

## Naphtalène

Famille \_\_\_\_\_ Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP)

Fiche(s) toxicologique(s) \_\_\_\_\_ 204

Fiche(s) VLEP \_\_\_\_\_ ■ Naphtalène

Mention "peau" signalant la possibilité de pénétration cutanée importante proposée par plusieurs organismes (ACGIH, DFG)

Fiche(s) Metropol \_\_\_\_\_ ■ METROPOL\_188

Numéro CAS principal \_\_\_\_\_ 91-20-3

Synonymes \_\_\_\_\_ Naphtaline

## Dosages disponibles pour cette substance

- 1- Naphtol urinaire
- 2- Naphtol urinaire
- 1,2- Dihydroxynaphtalène urinaire
- Acide 1-naphtylmercapturique urinaire

## Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

### Toxicocinétique – Métabolisme [1, 2]

Le naphtalène est absorbé principalement par voie respiratoire, mais aussi par voies cutanée et digestive. L'absorption n'est pas quantifiée chez l'homme.

Les données sur la distribution du naphtalène sont limitées. Il est distribué notamment dans le tissu adipeux.

La première étape du métabolisme du naphtalène est catalysée par les monooxygénases à cytochrome P-450 et produit un époxyde, intermédiaire électrophile très réactif, le naphtalène-1,2-oxyde. Le métabolisme se poursuit via les voies métaboliques suivantes :

- Réarrangement spontané conduisant à la formation de 1- et 2-naphtols (principalement 1-naphtol) qui sont glucuro- ou sulfo-conjugués, puis excrétés dans les urines ;
- Conjugaison avec le glutathion (voie minoritaire, mécanisme présumé de détoxification), les conjugués étant convertis par la suite en acides mercapturiques (notamment l'acide 1-naphtylmercapturique ou 1-NMA), excrétés dans les urines ;
- Conversion en 1,2-dihydroxy-1,2-dihydroneaphtalène (dihydrodiol) par une époxyde hydrolase, suivie d'une oxydation par une dihydrodiol déshydrogénase en 1,2-dihydroxynaphtalène (1,2-DHN), puis en 1,2-naphtoquinone (métabolite très réactif capable de se lier aux macromolécules).

La formation d'une autre naphtoquinone, la 1,4- naphtoquinone, par oxydation du 1-naphtol, a également été suggérée.

Parmi les métabolites retrouvés dans les urines chez des travailleurs exposés au naphtalène, le 1,2-DHN est quantitativement le plus important, suivi des 1- et 2-naphtol ; la quantité de 1-NMA est plus faible.

La demi-vie d'élimination urinaire du 1-naphtol a été estimée à 4 heures dans un groupe de 75 opérateurs de la distillation d'huile de naphtalène exposés au naphtalène et au 1-naphtol (présent en faible quantité dans l'huile de naphtalène) [3]. Des demi-vies d'élimination apparentes du 1-naphtol de 1-2 heures pour la première phase et de 14-46 heures pour la seconde ont été calculées chez 5 travailleurs exposés à la créosote [4]. Après exposition unique par voie orale de volontaires à différents composés aromatiques polycycliques dont le naphtalène, des demi-vies d'élimination urinaires moyennes de 7,4 et 9,8 heures ont été calculées respectivement pour le 1- et le 2-naphtol [5]. Des demi-vies d'élimination médianes plus courtes de 3,4/4,3 heures et 2,4/2,5 heures pour le 1- et le 2-naphtol respectivement ont été observées dans 2 autres études d'exposition par voie orale [6, 7]. Il n'y a pas de données sur la cinétique d'élimination du 1,2-dihydroxynaphtalène et de l'acide 1-naphtylmercapturique.

### Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage combiné des 1- et 2-naphtols totaux urinaires (libres et conjugués, après hydrolyse \*) en fin de poste et fin de semaine sont proposés pour la surveillance biologique de l'exposition au naphtalène. Une bonne corrélation est observée, entre les concentrations atmosphériques de naphtalène et les concentrations urinaires des naphtols, dans des études réalisées chez des travailleurs de l'industrie des abrasifs exposés au naphtalène seul, indiquant une exposition principalement par voie respiratoire [9, 10]. Cette corrélation n'est pas retrouvée dans des études chez des travailleurs d'autres secteurs d'activité (employés de cokerie, de la production d'électrodes en graphite, de matériaux réfractaires... [11], de l'imprégnation de bois à la créosote [12], couvreurs [13]. Différentes hypothèses sont formulées par les auteurs : absorption du naphtalène par des voies autres que respiratoire (cutanée/orale), métrologie atmosphérique non effectuée sur la durée entière du poste en raison d'exposition fluctuante, variabilité des sources

d'exposition environnementales et interférence du tabagisme.

Les concentrations urinaires mesurées augmentent au cours de la semaine de travail et, pour une grande partie des travailleurs (allant jusqu'à 74 %), ne retrouvent pas le niveau de base après deux jours sans exposition [9, 10].

Des valeurs biologiques d'interprétation professionnelles ont été proposées notamment par la Commission allemande DFG pour le dosage combiné 1+2-naphtols totaux urinaires (après hydrolyse) : des valeurs EKA (équivalents cancérigènes) de 220, 1500, 3300 µg/L en fin de poste, après plusieurs postes en cas d'exposition au long cours, correspondant à une exposition au naphtalène de 1, 5, 10 mg/m<sup>3</sup> respectivement (DFG, 2021) [14]. Elles ont été établies sur la base de la corrélation entre les concentrations atmosphériques de naphtalène et les concentrations urinaires de naphtols chez des travailleurs de l'industrie des abrasifs [10]. Le dosage combiné des naphtols totaux urinaires (avec hydrolyse) a également été proposé par l'ACGIH (ACGIH, 2013), sans valeur définie (notations *Nonquantitative* et *Nonspécific*) [15].

Une valeur BAR de 35 µg/L pour les 1+2-naphtols totaux urinaires (après hydrolyse) est proposée par la Commission allemande DFG pour les non-fumeurs. Elle correspond au 95<sup>ème</sup> percentile des concentrations mesurées dans un groupe de 95 sujets non-fumeurs non professionnellement exposés dans une étude en Allemagne (DFG, 2015) [16].

**Le dosage du 1,2-dihydroxynaphtalène (1,2-DHN) total urinaire** (libre et conjugué, après hydrolyse \*) en fin de poste et fin de semaine, a été mis au point plus récemment et a également été proposé comme indicateur biologique d'exposition [17]. Le 1,2-DHN est le métabolite quantitativement le plus important chez les travailleurs exposés. Il est le précurseur du métabolite toxique 1,2-naphtoquinone. Dans une étude chez des travailleurs de l'industrie des abrasifs, la corrélation avec les concentrations atmosphériques de naphtalène est meilleure pour le 1,2-DHN urinaire que pour les naphtols urinaires [9].

Des valeurs biologiques d'interprétation professionnelles ont été proposées par la Commission allemande DFG pour le 1,2-dihydroxynaphtalène total urinaire (après hydrolyse) : des valeurs EKA de 3950, 13 500, 34 206 µg/L en fin de poste, après plusieurs postes en cas d'exposition au long cours, correspondant à une exposition au naphtalène de 2, 5, 10 mg/m<sup>3</sup> respectivement (DFG, 2021) [14]. Elles ont été établies sur la base de la corrélation entre les concentrations atmosphériques de naphtalène et les concentrations urinaires de 1,2-DHN chez des travailleurs de l'industrie des abrasifs [9]. L'extrapolation pour une exposition à 1 mg de naphtalène par m<sup>3</sup> n'a pas été possible en raison des larges variations interindividuelles dans cette gamme de concentrations.

Le 1,2-DHN est présent dans les urines de sujets non professionnellement exposés mais les données sont peu nombreuses. Dans une étude allemande, chez 29 témoins non professionnellement exposés, la concentration médiane (minimale-maximale) de 1,2-DHN est de 4,6 µg/L (<LOD-19,3 µg/L) chez les non-fumeurs (n=20) et de 17,1 µg/L (1,9-62 µg/L) chez les fumeurs (n=9) (LOD : 1 µg/L) [17].

**L'acide 1-naphtylmercapturique (1-NMA, acide S-(1-naphtyl)mercapturique, N-acétyl-S-(1-naphtyl)cystéine)** urinaire en fin de poste et fin de semaine a également été proposé pour la surveillance biologique mais les données sont moins nombreuses. Une corrélation avec les concentrations atmosphériques de naphtalène a également été observée.

Des valeurs biologiques d'interprétation professionnelles ont été proposées par la Commission allemande DFG pour l'acide S-(1-naphtyl)mercapturique urinaire : des valeurs EKA de 28, 175, 397 µg/L en fin de poste, après plusieurs postes en cas d'exposition au long cours, correspondant à une exposition au naphtalène de 1, 5, 10 mg/m<sup>3</sup> respectivement (DFG, 2021) [14]. Elles ont été établies sur la base de la corrélation entre les concentrations atmosphériques de naphtalène et les concentrations urinaires de 1-NMA chez des travailleurs de l'industrie des abrasifs [9].

Le 1-NMA est quantifiable dans les urines de sujets exposés professionnellement au naphtalène, sous condition de prétraitement acide de l'échantillon, ce qui indique une excrétion sous forme de précurseur transformé en 1-NMA en milieu acide [9, 12].

Il n'est pas détectable chez des sujets non-fumeurs non professionnellement exposés (effectif non précisé, échantillons d'urine poolés pour calibration de méthode analytique, LOD 0,04 µg/L, LOQ 0,13 µg/L) [18].

Dans le cas de co-exposition professionnelle à d'autres hydrocarbures aromatiques polycycliques, l'analyse d'indicateurs biologiques d'exposition additionnels est recommandée (voir fiches Biotox « Hydrocarbures aromatiques polycycliques » et « Benzo[a]pyrène »).

\* Hydrolyse enzymatique par β-glucuronidase/arylsulfatase [8]

## Interférences - Interprétation

Le tabagisme est le principal facteur extra-professionnel à prendre en compte, notamment pour le dosage des naphtols urinaires.

La teneur en naphtalène des aliments est généralement faible sauf s'ils ont été exposés au feu (cuisson au barbecue) ou fumés [15].

Le 1-naphtol est également un métabolite du carbaryl [15], substance active de produits phytopharmaceutiques, retirée du marché dans l'Union européenne). Des concentrations faibles de carbaryl pourraient être présentes dans des aliments importés de pays où cet insecticide est encore utilisé.

## Bibliographie spécifique

1. Toxicological Profile for Naphthalene, 1-Methylnaphthalene, and 2-Methylnaphthalene.. ATSDR, 2005 ( <https://www.atsdr.cdc.gov/>).
2. Klotz K, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission. Naphthalene. BAT Value Documentation, 2016. MAK Collect Occup Health Saf. 2018 ; 3(2) : 860–877.
3. Bieniek G. The presence of 1-naphthol in the urine of industrial workers exposed to naphthalene. Occup Environ Med. 1994 ; 51(5) : 357-9.

4. Heikkilä P, Luotamo M, Pyy L, Riihimäki V. Urinary 1-naphthol and 1-pyrenol as indicators of exposure to coal tar products. *Int Arch Occup Environ Health*. 1995 ; 67(3) : 211-7.
5. Choi JW, Kim M, Song G, Kho Y et al. Toxicokinetic analyses of naphthalene, fluorene, phenanthrene, and pyrene in humans after single oral administration. *Sci Total Environ*. 2023; 870: 161899.
6. Motorykin O, Santiago-Delgado L, Rohlman D, Schrlau JE et al. Metabolism and excretion rates of parent and hydroxy-PAHs in urine collected after consumption of traditionally smoked salmon for Native American volunteers. *Sci Total Environ*. 2015; 514: 170-7.
7. Li Z, Romanoff L, Bartell S, Pittman EN et al. Excretion profiles and half-lives of ten urinary polycyclic aromatic hydrocarbon metabolites after dietary exposure *Chem Res Toxicol*. 2012 ; 25(7) : 1452-61.
8. Klotz K, Zobel M, Göen T, Roßbach B et al, MAK Commission. Naphthalene – Determination of 1,2-dihydroxynaphthalene, 1-naphthol and 2-naphthol in urine by GC-MS/MS. *Biomonitoring Method – Translation of the German version from 2020*. MAK Collect Occup Health Saf. 2020 ; 5(4) : Doc094.
9. Klotz K, Weiß T, Zobel M, Bury D et al. Validity of different biomonitoring parameters in human urine for the assessment of occupational exposure to naphthalene. *Arch Toxicol*. 2019 ; 93(8) : 2185-95.
10. Weiss T, Breuer D, Bury D, Friedrich C et al. (Mono-) Exposure to Naphthalene in the Abrasives Industry: Air Monitoring and Biological Monitoring. *Ann Work Expo Health*. 2020 ; 64(9) : 982-992.
11. Preuss R, Drexler H, Böttcher M, Wilhelm M et al. Current external and internal exposure to naphthalene of workers occupationally exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons in different industries. *Int Arch Occup Environ Health*. 2005 ; 78(5) : 355-62. Zobel M, Klotz K, Göen T. LC-MS/MS procedure for the simultaneous determination of N-acetyl-S-(1-naphthyl)cysteine and N-acetyl-S-(2-naphthyl)cysteine in human urine. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2018 ; 1074-1075: 139-45.
12. Klotz K, Zobel M, Schäferhenrich A, Hebisch R et al. Suitability of several naphthalene metabolites for their application in biomonitoring studies. *Toxicol Lett*. 2018 ; 298 : 91-8.
13. Persoons R, Roseau L, Petit P, Hograindleur C et al. Towards a recommended biomonitoring strategy for assessing the occupational exposure of roofers to PAHs. *Toxicol Lett*. 2020 ; 324 : 54-64.
14. Klotz K, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission. Naphthalene – Addendum : évaluation of EKA. Assessment Values in Biological Material – Translation of the German version from 2022. MAK Collect Occup Health Saf. 2022 : 7(4) : Doc 080 ([https://www.dfg.de/en/dfg\\_profile/statutory\\_bodies/senate/health\\_hazards/index.html](https://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html)).
15. Naphthalene. Update 2013. In: Documentation of the TLVs and BEIs with Worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH ; 2021 (<https://www.acgih.org/publications/acgih-signature-publications/>).
16. Klotz K, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission. Naphthalene. BAT Value Documentation. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. 2018, Vol 3, No 2 ([https://www.dfg.de/en/dfg\\_profile/statutory\\_bodies/senate/health\\_hazards/index.html](https://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html)).
17. Klotz K, Schindler BK, Angerer J. 1,2-Dihydroxynaphthalene as biomarker for naphthalene exposure in humans. *Int J Hyg Environ Health*. 2011 ; 214(2): 110-4.
18. Zobel M, Klotz K, Göen T. LC-MS/MS procedure for the simultaneous determination of N-acetyl-S-(1-naphthyl)cysteine and N-acetyl-S-(2-naphthyl)cysteine in human urine. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2018 ; 1074-1075: 139-145.
19. Imprégnation de la population française par les hydrocarbures aromatiques polycycliques. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Saint-Maurice : Santé publique France, 2023. 88 p. ([www.santepubliquefrance.fr](http://www.santepubliquefrance.fr)).

## Bibliographie générale

- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2023. Cincinnati : ACGIH ; 2023 : 287 p.
- List of MAK and BAT Values. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) ([https://www.dfg.de/en/dfg\\_profile/statutory\\_bodies/senate/health\\_hazards/index.html](https://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html)).
- National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Biomonitoring Data Tables for Environmental Chemicals. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (<https://www.cdc.gov/exposurereport/>).

## Pour en savoir plus

## Renseignements utiles pour le dosage de 1-Naphtol urinaire

<b>Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte</b>	1-Naphtol + 2-Naphtol totaux urinaires (après hydrolyse) : 35 µg/L chez les non-fumeurs (valeur de référence dans la population en âge de travailler non professionnellement exposée) (valeur BAR, 2015) [G2]  1-Naphtol total urinaire : 9 µg/L (12 µg/g de créatinine) (non-fumeurs) et 27 µg/L (34 µg/g de créatinine) (fumeurs) (95 <sup>ème</sup> percentile chez les adultes de 18-74 ans), Esteban 2014-2016 [19]  1-Naphtol total urinaire : 15 µg/L (18 µg/g de créatinine) (non-fumeurs) et 62 µg/L (41 µg/g de créatinine) (fumeurs) (95 <sup>ème</sup> percentile chez les adultes de plus de 18 ans), NHANES 2015-2016 [G3]
<b>Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte observationnelles (OBS)</b>	<i>valeur non déterminée</i>
<b>VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)</b>	<i>valeur non déterminée</i>
<b>VBI européennes (BLV)</b>	<i>valeur non déterminée</i>
<b>VBI américaines de l'ACGIH (BEI)</b>	1-Naphtol + 2-Naphtol totaux urinaires (avec hydrolyse) en fin de poste, sans valeur déterminée (ACGIH, 2013) [G1]
<b>VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)</b>	1-Naphtol + 2-Naphtol totaux urinaires (après hydrolyse) en fin de poste, après plusieurs postes en cas d'exposition au long cours (valeurs EKA, DFG, 2021), voir Renseignements utiles pour le choix d'un IBE [G2]
<b>Moment dans la semaine</b>	fin de semaine
<b>Moment dans la journée</b>	fin de poste
<b>Facteur de conversion</b>	1 µmol/L = 144 µg/L
<b>Intervalle de coût</b>	Méthode Chromatographie liquide à haute performance - détecteur de fluorescence : 58.4 € Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse en tandem : 60.75 €

## Renseignements utiles pour le dosage de 2-Naphtol urinaire

<b>Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte</b>	1-Naphtol + 2-Naphtol totaux urinaires (après hydrolyse) : 35 µg/L chez les non-fumeurs (valeur de référence dans la population en âge de travailler non professionnellement exposée) (valeur BAR, DFG 2015) [G2]  2-Naphtol total urinaire : 19 µg/L (20 µg/g de créatinine) (non-fumeurs) et 42 µg/L (38 µg/g de créatinine) (fumeurs) (95 <sup>ème</sup> percentile chez les adultes de 18-74 ans), Esteban 2014-2016 [19]  2-Naphtol total urinaire : 25 µg/L (18 µg/g de créatinine) (non-fumeurs) et 49 µg/L (34 µg/g de créatinine) (fumeurs) (95 <sup>ème</sup> percentile chez les adultes de plus de 18 ans), NHANES 2015-2016 [G3]
<b>Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte observationnelles (OBS)</b>	<i>valeur non déterminée</i>
<b>VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)</b>	<i>valeur non déterminée</i>
<b>VBI européennes (BLV)</b>	<i>valeur non déterminée</i>
<b>VBI américaines de l'ACGIH (BEI)</b>	1-Naphtol + 2-Naphtol totaux urinaires (avec hydrolyse) en fin de poste, sans valeur déterminée (ACGIH, 2013) [G1]
<b>VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)</b>	1-Naphtol + 2-Naphtol totaux urinaires (après hydrolyse) en fin d'exposition ou fin de poste, après plusieurs postes en cas d'exposition au long cours (valeurs EKA, DFG, 2021), voir Renseignements utiles pour le choix d'un IBE [G2]

Moment dans la semaine	_____	fin de semaine
Moment dans la journée	_____	fin de poste
Facteur de conversion	_____	1 $\mu\text{mol/L}$ = 144 $\mu\text{g/L}$
Intervalle de coût	_____	Méthode Chromatographie liquide à haute performance - détecteur de fluorescence : 58.4 € Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse en tandem : de 12.0 € à 60.75 € €, prix moyen 36.38 €

## Renseignements utiles pour le dosage de 1,2-Dihydroxynaphtalène urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	_____	<i>valeur non déterminée</i>
Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte observationnelles (OBS)	_____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	_____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	_____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	_____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	_____	1,2-dihydroxynaphtalène total urinaire (après hydrolyse) en fin de poste, après plusieurs postes en cas d'exposition au long cours (valeurs EKA, DFG, 2021), voir Renseignements utiles pour le choix d'un IBE [G2]
Moment dans la semaine	_____	fin de semaine
Moment dans la journée	_____	fin de poste
Facteur de conversion	_____	1 $\mu\text{mol/L}$ = 160 $\mu\text{g/L}$

## Renseignements utiles pour le dosage de Acide 1-naphtylmercapturique urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	_____	<i>valeur non déterminée</i>
Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte observationnelles (OBS)	_____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	_____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	_____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	_____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	_____	acide S-(1-naphtyl)mercapturique urinaire en fin de poste, après plusieurs postes en cas d'exposition au long cours (valeurs EKA, DFG, 2021), voir Renseignements utiles pour le choix d'un IBE [G2]
Moment dans la semaine	_____	fin de semaine
Moment dans la journée	_____	fin de poste
Facteur de conversion	_____	1 $\mu\text{mol/L}$ = 289 $\mu\text{g/L}$

## Historique

Création de la fiche	2024
----------------------	------