,
- calculée à partir du modèle Weibull selon le logiciel PROAST du RIVM.

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

5.4.1 Ajustement allométrique

L'objectif est de réduire la valeur de l'incertitude sur la variabilité inter-espèce afin de déterminer une concentration équivalente humaine (HEC). Comme indiqué dans le chapitre 4.3.1, le naphtalène est considéré comme un gaz de catégorie 3, c'est-à-dire dont les effets toxiques observés sont liés à une toxicité systémique (d'après la méthode de l'US EPA, 1994).

D'après les recommandations de l'US EPA, concernant l'utilisation de la dosimétrie par défaut pour un gaz de catégorie 3, la formule suivante peut être utilisée :

$$BMC_{10\%L_{90\%} \text{ HEC}} = BMC_{10\%L_{90\%} \text{ rat}} \times (Hb/g)_{\text{rat}} / (Hb/g)_{\text{Homme}}$$

Avec (Hb/g) : coefficient de partition sang/air du naphtalène

⁷ La limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% (« one-sided » ou un coté), utilisée par l'US EPA, est équivalente à la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 90% (« two-sided » ou deux cotés) utilisée par le RIVM.

⁸ Il est intéressant de noter que la pente de la courbe est la même quelle que soit la valeur de l'excès de risque 10, 5 ou 1%.

Les coefficients de partition sang/air du naphtalène pour l'Homme et le rat n'étant pas connus, l'US EPA propose de retenir la valeur de 1.

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

5.4.2 Ajustement temporel

Les animaux ont été exposés 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant deux ans. Pour tenir compte de la discontinuité de l'exposition, un ajustement temporel a été effectué :

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

5.5 Extrapolation aux faibles concentrations

La VTR cancérigène du naphtalène correspond à l'excès de risque unitaire (ERU) obtenu après extrapolation linéaire à partir du POD déterminé précédemment, soit :

$$ERU = (0,1 / BMC_{10\%} L_{90\% HEC aj}) = (0,1 / 17,8) = 0,0056 \text{ (mg.m}^{-3}\text{)}^{-1} = 5,6.10^{-3} \text{ (mg.m}^{-3}\text{)}^{-1}$$

5.6 Conclusion

Effet critique	Concentration critique	VTR
Neuroblastomes de l'épithélium olfactif chez les rats F344 femelles NTP, 2000	$BMC_{10\%} L_{90\%} = 99,6 \text{ mg.m}^{-3}$	Après extrapolation linéaire à l'origine :
	<u>Ajustement allométrique</u> $BMC_{10\%} L_{90\% HEC} = 99,6 \text{ mg.m}^{-3}$	$ERU = 5,6.10^{-3} \text{ (mg.m}^{-3}\text{)}^{-1}$ 0,18 $\mu\text{g.m}^{-3}$ pour un risque de 10^{-6} 1,8 $\mu\text{g.m}^{-3}$ pour un risque de 10^{-5} 18 $\mu\text{g.m}^{-3}$ pour un risque de 10^{-4}
	<u>Ajustement temporel</u> $BMC_{10\%} L_{90\% HEC ADJ} = 17,8 \text{ mg.m}^{-3}$	Niveau de confiance MOYEN

Niveau de confiance : MOYEN

- Choix de l'effet critique : niveau de confiance faible (tumeurs malignes survenant chez des animaux âgés non transposables à une situation chez l'Homme, tumeurs rares et retrouvées chez de jeunes enfants porteurs de mutations),
- Qualité de l'étude clé : niveau de confiance moyen (relation dose-réponse peu robuste),
- Construction de la VTR : niveau de confiance élevé.

6 Conclusions

Deux VTR par inhalation sont proposées pour le naphtalène :

- **Une VTR chronique à seuil**, fondée sur des effets inflammatoires au niveau des épithéliums respiratoire et olfactif chez le rat, avec un niveau de confiance moyen :

Effet critique	Concentration critique	UF	VTR
Lésions de l'épithélium respiratoire et olfactif chez les rats F344 NTP, 2000	LOAEC = 52 mg.m ⁻³	250	VTR = 37 µg.m⁻³
	<u>Ajustement allométrique</u> LOAEC _{HEC} = 52 mg.m ⁻³	UF _A = 2,5 UF _H = 10	Niveau de confiance MOYEN
<u>Ajustement temporel</u> LOAEC _{HEC ADJ} = 9,29 mg.m ⁻³	UF _L = 10		

- **Une VTR cancérogène sans seuil**, fondée sur la survenue de neuroblastomes de l'épithélium olfactif chez le rat femelle, avec un niveau de confiance moyen :

Effet critique	Concentration critique	VTR
Neuroblastomes de l'épithélium olfactif chez les rats F344 femelles NTP, 2000	BMC _{10%} L _{90%} = 99,6 mg.m ⁻³	Après extrapolation linéaire à l'origine : ERU = 5,6.10⁻³ (mg.m⁻³)⁻¹
	<u>Ajustement allométrique</u> BMC _{10%} L _{90%} HEC = 99,6 mg.m ⁻³	0,18 µg.m ⁻³ pour un risque de 10 ⁻⁶ 1,8 µg.m ⁻³ pour un risque de 10 ⁻⁵ 18 µg.m ⁻³ pour un risque de 10 ⁻⁴
	<u>Ajustement temporel</u> BMC _{10%} L _{90%} HEC ADJ = 17,8 mg.m ⁻³	Niveau de confiance MOYEN

Date de validation du rapport d'expertise collective

- par le comité d'experts spécialisé : le 18 mai 2013.

Signature : Maisons-Alfort, le _____,

Au nom des experts du CES
« Évaluation des risques liés aux substances chimiques »,

M Guerbet

Le président du CES

7 Bibliographie

- Abdo K.M., Eustis S.L., Mc Donald M., Jokinen, M.P., Adkins, B., and J.K. Haseman, 1992. Naphthalene: a respiratory tract toxicant and carcinogen for mice. *Inhal Toxicol*, 4: 393-409.
- Abdo, K.M., Grumbein, S., Chou, B.J. and Herbert, R., 2001. Toxicity and carcinogenicity study in F344 rats following 2 years of whole-body exposure to naphthalene vapors. *Inhal Toxicol*, 13: 931-950.
- Adkins, B.J., Van Stee, E.W., Simmons, J.E. and Eustis, S.L., 1986. Oncogenic response of strain A/J mice to inhaled chemicals. *J Toxicol Environ Health*, 17: 311-322.
- Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset). 2009. Proposition de valeur guide de qualité d'air intérieur pour le naphtalène. Août 2009.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). 2005. Toxicological profile for naphthalene, 1-methylnaphthalene and 2-methylnaphthalene.
- Afsset. 2010. Méthode de construction de valeurs toxicologiques de référence (VTR) pour les substances chimiques cancérigènes. Mars 2010.
- Ajao, O.G., Adenuga, M.O. and Lapido, J.K., 1988. Colorectal carcinoma in patients under the age of 30 years: a review of 11 cases. *J R Coll Surg Edinb*, 33: 277-279.
- Anziulewicz, J., Dick, H. and Chiaruli, E., 1959. Transplacental naphthalene poisoning. *Am J Obstet Gynecol*, 78: 519-521
- Athanasiou, M., Tsantali, C. and Trachana, M., 1997. Hemolytic anemia in a female newborn infant whose mother inhaled naphthalene before delivery. *J Pediatr*, 130: 680-681.
- ATSDR, 2005. Toxicological Profile for Naphthalene, 1-Methylnaphthalene, and 2-Methylnaphthalene. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA: U.S department of Health and Human Services, Public Health Services.
- Bagchi, D., Bagchi, M., Balmoori, J., Vuchetich, P.J. and Stohs, S.J., 1998. Induction of oxidative stress and DNA damage by chronic administration of naphthalene to rats. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*, 101: 249-257.
- Bagchi, D., Balmoori, J., Bagchi, M., Ye, X., Williams, C.B., and Stohs, S.J., 2000. Role of p53 tumor suppressor gene in the toxicity of TCDD, endrin, naphthalene, and chromium (VI) in liver and brain tissues of mice. *Free Radic Biol Med*, 28: 895-90
- Bagchi, M., Balmoori, J., Ye, X., Bagchi, D., Ray, S. D., and Stohs, S. J., 2001. Protective effect of melatonin on naphthalene-induced oxidative stress and DNA damage in cultured macrophage J774A.1 cells. *Mol Cell Biochem*, 221, 49-55.
- Bagchi, D., Balmoori, J., Bagchi, M., Ye, X., Williams, C.B., and Stohs, S.J., 2002. Comparative effect of TCDD, endrin, naphthalene and chromium (VI) on oxidative stress and tissue damage on the liver and brain tissues of mice. *Toxicology*, 175: 73-82.
- Barfknecht, T.R., Naismith, R.W. and Matthews, R.J., 1985. Rat hepatocyte primary culture/DNA repair test.
- Battelle's Columbus Laboratories, 1980. Unpublished subchronic toxicity study: Naphthalene (C52904), Fisher 344 rats. Prepared by Battelle Laboratory under NTP Subcontract N° 76-34-106002. Available from the Center for Environmental Research Information, (202)566-1676.

- Bos, R.P., Theuws, J.L.G., Jongeelen, F.J. and Henderson, P.T., 1988. Mutagenicity of bi-, tri- and tetra-cyclic aromatic hydrocarbons in the "taped-plate assay" and in the conventional Salmonella mutagenicity assay. *Mutat Res*, 204: 203-206.
- Brusik, D., 2008. Critical assessment of the genetic toxicity of naphthalene. *Regul Toxicol Pharmacol*, 51: S37-S42.
- Buckpitt, A., Boland, B., Isbell, M., Morin, D., Shultz, M., Baldwin, R., Chan, K., Karlsson, A., Lin, C., Taff, A., West, J., Fanucchi, M., Van Winkle, L., Plopper, C., 2002. Naphthalene-induced respiratory tract toxicity: metabolic mechanisms of toxicity. *Drug Metab Rev*, 34(4): 791-820.
- Buckpitt, A., Chang, A.M., Weir, A., Van Winkle, L., Duan, X., Philpot, R., and Plopper, C., 1995. Relationship of cytochrome P450 activity to Clara cell cytotoxicity. IV. Metabolism of naphthalene and naphthalene oxide in microdissected airways from mice, rats, and hamsters. *Mol Pharmacol*, 47(1): 74-81.
- Centre international de recherche sur le cancer (CIRC). 2002. Some Traditional Herbal Medicines, Some Mycotoxins, Naphthalene and Styrene. IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risks of chemical to humans, 82. International Agency for research on Cancer, World Health Organization, Lyon, 367-435 pp.
- Chang, A., Buckpitt, A., Plopper, C., Alworth, W., 1996. Suicide inhibition of CYP2F2, the enzyme responsible for naphthalene metabolism to a Clara cell toxicant. *The Toxicologist* 30, 376A.
- Cock, T.C., 1957. Acute haemolytic anemia in the neonatal period. *Am J Dis Child*, 94: 77-79.
- Connor, T.H., Hanna, J.C., Monteith, D.K. and Matney, T.S., 1985. Genotoxicity of organic chemicals frequently found in the air of mobile homes. *Toxicol Lett*, 25: 33-40.
- Dawson, J., Thayer, W. and Desforges, J., 1958. Acute haemolytic anemia in the newborn infant due to naphthalene poisoning: Report of 2 cases, with investigations into the mechanism of the disease. *Blood*, 13: 1113-1125.
- Dean, B.S., Lopez, G. and Krenzelok, E.P., 1992. Environmentally-induced methemoglobinemia in an infant. *J Toxicol Clin Toxicol*, 30(1): 127-33.
- Delgado-Rodriguez, A., Ortiz-Martelo, R., Graf, U., Villalobos-Pietrini, R. and Gomez-Arroyo, S., 1995. Genotoxic activity of environmentally important polycyclic aromatic hydrocarbons and their nitro derivatives in the wing spot test of *Drosophila melanogaster*. *Mutat Res*, 341: 235-247.
- Deyell RJ, Attiyeh EF. 2011. Advances in the understanding of constitutional and somatic genomic alterations in neuroblastoma. *Cancer Genetics* 204 (2011) 113-121.
- Dodd DE, Wong BA, Gross EA, Miller RA. 2012. Nasal epithelial lesions in F344 rats following a 90-day inhalation exposure to naphthalene. *Inhalation Toxicology*, 2012; 24(1): 70–79.
- European Union (EU). 2003. European Union Risk assessment report: naphthalene, European Union. First priority list, vol 33. <http://ecb.jrc.it>
- Florin, I., Rutberg, L., Curvall, M. and Enzell, C.R., 1980. Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames test. *Toxicology*, 18: 219-232.
- Flowers-Geary, L., Blecizinki, W., Harvey, R.G. and Penning, T.M., 1996. Cytotoxicity and mutagenicity of polycyclic aromatic hydrocarbon ortho-quinones produced by dihydrodiol dehydrogenase. *Chem Biol Interact*, 99: 55-72.
- Freeman AE, Weisburger EK, Weisburger JH, Wolford RG, Maryak JM, and Huebner R.J., 1973. Transformation of cell cultures as an indication of the carcinogenic potential of chemicals. *J Natl Cancer Inst*, 51: 799-808.
- Gaines, T.B., 1969. Acute toxicity of pesticides. *Toxicol Appl Pharmacol*, 14(3): 515-34.

- Gerarde, H.W., 1962. The aromatic hydrocarbons. Industrial Hygiene and Toxicology, 2 Toxicology. John Wiley and Sons, New York, 1237-1239 pp.
- Ghetti, G. and Mariani, L., 1956. Eye changes due to naphthalene. *Med Lav*, 47: 533-538.
- Gicquel C., Rossignol S., Le Bouc Y. 2005. Beckwith-Wiedemann Syndrome. Orphanet encyclopedia. Mars 2005. <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-BWS05.pdf>
- Gidron, E. and Leurer, J., 1956. Naphthalene poisoning. *Lancet*, February 4: 228-230.
- Godek, E.G., Naismith, R.W. and Matthews, R.J., 1985. Ames salmonella/microsome plate test. OTS0513637, Pharmakon Research International Inc. Submitted to TEXACO Inc. Beacon, NY submitted to US EPA by TEXACO, Inc. Office of Toxic Substances Microfiche
- Gollahon L.S., Lyer P., Martin L.E. et Irvin T.R., 1990. Chromosomal damage to preimplantation embryos in vitro by naphthalene. *Toxicologist*, 10: 274.
- Gupta R., Singhal P.C., Muthusethupathy M.A., Malik A.K. et Chugh, K.S., 1979. Cerebral oedema and renal failure following naphthalene poisoning. *J Assoc Physicians India*, 27(4): 347-8.
- Hanssler H., 1964. Lebensbedrohliche Naphtainvergiftung bei einem saueling durch vaporindampfe. *Dutsch Med Wochenschr*, 89: 1794-1797.
- Harper B.L., Ramanujam, V.M.S., Grad-El-Karic, M.M. and Lagator, M.S., 1984. The influence of simple aromatic on benzene clastogenicity. *Mutat Res*, 128: 105-114.
- Health Council of the Netherlands. 2012. Naphthalene. Evaluation of the carcinogenicity and genotoxicity. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2012; publication no. 2012/30. ISBN 978-90-5549-927-4
- Ho C.H., Clark B.R., Guerin M.R., Barkenbus B.D., Rao T.K. et Epler J.L., 1981. Analytical and biological analyses of test materials from the synthetic fuel technologies. IV. Studies of chemical structure-mutagenic activity relationships of aromatic nitrogen compounds relevant to synfuels. *Mutat Res*, 85: 335-345.
- Ijiri I., Shimosato K., Ohmae M. et Tomita M., 1987. A case report of death from naphthalene poisoning. *Nippon Hoigaku Zasshi*, 41(1): 52-5.
- Institut national de l'environnement industriel et des risques (INERIS). 2005. Naphtalène. Fiche de données toxicologiques et environnementales de substances chimiques.
- Institut national de l'environnement industriel et des risques (INERIS). 2011. Naphtalène. Fiche de données toxicologiques et environnementales de substances chimiques.
- Irle, 1964. Akute hemolytische anemie durch Naphtalin-inhalation bei zwei fruehgeborenen und einem neugeborenen. *Dutsch Med Wochenschr*, 89: 1798-1800.
- Janoueix-Lerosey I, Schleiermacher G, Delattre O. 2010. Molecular pathogenesis of peripheral neuroblastic tumors. *Oncogene*. 29(2010)1566-1579.
- Journal Officiel de la Commission Européenne (JOCE). 2004. Directive 2004/73/EC, 29th time Council directive 67/548EEC. Official Journal of the European Communities.
- Kaden D.A., Hites R.A. et Thilly, W.G., 1979. Mutagenicity of soot and associated polycyclic aromatic hydrocarbons to *Salmonella typhimurium*. *Cancer Res*, 39: 4152-4159.
- Kitchin, K.T., Brown, J.L. et Kulkarni, A.P., 1992. Predictive assay for rodent carcinogenicity using in vivo biochemical parameters: operational characteristics and complementarity. *Mutat Res*, 266: 253-272.
- Knake, E., 1956. Weak carcinogenic activity of naphthalene and benzene. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol*, 329: 141-176.

- Kratz CP, Rapisuwon S, Reed H, Hasle H, Rosenberg PS. 2011. Cancer in Noonan, Costello, Cardiofaciocutaneous and LEOPARD Syndromes. *American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics)* 157(2011):83–89.
- Kulka, U., Schmid, E., Huber, R. et Bauchinger M., 1988. Analysis of cytogenetic effect in human lymphocytes induced by metabolically activated 1- and 2-methylnaphtalene. *Mutat Res*, 208: 155-158.
- Kurtz, J.M., 1987. Naphthalene poisoning: critical care nursing techniques. *Dimens Crit Care Nurs*, 6(5): 264-70.
- LaVoie, E.J., Dolan, S., Little, P., Wang, C.X., Sugie S. et Rivenson, A., 1988. Carcinogenicity of quinolone, 4- and 8-methylquinoline and benzoquinolines in newborn mice and rats. *Food Chem Toxicol*, 26: 625-629.
- Lin PH, Chen DR, Wang TW, Lin CH et Chuang MC (2009). Investigation of cumulative tissue doses of naphthoquinone in human serum using protein adducts as biomarkers of exposure. *Chem. Biol. Interact.*, 14: 107-114
- Linick, M., 1983. Illness associated with exposure to naphthalene in mothballs. Indiana, *MMWR*: 32:34-35.
- Long, P.H., Herbert, R.A., Peckham, P.C, Grumbein, S.L., Shackelford, C.C. et Abdo, K., 2003. Morphology of nasal lesions in F344/N rats following chronic inhalation exposure to naphthalene vapors. *Toxicol Pathol*, 31(6): 655-664.
- Lu, R., Wu, R.P., Turco, A.M., Winer, A.M., Atkinson, R., Arey, J., Paulson, F.V., Lurman, F.V., Miguel, A.H. et Eiguren-Fernandez, A., 2005. Naphtalene, distributions and human exposure in Southern California. *Atmos. Environ.* 39: 489-507.
- Mamber, S.W., Bryson, V. et Katz, S.E., 1983. The Escherichia coli WP2/WP100rec assay for detection of potential chemical carcinogens. *Mutat Res*, 119: 135-144.
- Mamber, S.W., Bryson, V. et Katz, S.E., 1984. Evaluation of the Escherichia coli K12 inductest for detection of potential chemical carcinogens. *Mutat Res*, 130: 141-151.
- Mc Cann, J., Choi, E., Yamasaki, E. et Ames, B.N., 1975. Detection of carcinogens as mutagens in the Salmonella/microsome test: Ames of 300 chemicals. *Proc Nat Acad Sci*, 72: 5135-5139.
- Melzer-Lange, M. et Walsh-Kelly, C., 1989. Naphthalene-induced hemolysis in a black female toddler deficient in glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Pediatr Emerg Care*, 5(1): 24-6.
- Mersch-Sundermann, V., Mochayed, S., Kevekordes, S., Kern, S. et Wintermann, F., 1993. The genotoxicity of unsubstituted and nitrated polycyclic aromatic hydrocarbons. *Anticancer Res*, 13: 2037-2044.
- Mortelmans, K., Haworth, S., Lawlor, T., Speck, W., Tainer, B. et Zeiger, E., 1986. Salmonella mutagenicity tests: II. Results from testing of 270 chemicals. *Environ Mutagen*, 8 (suppl 7): 1-119.
- Murano, H., Kojima, M. et Sasaki, K., 1993. Differences in naphthalene cataract formation between albino and pigmented rat eyes. *Ophthalmic Res*, 25: 16-22.
- Narbonne, J.F., Cassand, P., Alzieu, P., Grolier, P., Mrlina, G., et Calmon. J.P., 1987. Structure activity relationships of the n-methylcarbamate series in Salmonella typhimurium. *Mutat Res*, 191: 21-27.
- National Toxicology Program (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. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institute of Health, Research Triangle Park. NTP, 1992. Toxicology and carcinogenesis studies of naphthalene (CAS

- No. 91-20-3) (inhalation studies). TER-91021, National Toxicology Program. Technical report series No410, Research Triangle Park.
- NTP (2000). Toxicology and carcinogenesis studies of naphtalene (CAS N°91-20-3) in F344/N rats (inhalation studies). NTP technical report N° 500; NIH Publ. N°01-4434, 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. 2011. Report on Carcinogens (Roc). Twelfth Edition. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service National Toxicology Program.
- Navarro, H.A., Price, C.J., Marr, M.C., Myers, C.B., Heindel, J.J. et Schwetz, B.A., 1991. Final report on the developmental toxicity of naphtalene (CAS N°. 91-20-3) in Sprague-Dawley Rats. NTP TER-91006, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park.
- Navarro, H., Price, C.J., Marr, M.C., Myers, C.B., Heindel, J.J., et Schwetz, B.A., 1992. Final report on the developmental toxicity of naphtalene (CAS N°. 91-20-3) in New Zealand White Rabbits. NTP TER-91021, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park.
- Nhamburo. P. T., Kimura, S., McBride, O. W, Kozak, C. A., Gelboin, H.V. et Gonzalez, F. J., 1990. The human CYP2F gene subfamily: identification of a cDNA encoding a new cytochrome P450, cDNA-directed expression and chromosome mapping. *Biochemistry*, 29: 5491-5499.
- North, D.W., Abdo, K.M., Benson, J.M., Dahl, A.R., Morris, J.B., Renne, R. et Witsch, H., 2008. A review of whole animal bioassays of the carcinogenic potential of naphtalene. *Regul Toxicol Pharmacol*, 51: S6-S14.
- Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA). 2003. REL naphtalene. Office of Environmental Health Hazard Assessment. http://www.oehha.ca.gov/air/chronic_rels/index.html.
- OEHHA, 2005. ERU_i and ERU_o. Office of Environmental Health Hazard Assessment. <http://www.oehha.ca.gov>
- Organisation mondiale de la santé (OMS). 2010. WHO guidelines for indoor air quality. Selected pollutants. 4. Naphthalene (pp 157-200).
- Papciak, R. et Mallory, V., 1990. Acute toxicological evaluation of naphtalene. *J Am Coll Toxicol (Part B)*: 17-19.
- Plasterer, M.R., Bradshaw W.S., Carter M.W., Schuler R.L. et 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.
- Phimister, A.J., Lee, M.G., Morin, D., Buckpitt, A.R., Plopper, C.G., 2004. Glutathione depletion is a major determinant of inhaled naphthalene respiratory toxicity and naphthalene metabolism in mice. *Toxicol. Sci.* 82, 268–278.
- PRI, 1986. Developmental toxicity study in rabbits: Naphtalene, Pharmakon Research International, Inc. PH 329-TX-001 85, Waverly (PA).
- Probst, G.S., McMahon, R.E., Hill, L.E., Thompson, C.Z., Epp, J.K. et Neal, S.B., 1981. Chemically induced unscheduled DNA synthesis in primary rat hepatocyte cultures: a comparison with bacterial mutagenicity tests using 218 compounds. *Environ Mutagen*, 3: 11-32.
- Purchase, I.F.H., Longstaff, E., Ashby, J., Styles, J.A., Anderson, D. P, Lefèvre, H.A., et Westwood, F.R., 1978. An evaluation of 6-short-term tests for detecting organic chemical carcinogens. *Br J Cancer*, 37: 873-959.
- Rhomberg LR, Bailey LA, Goodman JE. 2010. Hypothesis-based weight of evidence: A tool for evaluating and communicating uncertainties and inconsistencies in the large body of evidence in

- proposing a carcinogenic mode of action—naphthalene as an example. *Critical Reviews in Toxicology*, 2010; 40(8): 671–696.
- Ritter, J. K., Owe, I. S., Neghisi, M., Nagata, K., Sheen, Y.Y., Gillette J.R. et Sasame, H.A., 1991. Mouse pulmonary cytochrome p-450 naphthalene hydroxylase: cDNA cloning, sequence and expression in *Saccharomyces cerevisiae*. *Biochemistry*, 30: 11430-11437.
- Rossa V. et Pau, H., 1988. Is the experimental naphthalene cataract a model for human senile cataract? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1226:291-293.
- RTC, 1999. Naphthalene Unscheduled DNA synthesis (UDS) after in vivo treatment (Autoradiographic method). Report N° 7225-M-03399, Research Toxicology Center (RTC).
- Rundell, J.O., Guntakatta, M. et Matthews, E.J., 1983. Criterion development for the application of BALB/c-3T3 cells to routine testing for chemical carcinogenic potential. *Environ Sci Res*, 27: 309-324.
- Saeed, M.S., Higginbotham, E.R., Rogan, E.G. et Cavalieri, E.L., 2007. Formation of depurinating N3adenine and N7guanine adducts after reaction of 1,2-naphthoquinone or enzyme-activated 1,2-dihydroxynaphthalene with DNA. Implication for the mechanism of tumor initiation by naphthalene, *Chem Biol Interact*, 165: 175-188.
- Saeed M, Higginbotham S, Gaikwad N, Chakravarti D, Rogan E, Cavalieri E. 2009. Depurinating naphthalene-DNA adducts in mouse skin related to cancer irritation. *Free Radical Biology and Medicine*, 47(2009)1075-1081.
- Sakai, M., Yoshida, D. et Mizusaki, S., 1985. Mutagenicity of polycyclic aromatic hydrocarbons and quinones on *Salmonella typhimurium* TA97. *Mutat Res*, 156: 61-67.
- Sasaki, J.C., Arey, J., Eastmond, D.A., Parks, K.K. et Grosovsky, A.J., 1997. Genotoxicity induced in human lymphoblasts by atmospheric reaction products of naphthalene and phenanthrene. *Mutat Res*, 393: 23-35.
- Schafer, W.B., 1951. Acute haemolytic anemia related to naphthalene: Report of a case in a newborn infant. *Pediatrics*, 7: 172-174.
- Schmähl, D., 1955. Testing of naphthalene and anthracene for carcinogenic effects in rats. *Z. Krebsforsch*, 60: 697-710.
- Seixas, G.M., Andon, B.M., Hollingsthead, P.G. et Thilly, W.G., 1982. The aza-arenes as mutagens for *Salmonella typhimurium*. *Mutat Res*, 102: 201-212.
- Shopp, G.M., White, K.L., Holsapple, M.P., Barnes, D.W., Duke, S.S., Anderson, A.C., Condie, W., Hayes, J.R., et Borzelleca, J.F., 1984. Naphthalene toxicity in CD-1 mice: General toxicology and immunotoxicology. *Fund Appl Toxicol*, 1984(4): 406-419.
- Shultz, M.A., Choudray, P.V. et Buckpitt, A.R., 1999. Role of murine cytochrome P-450 2F2 in metabolic activation of naphthalene and metabolism of other xenobiotics. *J Pharmacol Exp Thera*, 290(1): 281-288.
- Sina, J.F., Bean, C.L., Dysart, G.R., Taylor, V.I. et Bradley, M.O., 1983. Evaluation of the alkaline elution/rat hepatocyte assay as a predictor of carcinogenic potential. *Mutat Res*, 113: 357-391.
- Sorg, R.M., Naismith, R.W. et Matthews, R.J., 1985. Micronucleus test (MNT). OTS0513639, Pharmakon Research International Inc. Submitted to TEXACO Inc. Beacon, NY submitted to US EPA by TEXACO, Inc. Office of Toxic Substances Microfiche.
- Stankowski, L.F., Doolittle D.J. et Maas, L., 1987. Ames/Salmonella Plate Incorporation Assay. Unpublished study prepared by Pharmakon research international, 26 p.

- Tingle, M., Pirmohamed, M., Templeton, E., Wilson, A., Madden, S., Kitteringham, N., et Park, B., 1993. An investigation of the formation of cytotoxic, genotoxic, protein-reactive and stable metabolites from naphthalene by human liver microsomes. *Biochem Pharmacol*, 46: 1529-1538.
- Tonelli, Q.J., Custer, R.P. et Sorof, S., 1979. Transformation of cultured mouse mammary glands by aromatic amines and amides and their derivatives. *Cancer Res*, 39: 1784-1792.
- TPHCWG, 1997. Total Petroleum Hydrocarbons Criteria Working Group. Development of Fraction Specific Reference Doses (RfDs) and Reference Concentrations (RfCs) for Total Petroleum Hydrocarbons (TPH). Amherst Scientific Publishers. <http://www.aehs.com/publications/catalog-tph.htm>
- Trochet D, Bourdeaut F, Janoueix-Lerosey I, Deville A, de Pontual L, Schleiermacher G, Coze C, Philip N, Frebourg T, Munnich A, Lyonnet S, Delattre O, Amiel J. 2004. Germline Mutations of the Paired-Like Homeobox 2B (PHOX2B) Gene in Neuroblastoma. *Am. J. Hum. Genet.* 74(2004):761–764.
- Tsuda, H., Lee, G. et Farber, E., 1980. Induction of resistant hepatocytes as a new principle for a possible short-term in vivo test for carcinogens. *Cancer Res*, 40: 1157-1164.
- Turkall, R.M., Skowronski, G.A., Kadry, A.M. et Abdel-Rahman, M.S., 1994. A comparison study of the kinetics and bioavailability of pure and soil-adsorbed naphthalene in dermally exposed male rats. *Arch Environ Contam Toxicol*, 26: 504-509.
- United States Environmental Protection Agency (US EPA). 1994. Methods for derivation of inhalation reference concentrations and application of inhalation dosimetry, October 1994, report EPA/600/8-90/066F US Environmental Protection Agency (EPA), Washington, D.C.
- US EPA (IRIS), 1998. Naphthalene - Integrated Risk Information System. U.S. Environmental Protection Agency – Cincinnati (USA)
- US EPA. 2004. Draft Toxicological review of naphthalene (CAS N°91-20-3). In support of summary information on the Integrated risk Information System (IRIS) NECA-S-1707, June 2004, US Environmental Protection Agency (EPA), Washington, D.C.
- Valaes, T., Doxiadis, S.A. et Fessas, P., 1963. Acute hemolysis due to naphthalene inhalation. *J Pediatr*, 63(904-915).
- West, J.A.A., Pakeham, G., Morin, D., Fleschner, C.A., Buckpitt, A.R. et Plopper, C.G., 2001. Inhaled naphthalene causes dose dependent Clara cell cytotoxicity in mice but not in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 173: 114-119.
- Wilson, A.S., Wilson A.S., Davis C.D., Williams D.P., Buckpitt A.R., Pirmohamed M. et Park B.K., 1996. Characterization of the toxic metabolite(s) of naphthalene. *Toxicology*, 114: 233-242.
- Wilson, A.S., Tingle, M.D., Kelly, M.D. et Park, B.K., 1995. Evaluation of the generation of genotoxic and cytotoxic metabolites of benzo[a]pyrene, aflatoxin B₁, naphthalene and tamoxifen using human liver microsomes and human lymphocytes *Hum Exp Toxicol*, 14: 507-515.
- 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.
- Xu, G.T., Zigler, J.S. et Lou, M.F., 1992a. Establishment of a naphthalene cataract model in vitro. *Exp Eye Res*, 54: 73-81.
- Xu, G.T., Zigler, J.S. et M.F., L., 1992b. The possible mechanism of naphthalene cataract in rat and its prevention by an aldose reductase inhibitor (ALO1576). *Exp Eye Res*, 54: 63-72.

Zinkham, W. et 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. et Childs B., 1958. A defect of glutathione metabolism of erythrocytes from patients with naphthalene-induced hemolytic anemia. *Pediatrics*, 22, 461-471. Zuelzer, W. and Apt, L., 1949. Acute hemolytic anemia due to naphthalene poisoning: A clinical and experimental study. *J Am Med Assoc*, 141: 185-190.

ANNEXES

Annexe 1 : Liens mentionnés dans les déclarations publiques d'intérêts des experts

Cette partie présente les liens déclarés par les experts dans le cadre de leur déclaration publique d'intérêt et précise d'une part comment ces liens ont été analysés par rapport au domaine sur lequel porte la saisine et d'autre part la manière dont ils ont été gérés, eu égard à un risque potentiel de conflit d'intérêts.

Les déclarations publiques d'intérêts sont mises à jour par les experts à chaque changement de situation.

Au cours des expertises, les liens d'intérêts sont réexaminés au vu de l'ordre du jour au début de chaque réunion.

RAPPEL DES RUBRIQUES DE LA DECLARATION PUBLIQUE D'INTERETS

▪ ANCIEN FORMAT DE DPI

IF	Intérêts financiers dans le capital d'une entreprise
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
PF	Participation financière dans le capital d'une entreprise
SR	Autres liens sans rémunération (relatifs à un parent)
SR-A	Autres liens sans rémunération)
VB	Activités donnant lieu à un versement au budget d'un organisme

▪ NOUVEAU FORMAT DE DPI

- 1.1. Activité principale exercée actuellement
- 1.2. Activités exercées à titre principal au cours des 5 dernières années
- 2.1. Activités exercées à titre secondaires : participation à une instance décisionnelle d'un organisme public ou privé dont l'activité, les techniques ou produits entrent dans le champ de compétences, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'instance collégiale au sein de laquelle l'expert intervient (actuellement et au cours des 5 années précédentes).
- 2.2. Activités exercées à titre secondaires : activité de consultant, de conseil ou d'expertise auprès d'un organisme entrant dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'instance collégiale au sein de laquelle l'expert intervient (actuellement et au cours des 5 années précédentes).
- 2.3. Activités exercées à titre secondaires : participation à des travaux scientifiques pour

des organismes publics et/ou privés entrant dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'instance collégiale au sein de laquelle l'expert intervient (actuellement et au cours des 5 années précédentes).

- 2.4.** Activités exercées à titre secondaires : rédaction d'articles, interventions dans des congrès, conférences, colloques, réunions publiques diverses ou formations organisés ou soutenus financièrement par des entreprises ou organismes privés entrant dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'instance collégiale au sein de laquelle l'expert intervient (actuellement et au cours des 5 années précédentes).
- 2.5.** Activités exercées à titre secondaires : inventeur et/ou détenteur d'un brevet ou d'un produit, procédé ou toute autre forme de propriété intellectuelle non brevetée en relation avec le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'instance collégiale au sein de laquelle l'expert intervient (actuellement et au cours des 5 années précédentes).
- 3.** Activités dirigées par l'expert et qui ont bénéficié d'un financement par un organisme à but lucratif dont l'objet social entre dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'instance collégiale au sein de laquelle l'expert intervient (actuellement et au cours des 5 années précédentes).
- 4.** Participations financières de l'expert dans le capital d'une société dont l'objet social entre dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'instance collégiale au sein de laquelle l'expert intervient (actuellement et au cours des 5 années précédentes).
- 5.** Proches parents de l'expert salariés et/ou possédant des intérêts financiers dans toute structure dont l'objet social entre dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'instance collégiale au sein de laquelle l'expert intervient (actuellement et au cours des 5 années précédentes).
- 6.** Autres liens d'intérêts (actuellement et au cours des 5 années précédentes).

POUR LE COMITE D'EXPERT SPECIALISE

NOM	Prénom <i>Rubrique de la DPI</i> Description de l'intérêt <i>en cas de lien déclaré</i>	Date de déclaration des intérêts
ANALYSE ANSES :	<p>BELZUNCES Luc</p> <p>1.1 INRA : directeur de recherche, Laboratoire de Toxicologie (depuis 1985)</p> <p>1.2 Université d'Avignon : Enseignant vacataire (depuis 1998) Université d'Angers : Enseignant vacataire (depuis 2004) Université Aix-Marseille : Enseignant vacataire (depuis 2000) Centre Agronomique de Chania, Crête : Enseignant vacataire (2005 à 2011)</p> <p>2.1 AFSSAPS : expert au sein du groupe de travail Biocides (2009 à 2011) puis président (2011 à 2012) (rémunération personnelle) CRITT PACA : Référent Pesticides de la commission Sécurité Alimentaire (2009 à 2012) (aucune rémunération)</p> <p>2.2 Union nationale de l'apiculture française : consultant ponctuel (2011) (rémunération personnelle) Agoodforgood : Consultance (08-09/09/2011) (rémunération personnelle)</p> <p>2.4 Diverses associations apicoles, agricoles et environnementales (Permanent) (rémunération personnelle)</p> <p>6 Association Terre d'Abeilles : Bourse de thèse (Sujet de la thèse : Amélioration des procédures d'évaluation du risque pesticides pour les abeilles) (10/2011 à 10/2014)</p> <p>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	24 octobre 2012
ANALYSE ANSES :	<p>BOURGEOIS Damien</p> <p>1 CNRS : chercheur (depuis 2006)</p> <p>5 Expansia PCAS Maintenance Service Environnement</p>	10 octobre 2012

Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine		
CASSIER-CHAUVAT	Corinne 1 CNRS : Directeur de recherche (depuis 1983) 2.3 C Nano IDF : Etude sur les effets des nanoparticules d'oxyde de métaux sur des bactéries de l'environnement (TIO ₂ , CeO ₄) (2009 à 2012) (aucune rémunération) CEA : effets des nanoparticules sur des bactéries de l'environnement (TIO ₂ , CeO ₄) (2012 à 2014) (aucune rémunération) 2.4 Vivagora - Paris : produits solaire et nanotitane (2012) (aucune rémunération) Vivagora - Paris : produits solaire et nanotitane (2012) (aucune rémunération)	23 octobre 2012
Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine		
CHEVALIER	Anne 1.1 InVS : épidémiologiste (2005 à 2011) 2.3 InVS : investigateur coordonnateur (formaldéhyde, amiante, maladies professionnelles) (aucune rémunération) EDF-GDF : investigateur principal (santé mentales des salariés de l'accueil clientèle) (aucune rémunération)	23 octobre 2012
Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine		
EMPEREUR-BISSONNET	Pascal 1.1 InVS : responsable d'unité (depuis 2003) 2.1 Société française de santé environnement : administrateur (de 2009 à 2011) (aucune rémunération) 5 Laboratoire Servier	12 octobre 2012
Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine		
ENRIQUEZ	Brigitte 1.1 et 1.2 Ministère de l'Agriculture : professeur pharmacie-toxicologie (depuis 1979) Gérant société EURL (depuis 2011) 2.1 Examen professionnel d'ingénieur de recherche hors classe : membre extérieur de jury (2011) (rémunération personnelle)	26 octobre 2012

	<p>Commission scientifique spécialisée ANSES-Instance d'évaluation des chercheurs : avis sur l'avancement au grade de recherche de 1^{ère} classe au titre de l'année 2010 et avis sur le détachement d'un ingénieur de recherche hors classe dans le corps des directeurs de recherche : membre extérieur du jury (2011) (rémunération personnelle)</p> <p>Concours de directeur de recherche de 2^{ème} classe : membre extérieur du jury (2011) (aucune rémunération)</p> <p>évaluation de l'activité 2009-2010 des charges de recherche de 1^{ère} classe : membre extérieur du jury (2012) (rémunération personnelle)</p> <p>Membre élu de la Commission de Pharmacovigilance vétérinaire (deux nominations) (2002 à 2009) (aucune rémunération)</p> <p>2.2</p> <p>Tribunal de Grande instance de Mendes : Expertise "résidus" de médicaments vétérinaires dans les poissons dans le cadre d'un jugement d'une société d'aquaculture (2012) (rémunération personnelle)</p> <p>Laboratoire Pfizer : Conférences sur l'Antibiothérapie raisonnée (rémunération personnelle) (2010)</p>	
<p>Analyse Anses :</p>	<p>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	
<p>GUENOT</p>	<p>Dominique</p>	<p>23 octobre 2012</p>
	<p>1.1</p> <p>CNRS : chargée de recherche (depuis 1986)</p> <p>2.3</p> <p>CHU de Strasbourg : essai clinique de phase I (RAPIRI) – étude multicentrique (aucune rémunération) (2010 à 2012)</p> <p>2.4</p> <p>Annual meeting of the European Cancer center (EuCC) : congrès à Strasbourg (2007) et congrès à Bâle, Suisse (2008) (prise en charge des frais de déplacement, aucune rémunération)</p> <p>American association of cancer research (AACR) : congrès à Boston, USA (2007), congrès à Cambridge, USA (2007) et congrès à Denver, USA (2009) (prise en charge des frais de déplacement, aucune rémunération)</p> <p>Club des cellules digestives : congrès (2007, 2008, 2010) (prise en charge des frais de déplacement, aucune rémunération)</p> <p>EACR : congrès à Lyon (2008), Oslo, Suède (2010) et à Stockholm, Suède (2011) (prise en charge des frais de déplacement, aucune rémunération)</p> <p>EORTC-AACR-NCI : congrès à Genève, suisse (2008)</p> <p>3</p> <p>Merck Serono : équipe de recherche (2012)</p>	
	<p>Analyse Anses :</p>	
	<p>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	
<p>GUERBET</p>	<p>Michel</p>	<p>22 octobre 2012</p>

	<p>1.1 Université de Rouen : professeur (depuis 1988)</p> <p>2.2 ANSM : expert au sein du groupe préclinique et au sein de la commission d'AMM des médicaments (depuis 2006) (Aucune rémunération) INERIS : expert au sein du groupe de travail Normes Qualité environnementale (depuis 2009) (Aucune rémunération) HCSP : expert au sein du groupe de travail Thanatopraxie (Aucune rémunération)</p> <p>2.4 ARC pharma : évaluation du risque environnemental des médicaments (2009) (Aucune rémunération, non prise en charge des frais de déplacement) Rencontres de pharmacologie clinique : impact des médicaments sur l'environnement (2010) (Aucune rémunération, non prise en charge des frais de déplacement) ARET : toxicité du plomb et conséquences en évaluation et gestion des risques (2012) (Aucune rémunération, non prise en charge des frais de déplacement)</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	
<p>HUYNH</p> <p>Analyse Anses :</p>	<p>Cong Khanh</p> <p>1.1 et 1.2 Institut universitaire Romand de Santé au travail (IST) : chimiste (depuis 1978)</p> <p>2.2 ERTEC (filiale suisse de Colas) : formation pour les analyses des HAP dans le bitume par GC-MS donnant lieu au versement à l'IRST (2012)</p> <p>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	<p>22 octobre 2012</p>
<p>KRISHNAN</p> <p>Analyse Anses :</p>	<p>Kannan</p> <p>IP Regulatory checkbook : Invited speaker and panelist, Naphthalene: State of the Science Symposium and Workshop (3 jours en 2006) (Vacation, frais de déplacement)</p> <p>VB ExxonMobil conjointement avec le conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada : Subvention de recherche pour « An integrated fugacity-pharmacokinetic model » donnant lieu à versement à l'Université de Montréal, Trent University et Université du Québec à Montréal (< 10% du budget) (2007-2010)</p> <p>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	<p>02 mars 2011</p> <p>Démission en décembre 2012</p>
<p>LAFON</p>	<p>Dominique</p> <p>1.1</p>	<p>22 octobre 2012</p>

	<p>INRS : chargé de mission (depuis 2000) Dassault Falcon service : Médecin du travail (depuis 1995) Archives des maladies professionnelles et de l'environnement (revue) : responsable de rubrique (depuis 1992)</p> <p>2.2 AFSSAPS : expert à la Commission cosmétologie (2010 à 2012) (aucune rémunération)</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	
LAGADIC-GOSSMANN	<p>Dominique</p> <p>1.1 CNRS : directrice de recherche 2^{ème} classe (depuis 1992)</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	23 octobre 2012
LAUBY-SECRETAN	<p>Béatrice</p> <p>1.1 CIRC-OMS : Salariée (depuis 2002)</p> <p>2.4 Université de Grenoble : Journée FMC Quoi de neuf en Cancérologie (2008) (Aucune rémunération, prise en charge des frais de transport) Université Claude Bernard Lyon 1er : Journée de formation de la Société de SMST Lyon: Les cancers professionnels (2010) (Aucune rémunération, non prise en charge des frais de transport)</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	22 octobre 2012
LAUDET	<p>Annie</p> <p>Aucun lien déclaré</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	07 novembre 2012
MÉNÉTRIER	<p>Florence</p> <p>1.1 et 1.2 Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives : Chef de projet dans l'Unité d'expertise en toxicologie à la Direction des Sciences du Vivant (2002 – 2007) et responsable de l'Unité d'expertise en toxicologie à la Direction des Sciences du Vivant (2008 - 2016)</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	22 octobre 2012
MICHIELS	<p>Fabrice</p> <p>1.1 Ministère de la défense : médecin de prévention (depuis 1987)</p> <p>2.3 ASSTV 86 - étude monocentrique : investigateur coordonnateur (2011 à 2012) (Rémunération)</p>	22 octobre 2012

	<p>personnelle)</p> <p>2.4</p> <p>Société d'hygiène et de médecine du travail dans les armées et industries d'armement (SHMTAIA) : médecin et ergonome : action pluridisciplinaire, exemple de la prévention des RPS à Toulouse (2012) (aucune rémunération, non prise en charge des frais de déplacement)</p> <p>Société française de médecine du travail : apport de la biométrie à l'évaluation des effets néphrotoxiques chez des salariés exposés au cadmium (2012) (aucune rémunération, non prise en charge des frais de déplacement)</p> <p>INRS : international symposium about mixed exposure à Nancy (2012) (aucune rémunération, non prise en charge des frais de déplacement)</p> <p>SHMTAIA : environnement physique et chimique au travail à Paris (2011) (aucune rémunération, non prise en charge des frais de déplacement)</p> <p>Société française de médecine du travail : congrès national de médecine et santé au travail à Toulouse (2010) (aucune rémunération, non prise en charge des frais de déplacement)</p> <p>SHMTAIA : Age, travail, handicap à Metz (2009) (aucune rémunération)</p> <p>APMT-BTP : journées nationales de santé au travail du BTP à Blois (aucune rémunération, prise en charge des frais de déplacement) (2009)</p> <p>SHMTAIA : appareil cardio-respiratoire et travail à Lille (2008) (aucune rémunération, non prise en charge des frais de déplacement)</p> <p>6</p> <p>Université de Bretagne occidentale : enseignement sur les risques liés au soudage (2010-2011)</p> <p>Université à l'Université de Rennes : enseignements sur les risques liés au soudage (2012)</p>	
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
PRAT	Odette	18 octobre 2012
	<p>1.1</p> <p>CEA /DSV : chercheur (depuis 2000)</p>	
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
SCHROEDER	Henri	06 décembre 2012
	<p>1.1</p> <p>Université de Lorraine : enseignant chercheur (depuis 1999)</p> <p>2.1</p> <p>Société française de toxicologie : membre (depuis 10/2009) (aucune rémunération)</p> <p>Association pour la recherche en toxicologie : membre (depuis 2012) (aucune rémunération)</p> <p>Club de neurologie de l'environnement : membre du</p>	

bureau (depuis 2009) (aucune rémunération)
 Société des neurosciences : membre (depuis 1992) (aucune rémunération)
 Société cerveau et maladies cérébro-vasculaires : membre (depuis 2007) et président (depuis 2012) (aucune rémunération)

2.3

Galactis Pharma - étude monocentrique sur les effets comportementaux de l'administration aigue de peptides d'origine alimentaire : investigateur principal (2011 à 2012) (rémunération au laboratoire de recherche)

2.4

Eurotox : congrès à Rhodes (2008) (aucune rémunération, prise en charge des frais de déplacement)

HENVI : International Workshop - Frontiers in environmental health : (2008 et 2009) (aucune rémunération, prise en charge des frais de déplacement)

Réunion du Club de Neurologie de l'Environnement à Sarreguemines (2009) (aucune rémunération, prise en charge des frais de déplacement)

Société Française de Toxicologie : Congrès annuel à Nancy (2009 et 2010) (aucune rémunération, prise en charge des frais de déplacement)

IUTOX : congrès à Barcelone (2010) (aucune rémunération, (aucune rémunération, prise en charge des frais de déplacement))

Journées du réseau Français de Métabolomique et Fluxomique à Paris (2011) (aucune rémunération)

Colloque de l'ARET (2011 et 2012) (aucune rémunération)

Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine

Analyse Anses :

POUR LE GROUPE DE TRAVAIL

NOM	Prénom	Date de déclaration des intérêts
Analyse Afsset :	<i>Rubrique de la DPI</i>	
	Description de l'intérêt	
Analyse Afsset :	BOIZE	
	Magali	17 avril 2008
		17 juillet 2008
	LD	25 novembre 2008
	Pharmacien évaluateur de risques sanitaires au sein d'EDF-SEM (Service des études médicales)	26 février 2009
	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	Démission en mars 2011

CHAKROUN	Radhouane Aucun lien déclaré	28 mai 2008
Analyse Afsset :	/	
CHEVALIER	Dany Aucun lien déclaré	11 avril 2008 05 novembre 2008
Analyse Afsset :	/	21 novembre 2008 29 janvier 2009
DOR	Frédéric IP-AC Membre du Conseil scientifique d'ADP (Aéroports de Paris) depuis 2006	29 mai 2008
Analyse Afsset :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
EL GHISSASSI	Fatiha Aucun lien déclaré	18 avril 2008
Analyse Afsset :	/	
FALCY	Michel (membre du CES « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel ») Aucun lien déclaré	15 avril 2008
Analyse Afsset :	/	
GIRAULT	Sébastien LD Chef du Service de Toxicologie de Cephalon France	05 mai 2008
Analyse Afsset :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
KAIRO	Cécile LD Évaluateur de risques sanitaires au sein d'ICF Environnement jusqu'en 2004	03 mai 2008
Analyse Afsset :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
LA ROCCA	Bénédicte LD Ingénieur toxicologue à l'INERIS (jusqu'en juillet 2010)	14 avril 2008 Démission en mars 2011
Analyse Afsset :	Aucun lien déclaré	
LAFON	Dominique (membre du CES « Évaluation des risques liés aux substances chimiques ») LD Médecin du travail pour Dassault Falcon Service	14 avril 2008
Analyse Afsset :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
MAXIMILIEN	Rémi	14 avril 2008

Analyse Afsset : /	Aucun lien déclaré	22 septembre 2008
MEEK	Bette	14 mai 2008
Analyse Afsset : /	Aucun lien déclaré	
MULLOT	Jean-Ulrich	05 avril 2008
Analyse Afsset : /	Aucun lien déclaré	07 janvier 2009
OULD-ELHKIM	Mostafa	26 mai 2008
Analyse Afsset : /	Aucun lien déclaré	26 septembre 2008
ROUDOT	Alain-Claude (membre du CES « Évaluation des risques liés aux substances chimiques »)	26 mars 2008
Analyse Afsset : /	Aucun lien déclaré	
TISSOT	Sylvie LD	05 mai 2008 Démission en mars 2011
Analyse Afsset : /	Aucun lien déclaré	
VIAN	Laurence	14 avril 2008
Analyse Afsset : /	Aucun lien déclaré	Démission avril en 2010

Annexe 2 : Tableau récapitulatif des résultats des tests de génotoxicité du naphtalène

Cases blanches : exposition au naphtalène seul ; cases grisées : exposition au naphtalène et/ou à ses métabolites.

Tests sur *Salmonella typhimurium*

Souche	Concentrations /solvant	Activation métabolique / Inducteur utilisé	Précisions relatives au test	Résultats	Appréciation Relative à l'étude	Référence	Commentaires du rédacteur à l'analyse des documents disponibles
<i>Salmonella typhimurium</i> TA 98 et TA 100	1 – 5 – 15 – 50 µg/boite (pureté du naphtalène non précisée)	En présence S9 / aroclor	Test d'Ames classique et méthode modifiée « taped-plate assay ». Réalisation des dosages en triplicat	Négatif sur les deux souches avec les deux techniques	Bonne qualité avec restriction	Bos <i>et al.</i> (1988)	Les concentrations ne sont pas précisées, les résultats sont difficilement exploitables. Il est probable que les concentrations utilisées pour le naphtalène soient les mêmes que pour les autres HAP mais cela n'est pas clairement précisé.
<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA100, TA98	100 µg/boite (pureté du naphtalène non précisée)	S9 / aroclor		Naphtalène Négatif car inférieur à 70 révertants/boite à la dose de 100 µg 1-naphtol Négatif car inférieur à 70 révertants/boite à la dose de 1 000 µg	Bonne qualité	Mc Cann <i>et al.</i> (1975)	Très codé mais bien décrit
<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA100, TA98	0,03 -30 µmol/boite (pureté du naphtalène non précisée)	S9 de rat / 3-méthylcholanthrène		Négatif Toxique dès la dose de 3 µmol/boite	Bonne qualité	Florin <i>et al.</i> (1980)	
<i>Salmonella typhimurium</i> TA98 et TA100 (déficientes en capacité de	98% de pureté (aldrich) 100, 500, 1 000 et 2 000 µg/boite	En présence S9 / aroclor	duplicate	Négatif sur les 4 souches en présence et en absence d'activation métabolique	Etude de bonne qualité, résultats nombreux donc peu	Connor <i>et al.</i> (1985)	

réparation de l'ADN) et souches UTH8414 et UTH8413 (capacité de réparation de l'ADN non déficientes)					détaillés		
<i>Salmonella typhimurium</i> TA97, TA1537, TA100, TA98	5 – 10- 50 - 250 µg/boite (pureté non précisée)	S9 rat		Naphtalène Négatif sur TA97, TA98, TA100 Toxique à la plus forte dose sur TA97 avec et sans S9 et sur TA100 sans S9 1,4-Naphtoquinone Négatif sur TA97, TA98, TA100 Toxique à la dose de 250 µg/boite	Etude de bonne qualité	Sakai <i>et al.</i> (1985)	Les résultats sur TA1537 ne sont pas présentés
<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA100, TA98	99,8% de pureté (Fisher scientific) DMSO / 0,3 - 100 µg/boite	S9 aroclor rat et hamster		Négatif et toxique à la dose la plus élevée	Etude de bonne qualité	Mortelmans <i>et al.</i> (1986)	
<i>Salmonella typhimurium</i> TA98 et TA1535	DMSO / 5, 10, 50, 100 et 1 000 µg/boite en triplicate (pureté du naphtalène non précisée)	En présence S9 / aroclor	Test classique 3 concentrations de S9 sont testées pour chaque concentration de naphtalène : 20, 50 et 100 µL S9/boite	Négatif Un précipité est rapporté à la dose la plus élevée	Etude de bonne qualité sans restriction	Narbonne <i>et al.</i> (1987)	
<i>Salmonella typhimurium</i> TM677	DMSO (pureté du naphtalène non précisée)	En présence S9 / aroclor	Doses testées non précisées	Négatif Toxique à la dose la plus forte testée (1,6 mM)	Il manque quelques précisions sur l'étude menée	Seixas <i>et al.</i> (1982)	Souche résistante à l'azaganine
<i>Salmonella typhimurium</i>	DMSO/ 100, 250 et	En présence S9 / aroclor	Deux séries d'expérience	Négatif sur TA98	Etude de bonne qualité	Ho <i>et al.</i> (1981)	Les résultats sur les autres souches ne sont

TA1535, TA1537, TA1538, TA98 et TA100	500 µg/boite (pureté du naphtalène non précisée)		indépendantes réalisées en triplicat				pas présentés
<i>Salmonella typhimurium</i> TM677	1 - 2mM (pureté du naphtalène non précisée)	En présence S9 / aroclor ou phénobarbital		Négatif	Résultats non détaillés	Kaden <i>et al.</i> (1979)	Souche résistante à l'azaguanine
<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA1538, TA98 et TA100	DMSO/ 0 – 3 – 10 – 30 – 100 - 300 µg/boite	En présence S9 / aroclor de rat	Deux séries d'expériences indépendantes réalisées en 1985 et en 1987. Chaque série est réalisée en triplicat	Négatif légère cytotoxicité à la plus forte concentration	Etude de bonne qualité	Godek (1985), Stankowski <i>et al.</i> (1987)	
<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535, TA1538, TA98 et TA100	Les différentes doses testées ne sont pas précisées			Négatif pour le naphtalène et le 2-naphthol . POSITIF à la dose de 5 µg/boite sur TA1538 pour 1-naphthol mais relation dose-effet non établie	Etude de bonne qualité avec restriction	Purchase <i>et al.</i> (1978)	Insuffisance des données : relation dose effet difficile à établir
<i>Salmonella typhimurium</i> TA97a, TA98, TA100 et TA104		En présence S9 de rat		POSITIF pour 1,2-naphthoquinone sur TA 104 (augmentation d'un facteur 2,5 du nombre de révertants)	Précisions sur les doses testées insuffisantes	Flowers-Geary <i>et al.</i> (1996)	TA104 : souche sensible à l'altération oxydative de l'ADN

Autres tests sur cellules procaryotes

Souche	Concentrations /solvant	Activation métabolique / Inducteur utilisé	Précisions relatives au test	Résultats	Appréciation Relative à l'étude	Référence	Commentaires du rédacteur à l'analyse des documents disponibles
<i>E. Coli</i> lysogenic strain GY5027 envA- uvrB- (λ) et strain GY4015amp®	/DMSO (pureté du naphtalène non précisée)	En présence S9 / aroclor	Deux études indépendantes, triplicat	Négatif à la dose testée la plus élevée (2 000 $\mu\text{g.mL}^{-1}$)	Etude de bonne qualité	Mamber <i>et al.</i> (1984)	
<i>E. Coli</i> rec assay WP2 (wild type) et WP100 (uvrA ⁻ recA ⁻)	3 concentrations testées avec un pas de 10 ou de 100 (pureté du naphtalène non précisée)	En présence S9 / aroclor	Triplicat	Négatif à la dose testée la plus élevée (2 000 $\mu\text{g.mL}^{-1}$)	Bonne qualité Cependant comme beaucoup de substances ont été testées, les résultats n'ont pas été détaillés	Mamber <i>et al.</i> (1983)	WP100 souche bactérienne déficiente en capacité de réparation postrépllicative
<i>E. Coli</i> PQ37 (sfi ::lacZ fusion)	0,156 – 10,0 $\mu\text{g/essai}$ (pureté du naphtalène non précisée)	En présence ou absence de S9 /		Négatif	Etude de bonne qualité	Mersch-Sundermann <i>et al.</i> (1993)	SOS Chromotest (indicateur de synthèse protéique)

Tests de cytogénétique *in vitro* sur cellules de mammifères

Méthode (laboratoire)	Organisme cellulaire/ système d'activation métabolique	Doses (conditions d'exposition)	Précision relatives au test	Résultats	Appréciation de l'étude	Références	Commentaires du rédacteur à l'analyse des documents disponibles
Echange de chromatides sœurs (SCE) (Litton Bionetics Inc.)	Cellules CHO (ovariennes de hamster chinois) /S9 de rat induit par aroclor	Sans : S9 9-90 $\mu\text{g/mL}$ (exposition de 26 h) Avec S9 : 2,7-27 $\mu\text{g.mL}^{-1}$		POSITIF sans S9 aux doses de 27-90 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ et avec S9 aux doses de 15 et 27 $\mu\text{g.mL}^{-1}$	En attente étude ??	NTP (1992)	Résultats considérés comme négatifs par UK HSE

		(exposition de 2 h)					
Echange de chromatides sœurs (SCE) (Université de Liverpool)	Cellules humaines (MNL) de leucocytes périphériques/microsomes hépatiques humains	100 µM (13 µg) (2 h d'exposition), récolte à 72 h (pureté du naphtalène non précisée)		Négatif	Etude de bonne qualité	Wilson <i>et al.</i> (1995)	L'absence d'effet génotoxique est interprétée par l'hydrolyse préalable du 1,2-époxyde par les époxydes hydrolases microsomales intracellulaires : sa diffusion dans le noyau n'est plus possible
Echange de chromatides sœurs (SCE) (Université de Liverpool)	Cellules humaines (MNL) de leucocytes périphériques/microsomes hépatiques humains pour l'étude de cytotoxicité sinon microsomes hépatiques de rat induits par l'acétone (riches en CYP2E1)	10-100 µM (1,3-13 µg) exposition de 2h récolte des cellules 72 h après pour le naphtalène 1,2-dihydrodiol, naphtalène époxyde, 1-naphtol, 1,2 et 1,4-naphtoquinone (pureté non précisée)		Négatifs avec le naphtalène, le 1,2-dihydrodiol et le naphtalène époxyde pour les SCE et la cytotoxicité. Avec le 1-naphtol pour la cytotoxicité en présence de microsomes humains, elle est moins marquée pour le naphtalène. POSITIF avec le 1,2 et 1,4-naphtoquinone pour SCE	Etude de bonne qualité	Wilson <i>et al.</i> (1996)	Les quinones seraient le métabolite toxique ultime. D'autres métabolites intermédiaires ne peuvent être exclus. CYP2E1 serait impliqué dans la bioactivation du naphtalène mais pas dans le mécanisme de transformation du 1-naphtol en naphtoquinone
Micronoyau par le test de CREST (Université de Californie)	Cellules humaines MCL-5 (lymphoblastoïdes B)	Naphtalène (N) 40 µg.mL ⁻¹ (pureté du naphtalène non précisée) 1,4-naphtoquinone (NQ) 0,1 µg.mL ⁻¹ (97% de pureté)		POSITIF : (N) micronoyau de type cassures de chromosomes POSITIF : (NQ) micronoyau de type perte de chromosome	Etude de bonne qualité	Sasaki <i>et al.</i> (1997)	Cellules qui expriment des P450 (CYP1A1, CYP1A2, CYP2A3, CYP2E1 et CYP3A4) et époxyde hydrolase
Aberrations chromosomiques (Litton Bionetics)	Cellules CHO (ovariennes de hamster chinois)	Sans S9 : 15-75 µg.mL ⁻¹ (8-10 h d'exposition,		POSITIF avec S9 aux doses de 60 – 67,5 µg.mL ⁻¹ avec retard de	Etude non disponible	Galloway <i>et al.</i> , 1987 NTP (1992)	

	/S9 de rat induit par aroclor	récolte à 10,1 et 20,5 h) Avec S9 : 30-67,5 µg.mL ⁻¹ (exposition 2 h, récolte à environ 20 h) (pureté du naphtalène non précisée)		cycle cellulaire			
Aberrations chromosomiques (Université du Texas)	Préimplantation d'embryon entier de souris (72 h après la conception) /S9 de rat	0,16 mM (pureté du naphtalène non précisée)	Co-culture de l'embryon de 72 h avec un milieu contenant du naphtalène	POSITIF : augmentation x 10 en absence de S9 et x 30 en présence de S9, légèrement embryotoxique. Ces effets sont observés à 24h mais diminuent à 48h ce qui peut s'expliquer par une capacité de réparation	Seulement un résumé	Gollahon <i>et al.</i> (1990)	

Tests de cytogénétique *in vivo* sur cellules de mammifères

Méthode (laboratoire)	Organisme cellulaire/ système d'activation métabolique	Doses (conditions d'exposition)	Précision relatives au test	Résultats	Appréciation de l'étude	Références	Commentaires du rédacteur à l'analyse des documents disponibles
Micronoyau sur érythrocytes polychromatiques	Souris mâles ICR-1 Swiss	50, 250, 500 mg.kg ⁻¹ pc : dose unique par gavage (pureté du naphtalène non précisée)	5 animaux /groupe	Négatif : 24 heures après administration	Etude bien décrite	Harper <i>et al.</i> (1984)	
Micronoyau (Pharmakon Res. International)	Souris CD-1 mâle et femelle	250 mg.kg ⁻¹ pc : injection unique intrapéritonéale (pureté du naphtalène non		Négatif : 30, 48 et 72 h après l'exposition Toxique aux doses supérieures à 250 mg.kg ⁻¹	Article non disponible	Sorg (1985)	

		précisée)					
--	--	-----------	--	--	--	--	--

Autres tests réalisés *in vitro* sur cellules de mammifères

Méthode (laboratoire)	Organisme cellulaire/ système d'activation métabolique	Doses (conditions d'exposition)	Précision relatives au test	Résultats	Appréciation de l'étude	Références	Commentaires du rédacteur à l'analyse des documents disponibles
Transformation cellulaire <i>in vitro</i>	Cellules embryonnaires de rat Fischer (F1706)	0,1 – 0,5 µg.mL ⁻¹ (pureté du naphtalène non précisée)		Négatif	Seules deux doses ont été testées	Freeman <i>et al.</i> (1973)	
	Cellules de rein de hamster syrien nouveau-nés (BHK-21Cl 13) + S9 (rat : induction à l'Aroclor)	0,08 - 0,4 – 2 – 10 – 50 - 250 µg.mL ⁻¹ (pureté du naphtalène non précisée)		Négatif pour le naphtalène, 1-naphtol, 2-naphtol	Beaucoup de substances ont été testées, les résultats détaillés sont difficilement accessibles	Purchase <i>et al.</i> (1978)	
	Fibroblastes diploïdes humains (WI-38) + S9 (rat : induction à l'Aroclor)	0,08 - 0,4 – 2 – 10 – 50 - 250 µg.mL ⁻¹ Durée d'exposition non précisée (pureté du naphtalène non précisée)		Négatif pour le naphtalène, 1-naphtol, 2-naphtol	Plusieurs substances ont été testées, les résultats détaillés sont difficilement accessibles	Purchase <i>et al.</i> (1978)	
	Culture de glande mammaire entière de souris (BALB/c)	0,001 – 1,0 µg/glande (pureté du naphtalène non précisée)		Négatif , cytotoxicité à partir de 0,1 µg basée sur une régression de la glande		Tonelli <i>et al.</i> (1979)	
	Culture de cellules de souris BALB/c-3T3	15 – 150 µg.mL ⁻¹ concentration maximum basée sur un taux de survie cellulaire de 10-20%		Négatif ; toxique à forte concentration		Rundell <i>et al.</i> (1983)	
Mutation génique sur cellules humaines	Lignée cellulaire humaine lymphoblastoïde B MCL-5 (locus hprt et tk)	Naphtalène 40 µg.mL ⁻¹ (pureté du naphtalène non précisée) 1,4-naphtoquinone 0,1 µg.mL ⁻¹ (97% de	10 h d'exposition, 7 jours d'expression de la mutation	Négatif	Etude de bonne qualité	Sasaki <i>et al.</i> (1997)	Cellules qui expriment des P450 (CYP1A1, CYP1A2, CYP2A3, CYP2E1 et CYP3A4) et époxyde hydrolase

Synthèse non programmée de l'ADN (UDS)	Culture primaire d'hépatocytes de rat	pureté) 0,5 – 1 000 nM.mL ⁻¹ de 1-naphtol et 2-naphtol	Exposition de 5 h puis incubation de 18 à 20 heures 20 noyaux ont été comptés à la dose maximale non toxique soit à 100 nM.mL ⁻¹	Négatif pour les deux à 100 nM.mL ⁻¹ , non toxique à la dose la plus élevée	Etude bien décrite	Probst <i>et al.</i> (1981)	
	Culture primaire d'hépatocytes de rat exposition <i>in vitro</i>	0,16 – 0,50 – 1,6 – 5,0 – 16,0 – 50,0 – 166,0 – 500,0 – 1666,0 – 5 000,0 µg.mL ⁻¹ (pureté du naphtalène non précisée)		Négatif , toxique à la dose de 16 µg.mL ⁻¹	Etude non disponible	Barfknecht (1985)	
Fragmentation de l'ADN Elution alcaline (test des comètes)	Culture primaire d'hépatocytes de rat <i>in vitro</i>	0,03 – 0,3 - 3 mM en solution dans le DMSO; exposition de 3 h (pureté du naphtalène non précisée)		Négatif pour l'augmentation de l'incidence des cassures simple brin de l'ADN		Sina <i>et al.</i> (1983)	L'exposition est probablement un peu courte pour que la chaîne de réactions soit induite
Fragmentation de l'ADN	Lignée de macrophages J774A.1 (à monocytes-macrophage à partir d'une tumeur de souris BALB/c en 1968)	0-500 µM de naphtalène exposition de 0, 12 et 24h (pureté du naphtalène non précisée)		POSITIF pour des expositions à 400 et 500 µM aux deux temps d'exposition	Etude bien décrite	Bagchi <i>et al.</i> (2001)	Il existe une erreur d'unité dans le résumé
Adduits à l'ADN	<i>In vitro</i> Réaction de 1,2-naphtoquinone avec l'ADN ou réaction du 1,2-dihydroxynaphtalène avec l'ADN en présence de	(pureté du naphtalène non précisée) 1.2-NQ (5 mg, 32 µmol) 1.2-DHN (2,5 mg)		POSITIF : formation d'adduits N3Ade et N7Gua pour le 1,2-naphtoquinone et le 1.2-DHN		Saeed <i>et al.</i> (2007)	Systèmes <i>in vitro</i> non cellulaires

	microsome de rat induit au 3-méthyl cholanthrène						
	<i>In vivo</i> , souris (Sencar), exposition dermique	Naphtalène : 500 et 1200 nmoles 1-naphtol, 1,2-DDN, 1,2-DHN, 1,2-NQ : 500 nmoles		POSITIF formation d'adduits dépurinants N3Ade et N7Gua et d'adduits stables dans la peau de souris		Saeed <i>et al.</i> (2009)	Absence de contrôle : pas d'essai sur peau non traitée. Cependant, augmentation de l'adduit N3Ade en fonction de la concentration

Notes



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
27-31 avenue du général Leclerc
94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr