

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel

Application aux substances déjà
expertisées par le CES VLEP
du document méthodologique
pour prévenir des effets de la
coexposition professionnelle au
bruit et aux substances chimiques

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Mars 2015

Édition scientifique



anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel

Application aux substances déjà
expertisées par le CES VLEP
du document méthodologique
pour prévenir des effets de la
coexposition professionnelle au
bruit et aux substances chimiques

Avis de l'Anses

Rapport d'expertise collective

Mars 2015

Édition scientifique



Le directeur général

Maisons-Alfort, le 6 mars 2015

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

**relatif à l'expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents
chimiques en milieu professionnel**

Application aux substances déjà expertisées par le CES VLEP du document méthodologique pour
prévenir des effets de la coexposition professionnelle au bruit et aux substances chimiques

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.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

L'Anses est chargée par la Direction générale du travail de mener les travaux d'expertise nécessaires à la fixation de valeurs limites d'exposition professionnelle pour un ensemble de substances.

L'Anses a décidé de conduire de front les évaluations pour fixer les valeurs limites des substances inscrites à son programme de travail et des travaux de méthodologie sur des thématiques préoccupantes ou émergentes en santé travail, entrant dans le champ de compétence et les missions qui lui ont été confiés par ses ministères de tutelle.

Le comité d'experts spécialisé « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES VLEP) a ainsi mené des travaux méthodologiques afin de prévenir les effets de la coexposition professionnelle au bruit et aux substances chimiques. Les résultats de ces travaux méthodologiques¹ ont conduit le CES VLEP à réexaminer les substances pour lesquelles il avait déjà mené des travaux d'expertise afin d'évaluer la nécessité de leur attribuer une mention « ototoxique ».

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 ».

¹ ANSES 2013 : Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel. Document repère pour prévenir des effets de la coexposition professionnelle au bruit et aux substances chimiques.

L'Anses a confié au Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » l'instruction de cette autosaisine. Ce dernier a mandaté trois rapporteurs (un expert du CES VLEP, un expert spécialiste de l'ototoxicité et un agent de l'Anses) pour la réalisation des travaux d'expertise.

Le présent avis se fonde pour les aspects scientifiques sur le rapport intitulé « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel portant sur l'application aux substances déjà expertisées par le CES VLEP du document méthodologique pour prévenir des effets de la coexposition professionnelle au bruit et aux substances chimiques » (Anses, décembre 2013).

L'application du document méthodologique pour prévenir des effets de la coexposition professionnelle au bruit et aux substances chimiques (Anses, juillet 2013) aux substances déjà expertisées par le CES VLEP a conduit à analyser de façon plus spécifique le styrène, le toluène, le trichloroéthylène et le monoxyde de carbone.

Le CES VLEP a adopté les synthèses et conclusions de l'expertise collective le 9 juillet 2013.

Ce rapport et la note d'expertise ont fait l'objet d'une consultation publique du 27 août 2013 au 27 octobre 2013. La liste des personnes ou organismes ayant contribué à la consultation publique sont listés à l'annexe 1 du rapport d'expertise collective. Les commentaires reçus ont été examinés et discutés par le CES VLEP qui a finalement adopté le rapport et la note d'expertise collective lors de la réunion du 12 décembre 2013.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont rendues publiques *via* le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES VLEP

- Conclusions relatives au styrène

En 2010, le CES VLEP avait recommandé pour le styrène² :

- de fixer **une valeur limite d'exposition professionnelle sur 8 heures (VLEP-8h) de 100 mg.m⁻³** (soit 25 ppm) pour prévenir d'éventuels effets neurotoxiques sur les lieux de travail. Cette recommandation était déduite de l'examen de la littérature scientifique et était cohérente avec les analyses réalisées par d'autres comités tels que le SCHER³ en 2008 et l'ACGIH⁴ en 2007. Elle conduit à abaisser de 2 fois la valeur indicative en vigueur depuis 1985 ;
- de fixer **une valeur limite court terme sur 15 minutes (VLCT-15min) à 200 mg.m⁻³** pour éviter les pics d'exposition susceptibles d'induire une irritation des muqueuses du système respiratoire. Cette recommandation était basée sur une étude chez l'Homme (Stewart *et al.*, 1968) qui retient une concentration maximale de styrène ne produisant pas d'effets d'irritation à 50 ppm ;

² ANSES 2010 : Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel portant sur l'évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le styrène.

³ SCHER : Scientific Committee on Health and Environmental Risks : comité scientifique des risques sanitaires et environnementaux de l'Union européenne.

⁴ ACGIH : American Conference of Governmental Industrial Hygienists

- d'attribuer la **mention « peau »** car des éléments quantitatifs conduisaient à considérer que l'exposition cutanée peut participer de façon substantielle à la charge corporelle.

Par ailleurs en 2012, une nouvelle expertise collective sur le styrène⁵ a permis de recommander certains indicateurs biologiques d'exposition en vue de fixer une valeur limite biologique (VLB). Les résultats de cette expertise sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Styrène urinaire En fin de poste	VLB basée sur une exposition à la VLEP-8h : 40 µg.L ⁻¹ VLB basée sur un effet sanitaire : Non Valeurs biologiques de référence : NR (non recommandées)
Somme de la concentration urinaire d'acide mandélique et d'acide phénylglyoxylique En fin de poste	VLB basée sur une exposition à la VLEP-8h : 600 mg.g ⁻¹ de créatinine VLB basée sur un effet sanitaire : Non Valeurs biologiques de référence : 3 mg.g ⁻¹ de créatinine

Tableau 1 : Résultats de l'expertise « Evaluation des indicateurs biologiques d'exposition pour le styrène en vue de fixer une VLB »

Certaines expériences (Lataye, 2000 et 2007, Mäkitie 2003) ont montré que le bruit interagit avec le styrène d'une manière synergique. Basé sur des études disponibles chez le rat, le NOAEL⁶ pour le styrène seul en tant que substance ototoxique correspond à environ 250 ppm par inhalation (Chen, 2007 ; NEG, 2010). Dans les études d'inhalation chez le rat, 300 ppm (pendant 4 semaines) a été identifié comme un niveau sans effet ototoxique, à la fois avec et sans exposition au bruit (100 dB SPL) (Makiti 2002, 2003). Cependant, chez les rats actifs, un LOAEL⁷ de 300 ppm pour le styrène seul en tant que substance ototoxique a été obtenu (Lataye et al., 2005).

Dans les études en milieu professionnel, les niveaux d'exposition répertoriés de styrène se situent en moyenne entre 3,5 à 50 ppm. Même aux expositions moyennes les plus faibles recensées chez les salariés (3,5 à 22 ppm), des pertes d'audition significatives ont pu être constatées (Johnson 2006, Mascagni 2007, Morata 1993, 2002). Les groupes exposés au styrène étaient soumis à un bruit inférieur à 85 dBA au moment de l'étude. Toutefois, des expositions au styrène et au bruit supérieures dans le passé, ainsi que des pics de concentration élevée dans le présent et le passé, sont susceptibles d'aggraver cet effet et de contribuer à une perte auditive plus importante.

Les études de Sliwinska-Kowalska (2003, 2005) ont trouvé une corrélation positive entre la concentration moyenne de styrène vie-entière de 14 ppm et la perte auditive.

L'influence de l'exposition à long terme a été démontrée dans l'étude de Triebig et al, qui a observé une atteinte auditive chez les salariés exposés à 30-50 ppm pendant au moins 10 ans avec des concentrations supérieures à 50 ppm dans le passé (Triebig, 2009).

La VLEP actuelle recommandée par le CES VLEP est de 25 ppm afin de prévenir l'effet neurotoxique de cette substance, retenu comme effet critique.

Le CES VLEP recommande donc l'attribution de la mention « ototoxique » pour le styrène.

⁵ ANSES 2014 : Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel ; Evaluation des indicateurs biologiques d'exposition pour le styrène en vue de la construction de valeurs limites biologiques.

⁶ No observed adverse effect level (dose sans effet nocif observé)

⁷ Lowest observed adverse effect level (dose minimale observée avec l'effet nocif)

- Conclusions relatives au toluène

Le CES VLEP a recommandé pour le toluène⁸:

- de fixer **une valeur limite d'exposition professionnelle sur 8 heures**(VLEP-8h) de **20 ppm** (soit 75,4 mg.m⁻³) afin de prévenir d'éventuelles altérations visuelles de type discrimination des couleurs.;
- de fixer **une valeur limite court terme sur 15 minutes** (VLCT-15min) de **100 ppm** (soit 377 mg.m⁻³) afin de prévenir d'éventuels effets neurocomportementaux de courtes durées et de limiter les pics d'exposition;
- d'attribuer une **mention « peau »**.

La mention « peau » pour le toluène doit être attribuée en raison de l'existence de situations professionnelles pouvant conduire à une exposition cutanée au toluène liquide et pour lesquelles la pénétration cutanée est susceptible de contribuer substantiellement à une augmentation de la charge corporelle.

Trois biomarqueurs d'exposition ont été jugés pertinents pour la surveillance biologique des expositions professionnelles en vue de la construction de valeurs limites biologiques⁹ : le toluène sanguin, le toluène urinaire et l'ortho-crésol urinaire (o-crésol).

	toluène sanguin	toluène urinaire	o-crésol urinaire
Valeurs limites biologiques en milieu professionnel	20 µg.L-1 prélèvements en fin de semaine et début de poste	30 µg.L-1 prélèvements en fin de poste	300 µg.g-1 de créatinine prélèvements en fin de semaine et fin de poste
Valeur biologique de référence pour la population générale	1 µg.L-1	0,4 µg.L-1	50 µg.g-1 de créatinine pour les non fumeurs et une valeur de 250 µg.g-1 de créatinine pour les fumeurs.

Tableau 2 : Résultats de l'expertise « Evaluation des indicateurs biologiques d'exposition pour le toluène en vue de fixer une VLB »

Plusieurs études animales ont montré les effets du toluène sur le récepteur auditif.

L'inhalation de concentrations élevées de toluène perturbe le système auditif et provoque une élévation permanente des seuils auditifs en expérimentation animale (principalement chez le rat) (Pryor et al, 1983, 1984a, 1984b; Pryor & Howd, 1986; Rebert et al, 1983; Johnson et Carlo 1994a, 1994b; Campo et al, 1997, 1999; Lataye et al, 2003).

L'exposition répétée au toluène à des concentrations allant de 600 à 1500 ppm, en fonction du test utilisé pour identifier la perte d'audition, semble être nécessaire pour provoquer une ototoxicité chez le rat.

Quelques indications semblent montrer que cette ototoxicité est un effet long terme irréversible : même après un an, la fonction auditive n'a pas été récupérée. (Nylen et al, 1994a, 1994b).

⁸ AFSSET 2008 : Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel portant sur l'évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le toluène.

⁹ ANSES 2011 : Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel portant sur l'évaluation des indicateurs biologiques d'exposition au toluène en vue de la fixation de valeurs limites biologiques ou de valeurs biologiques de référence.

Il est à noter qu'actuellement aucune donnée expérimentale n'existe sur l'atteinte auditive de rats actifs exposés au toluène. De ce fait, les valeurs d'exposition rapportées dans la littérature pour identifier un NOAEL ou LOAEL animal suite à une coexposition au toluène et au bruit sont certainement sur-estimées.

Dans certaines études épidémiologiques, les effets ototoxiques du toluène ont été associés à des niveaux d'exposition actuellement recensés en milieu professionnel de 10-50 ppm (Bernardi 2000, Morata 1997, Vrca 1996). Les historiques d'exposition au toluène et/ou au bruit ne sont pas bien caractérisés et certains groupes de salariés ont été co-exposés à d'autres solvants. Par ailleurs, il est probable que dans la majorité des cohortes décrites, les participants aient été exposés à des concentrations plus élevées dans le passé, ainsi qu'à des pics d'exposition dans le présent ou le passé qui pourraient expliquer les effets observés.

Le CES VLEP recommande l'attribution de la mention « ototoxique » pour le toluène.

- Conclusions relatives au trichloroéthylène

Le CES VLEP¹⁰ a considéré le trichloroéthylène **comme un cancérigène sans seuil**. Les différents travaux ayant effectué des calculs d'excès de risque (à partir d'études épidémiologiques pour l'US EPA et le BAuA, à partir d'études animales pour l'OMS, l'OEHHA et Santé Canada) ont été analysés.

Le CES VLEP a jugé que les résultats des études épidémiologiques ou animales n'étaient pas exploitables pour conduire un calcul d'excès de risque de cancer lié à l'exposition professionnelle au trichloroéthylène. La **construction d'une VLEP pragmatique** dont l'objectif n'est pas de prévenir des effets cancérigènes du trichloroéthylène mais de mettre en place un outil de gestion permettant de limiter les expositions professionnelle a été proposée.

Le CES VLEP a retenu l'effet rénal comme effet critique et l'étude de Maltoni *et al.* (1988) chez le rat comme étude clé : les auteurs ont observé une caryocytomégalie des cellules tubulaires rénales à 300 et 600 ppm chez des rats mâles (résultats significatifs pour les deux doses, $p < 0,01$). Le NOAEC pour les effets rénaux était de 100 ppm auquel ont été appliqués deux facteurs de sécurité (FS_A , transposition animal-Homme = 2.5 et FS_H , variabilité intra-espèce = 5) d'où **une VLEP-8h de 40 mg/m³ soit 7 ppm**.

Dans les études d'inhalation chez le rat, aucun effet n'a été observé sur l'audition après une exposition à 1600 ppm au trichloroéthylène seul (pendant 12 ou 13 semaines) (NOAEL) (Crofton 1997, Rebert 1982). Les concentrations de référence provoquant une augmentation de 15 dBA du seuil auditif étaient de 1418 ppm (données d'exposition de 4 semaines) et 1707 ppm (données d'exposition de 13 semaines) (Crofton 1997). L'exposition combinée à 3000 ppm de trichloroéthylène (seule dose testée) et 95 dBA de bruit conduit à des interactions synergiques (Muijser 2000).

Les rares études disponibles chez l'Homme indiquent que le trichloroéthylène peut être ototoxique chez les humains, mais les concentrations d'exposition dans ces études n'ont pas pu être évaluées (Szulc-Kuberska 1976, Tomasini 1971).

La VLEP-8h pour le trichloroéthylène recommandée par le CES vise à protéger de l'atteinte rénale. Le NOAEL de 100 ppm pour cet effet est bien inférieur à celui à partir duquel les pertes auditives sont constatées chez le rat. Ainsi, protéger de l'effet rénal revient de facto à protéger de l'effet ototoxique du trichloroéthylène.

Le CES VLEP ne recommande donc pas l'attribution de la mention « ototoxique » pour le trichloroéthylène.

¹⁰ ANSES 2012 : Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel portant sur l'évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le trichloroéthylène (document pour consultation).

- Conclusions relatives au monoxyde de carbone

La toxicité du monoxyde de carbone vient de sa capacité à se lier à l'hémoglobine, pour former la carboxyhémoglobine, inhibant ainsi le transport de l'oxygène dans le sang.

Le CES-VLEP a notamment recommandé¹¹ de fixer une valeur limite d'exposition professionnelle-8h pour le monoxyde de carbone (CO) à 20 mg.m⁻³, soit environ 17 ppm.

Cette recommandation a pour objectif d'empêcher, sur les lieux de travail, une éventuelle hypoxie tissulaire provoquée par la conversion de l'oxyhémoglobine en carboxyhémoglobine (HbCO).

Chez l'Homme, de nombreuses études conduites chez des adultes sains montrent que la consommation maximale en oxygène est diminuée à partir de 5% de HbCO avec des effets de diminution de la capacité à travailler et des perturbations neurocomportementales.

Par contre à 2,9% d'HbCO, aucun effet n'est observé dans la population adulte saine à laquelle peut être comparée la population des salariés.

Le modèle mathématique retenu pour modéliser le profil toxicocinétique du CO dans l'organisme (Coburn-Foster-Kane, 1965), montre que 2,9% de HbCO correspond à une exposition à une concentration de CO de 19,5 mg.m⁻³.

Pour une meilleure protection de la santé du travailleur, le CES VLEP recommande non pas une VLCT-15 min pour le CO mais une valeur plafond de 200 ppm (soit 230 mg.m⁻³). Cette valeur ne doit être dépassée à aucun moment d'une journée de travail.

Dans les études par inhalation chez le rat, le monoxyde de carbone seul n'a pas d'incidence sur le système auditif à des concentrations allant jusqu'à 1500 ppm (NOAEL) (Chen 1999). Cependant, il peut potentialiser les effets du bruit, même lorsque les niveaux de bruit ne sont pas suffisants pour provoquer un changement dans l'audition.

En combinaison avec le bruit (95 dBA à 100 kHz), le NOAEL expérimental est de 300 ppm et le LOAEL de 500 ppm (Chen 1999, Fechter 2000, Lund 2004).

L'intoxication humaine aiguë par le monoxyde de carbone a été associée à une perte auditive, même en l'absence d'exposition à un bruit excessif.

Il n'est pas démontré qu'une exposition professionnelle chronique au monoxyde de carbone potentialise les effets du bruit.

L'exposition humaine au monoxyde de carbone et au bruit à des niveaux supérieurs à 90 dBA augmentent les seuils d'audition (Lacerda 2007). Dans un petit sous-ensemble, la perte d'audition était significative pour des expositions comprises entre 16 et 35 ppm de CO en combinaison avec du bruit (Lacerda, 2007).

La VLEP-8h recommandée pour le CO est de 17 ppm ; elle a été établie pour conserver dans le sang un taux de carboxyhémoglobine en dessous de 3% et prévenir les effets neurocomportementaux et cardio-vasculaires tout en maintenant les capacités d'exercice nécessaires au travail. A cette VLEP-8h une étude pilote montre des pertes d'audition associées à un bruit supérieur à la valeur réglementaire de 80dBA conduisant à la mise en place de mesures préventives.

Par ailleurs, la benchmark dose (BMD) calculée aux bornes inférieures donne pour le rat des doses de références pour les seuils auditifs de 194 et 320 ppm. Cette valeur est très proche de la valeur plafond recommandée par le CES sans tenir compte d'une quelconque exposition au bruit.

¹¹ ANSES 2011 : Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel portant sur l'évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le monoxyde de carbone.

Le CES VLEP recommande donc l'attribution de la mention « ototoxique » pour le monoxyde de carbone.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

S'appuyant sur les recommandations de son Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel », l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail recommande d'attribuer la mention « ototoxique » aux substances suivantes : le styrène, le toluène et le monoxyde de carbone.

Cette mention « ototoxique »¹² est recommandée pour les substances chimiques pour lesquelles il existe un certain niveau de preuve sur leur éventuel effet ototoxique en cas de coexposition au bruit. L'attribution de cette mention vise à signaler un risque d'atteinte auditive en cas de coexposition au bruit et à la substance en dessous des limites d'exposition recommandées afin que des mesures appropriées (collective, individuelle et médicale) puissent être mises en place dans le cadre de la prévention des risques.

Par ailleurs, l'Anses souligne le fait que les données scientifiques existantes sont insuffisantes pour pouvoir proposer des limites d'exposition qui prendraient en compte une exposition combinée au bruit et à une substance chimique. Elle recommande donc également de conduire des recherches afin de mieux caractériser les risques associés à la coexposition au bruit et aux agents ototoxiques, de mieux définir le type de surveillance médicale nécessaire et la périodicité des tests auditifs à prévoir en cas d'exposition à une substance identifiée comme ototoxique.

Marc Mortureux

¹² Il est à noter que le SCOEL (Scientific Committee on occupational exposure limits), comité d'experts scientifiques européen chargé de la recommandation de limites d'exposition professionnelle) auprès de la Commission européenne, prévoit dans sa méthodologie de juin 2013 l'attribution d'une mention « Bruit » (Noise notation). Cette notation a pour objectif d'informer du fait qu'une atteinte auditive peut se produire même à des expositions inférieures ou proches de la valeur limite d'exposition professionnelle recommandée s'il y a également exposition au bruit. Le choix de la dénomination de cette mention avait fait l'objet de discussions au sein du CES VLEP (une mention « bruit » et une mention « interaction avec le bruit » avaient été évoquées).

Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel

**Application aux substances déjà expertisées par le CES VLEP du document
méthodologique pour prévenir des effets de la coexposition professionnelle au bruit
et aux substances chimiques**

**Mission permanente VLEP
[2012-SA-0047]**

RAPPORT d'expertise collective

**CES « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en
milieu professionnel »**

décembre 2013

Mots clés

Bruit, coexposition, solvants organiques, substances chimiques, ototoxicité, styrène, toluène, trichloroéthylène, monoxyde de carbone

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.

RAPPORTEUR

Mr Pierre CAMPO – Chercheur au Département Polluants et Santé de l'INRS. Compétence en neurotoxicité, coexposition aux solvants et bruit

COMITE D'EXPERTS SPECIALISE « EXPERTISE EN VUE DE LA FIXATION DE VALEURS LIMITEES A DES AGENTS CHIMIQUES EN MILIEU PROFESSIONNEL »

Président

M. François PAQUET – Coordinateur de recherches (IRSN) – Compétences : radiotoxicologie, dosimétrie interne, toxicocinétique, évaluation des risques

Membres

M. Billy AMZAL – Vice-président du groupe LASER – Compétences : évaluation des risques sanitaires, modélisation

M. Marc BARIL – Professeur associé à l'université de Montréal – Compétences : Toxicologie, chimie

Mme Michèle BERODE – Chimiste PhD retraitée – Compétences : IBE, métrologie des polluants ; a démissionné le 25/02/2013

M. Stéphane BINET – Chef du laboratoire de cancérogenèse et toxicité du développement et adjoint au chef du département Polluants et santé (INRS) - Compétences : toxicologie

M. Patrick BRETON - Expert Adjoint au chef de la division "Risques" / Ingénieur de recherche Ministère de la Défense – Compétence : Toxicologie

Mme Fatiha ELGHISSASI – Professionnelle scientifique (Circ) - compétences : biochimie, évaluation de la cancérogénèse

M. Michel FALCY – Adjoint au chef de département Etudes et assistance médicale et responsable du pôle toxicologie (INRS) ; médecin du travail (AMET) – Compétences : médecine du travail, toxicologie

M. Luc FONTANA – médecin PU/PH (CHU Saint-Etienne) – Compétences : médecine et santé au travail, toxicologie

Mme Yuriko IWATSUBO – Médecin épidémiologiste (InVS) – Compétences : épidémiologie des risques professionnels

M. Jean-Pierre LEPOITTEVIN - Professeur des universités et directeur du Laboratoire de Dermatochimie (Université de Strasbourg) – Compétences : dermatochimie, allergies, immunologie

M. Renaud PERSOONS – Assistant hospitalo-universitaire (CHU Grenoble) – Compétences : toxicologie, IBE

Mme Florence PILLIERE – Conseiller médical en santé au travail - Toxicologue (INRS) – Compétences : médecine du travail, toxicologie, IBE

M. David VERNEZ – Chef de groupe et co-directeur (ad interim) (IST) – Compétences : Hygiène industrielle

M. Claude VIAU – Professeur et directeur de l'institut de recherche en santé publique de l'Université de Montréal – Compétences : Toxicologie, IBE, Hygiène industrielle, métrologie des polluants

M. Raymond VINCENT – Chargé de mission - Direction Déléguée aux Applications (INRS). Compétences : chimiste, métrologie des polluants

M. Adolf VYSKOCIL – Professeur (Université de Montréal) – Compétences : toxicologie, IBE, hygiène industrielle

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Me Mounia EL Yamani

Me Marie-Laure Cointot

Me Dominique Brunet

Contribution scientifique

Me Mounia EL Yamani

Secrétariat administratif

Me Séverine Boix

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
Expertise collective : synthèse de l'argumentaire et conclusions	7
Sigles et abréviations	15
Glossaire	15
1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine.....	17
1.1 Contexte.....	17
1.2 Objet de l'autosaisine	17
1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre (Anses, CES, GT, rapporteur(s)) et organisation.....	17
2 Application du document repère relatif pour prévenir des effets de la co-exposition professionnelle au bruit et aux substances chimiques : Cas des substances déjà traitées par le CES VLEP	18
2.1 Le styrène :	18
2.1.1 Rappel des recommandations du CES VLEP	18
2.1.2 Le styrène combiné avec le bruit	19
2.1.3 Le styrène combiné à d'autres agents	19
2.1.4 Observations sur l'homme	19
2.1.5 Conclusions sur le styrène	23
2.2 Le toluène	23
2.2.1 Recommandations du CES pour cette substance	23
2.2.2 Effets sur les animaux.....	24
2.2.3 Etudes épidémiologiques.....	27
2.2.4 Conclusions sur le toluène.....	31
2.3 Le trichloroéthylène (TCE).....	31
2.3.1 Rappel des recommandations du CES sur cette substance	31
2.3.2 Effets ototoxique du trichloroéthylène sur les animaux	32
2.3.3 Observations sur l'homme	33
2.3.4 Conclusions sur le trichloroéthylène	33
2.4 Le monoxyde de carbone	34
2.4.1 Rappel des recommandations du CES VLEP sur ce gaz.....	34
2.4.2 Effets sur les animaux.....	34
2.4.3 Observations sur l'homme	35
2.4.4 Conclusions sur le monoxyde de carbone.....	37
3 Conclusions et recommandations du CES VLEP	38
4 Bibliographie.....	39
ANNEXES	53
Annexe 1 : Consultation publique	54

Annexe 2 : Suivi des actualisations du rapport55
Annexe 3 : Liens mentionnés dans les déclarations publiques d'intérêts des experts.....56

Expertise collective : synthèse de l'argumentaire et conclusions

Relative à l'expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel

Application aux substances déjà expertisées par le CES VLEP du document méthodologique pour prévenir des effets de la coexposition professionnelle au bruit et aux substances chimiques

Ce document synthétise et présente les travaux du comité d'experts spécialisé « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES VLEP)

1- Présentation de la question posée

L'Anses est chargée par la direction générale du travail de mener les travaux d'expertise nécessaires à la fixation de valeurs limites d'exposition professionnelle pour un ensemble de substances.

L'agence a décidé de conduire de front les évaluations pour fixer les valeurs limites des substances inscrites à son programme de travail et des travaux de méthodologie sur des thématiques préoccupantes ou émergentes en santé travail, entrant dans le champ de compétence et les missions qui lui ont été confiés par ses ministères de tutelle.

Le CES VLEP a ainsi mené des travaux méthodologiques afin de prévenir les effets de la coexposition professionnelle au bruit et aux substances chimiques. Les résultats de ces travaux méthodologiques ont conduit le CES à réexaminer les substances pour lesquelles il avait déjà mené des travaux d'expertise afin d'évaluer la nécessité de leur attribuer une mention « ototoxique ».

2- Organisation de l'expertise

L'Anses a confié au Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » l'instruction de cette autosaisine.

Ce dernier a mandaté 3 rapporteurs (1 expert du CES, 1 expert de l'ototoxicité et 1 agent de l'ANSES) pour la réalisation des travaux d'expertise.

Les résultats de ces travaux ont abouti à la rédaction du présent document qui a été discuté par les experts du CES lors de trois reprises avant d'être adopté le 9 juillet 2013. Le résultat de l'expertise collective indiquée ci-dessous tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES.

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 – prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

3- Description de la méthode

Sur la base des connaissances disponibles, le CES a réexaminé certaines substances pour lesquelles il avait déjà recommandé des limites d'exposition en considérant une coexposition au bruit pour accorder une éventuelle mention ototoxique.

Ce document a été rédigé en se basant sur des rapports d'organismes experts : CONCAWE 2005, WHO 2005, EU-OSHA 2009, IRSST, 2009, NEG 2010. Les articles sources ont été consultés quand cela a été jugé nécessaire. Par ailleurs, une revue de la littérature sur medline, Toxline et Scopus a été effectuée sur 2010-2012.

La synthèse et les conclusions de l'expertise collective ont été adoptées par le CES « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » le 9 juillet 2013.

Ce rapport a fait l'objet d'une consultation publique du 27/08/2013 au 27/10/2013. La liste des personnes ou organismes ayant contribué à la consultation publique sont listés en annexe 1. Les commentaires reçus ont été examinés et discutés par le CES VLEP qui a finalement adopté cette version finalisée le 12 décembre 2013.

4- Résultats de l'expertise pour les substances déjà expertisées par le CES

4-1 Le styrène

En 2010, le CES VLEP avait recommandé pour le styrène (ANSES 2010) :

- de fixer **une valeur limite d'exposition professionnelle sur 8 heures (VLEP-8h) de 100 mg.m⁻³** (soit 25 ppm) pour prévenir d'éventuels effets neurotoxiques sur les lieux de travail. Cette recommandation est déduite de l'examen de la littérature scientifique et est cohérente avec les analyses réalisées par d'autres comités tels que le SCHER¹ en 2008 et l'ACGIH² en 2007. Elle conduit à abaisser de 2 fois la valeur indicative actuellement en vigueur ;
- de fixer **une valeur limite court terme sur 15 minutes (VLCT-15min) à 200 mg.m⁻³** pour éviter les pics d'exposition susceptibles d'induire une irritation des membranes muqueuses du système respiratoire. Cette recommandation est basée sur une étude chez l'homme (Stewart *et al.*, 1968) qui retient une concentration maximale de styrène ne produisant pas d'effets d'irritation à 50 ppm ;
- d'attribuer la « **mention peau** » car des éléments quantitatifs conduisent à considérer que l'exposition cutanée peut participer de façon substantielle à la charge corporelle.

Par ailleurs en 2012, une nouvelle expertise sur le styrène a permis de retenir certains indicateurs biologiques d'exposition en vue de fixer une valeur limite biologique. Les résultats de cette expertise sont résumés dans le tableau ci-dessous

Styrène urinaire En fin de poste	VLB basée sur une exposition à la VLEP-8h : 40 µg.L ⁻¹ VLB basée sur un effet sanitaire : Non Valeurs biologiques de référence : NR
Somme de la concentration urinaire d'acide mandélique et d'acide phenylglyoxylique En fin de poste	VLB basée sur une exposition à la VLEP-8h : 600 mg.g ⁻¹ cr VLB basée sur un effet sanitaire : Non Valeurs biologiques de référence : 3 mg.g ⁻¹ cr

Tableau 1 : Résultats de l'expertise « Evaluation des indicateurs biologiques d'exposition pour le Styrène en vue de fixer une VLB »

Certaines expériences ont montré que le bruit interagit avec le styrène d'une manière synergique (Lataye, 2000 et 2007, Mäkitie 2003). Basé sur des études disponibles chez le rat, le NOAEL pour

¹ SCHER : Scientific Committee on Health and Environmental Risks ; comité scientifique des risques sanitaires et environnementaux de l'Union Européenne.

² ACGIH : American Conference of Governmental Industrial Hygienists

le styrène seul en tant que substance ototoxique correspond à environ 250 ppm par inhalation (Chen, 2007 ; NEG, 2010). Dans les études d'inhalation chez le rat, 300 ppm (pendant 4 semaines) a été identifié comme un niveau sans effet ototoxique, à la fois avec et sans exposition au bruit (100 dB SPL) (Makiti 2002, 2003). Cependant, chez les rats actifs, un LOAEL de 300 ppm pour le styrène seul en tant que substance ototoxique a été obtenu (Lataye et al., 2005).

Dans les études en milieu professionnel, les niveaux d'exposition répertoriés de styrène se situent en moyenne entre 3,5 à 50 ppm. Même aux expositions moyennes les plus faibles recensées chez les salariés (3,5 à 22 ppm), des pertes d'audition significatives ont pu être constatées (Johnson 2006, Mascagni 2007, Morata 1993, 2002). Les groupes exposés au styrène étaient soumis à un bruit inférieur à 85 dBA au moment de l'étude. Toutefois, des expositions au styrène et au bruit supérieures dans le passé, ainsi que des pics de concentration élevée dans le présent et le passé, sont susceptibles d'aggraver cet effet et de contribuer à une perte auditive plus importante.

Sliwiska-Kowalska (2003, 2005) a trouvé une corrélation positive entre la concentration moyenne de styrène vie-entière de 14 ppm et la perte auditive.

L'influence de l'exposition à long terme a été démontrée dans l'étude de Triebig et al, qui a prouvé une atteinte auditive chez les salariés exposés à 30-50 ppm pendant au moins 10 ans avec des concentrations supérieures à 50 ppm dans le passé (Triebig, 2009).

La VLEP actuelle recommandée par le CES est de 25 ppm afin de prévenir l'effet neurotoxique de cette substance, retenu comme effet critique.

Le CES VLEP recommande l'attribution de la mention « ototoxique » pour le styrène.

4-2 Le toluène

Le CES a recommandé de fixer pour le toluène (Afsset 2008, ANSES 2011) :

- une **valeur limite d'exposition (8h) de 20 ppm** (soit 75,4 mg/m³) ;
- une **VLCT de 100 ppm** (soit 377 mg/m³) ;
- de maintenir une **mention « peau »**.

Il est recommandé de fixer une valeur limite (8h) sur les lieux de travail pour le toluène de 20 ppm afin de prévenir d'éventuelles altérations visuelles de type discrimination des couleurs.

Afin de limiter les pics d'exposition, il est par ailleurs recommandé de fixer une VLCT à 100 ppm (soit 377 mg/m³), elle est pertinente également pour prévenir d'éventuels effets neurocomportementaux de courtes durées. Cette valeur est identique à la valeur recommandée par le SCOEL en 2001.

La mention « peau » pour le toluène doit être maintenue en raison de l'existence de situations professionnelles pouvant conduire à une exposition cutanée au toluène liquide et pour lesquelles la pénétration cutanée est susceptible de contribuer substantiellement à une augmentation de la charge corporelle.

Trois biomarqueurs d'exposition ont été jugés pertinents pour la surveillance biologique des expositions professionnelles en vue de la construction de valeurs limites biologiques : le toluène sanguin, le toluène urinaire et l'ortho-crésol urinaire (o-crésol).

	<u>toluène sanguin</u>	<u>toluène urinaire</u>	<u>o-crésol urinaire</u>
Valeurs limites biologiques en milieu professionnel	20 $\mu\text{g.L}^{-1}$ prélèvements en fin de semaine et début de poste	30 $\mu\text{g.L}^{-1}$ prélèvements en fin de poste	300 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine prélèvements en fin de semaine et fin de poste
Valeur biologique de référence pour la population générale	1 $\mu\text{g.L}^{-1}$	0,4 $\mu\text{g.L}^{-1}$	50 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine pour les non fumeurs et une valeur de 250 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine pour les fumeurs.

Plusieurs études animales ont montré les effets du toluène sur le récepteur auditif.

L'inhalation de concentrations élevées de toluène perturbe le système auditif et provoque une élévation permanente des seuils auditifs en expérimentation animale (principalement chez le rat) (Pryor et al, 1983, 1984a, 1984b; Pryor & Howd, 1986; Rebert et al, 1983; Johnson et Canlo 1994a, 1994b; Campo et al, 1997, 1999; Lataye et al, 2003).

L'exposition répétée au toluène à des concentrations allant de 600 à 1500 ppm, en fonction du test utilisé pour identifier la perte d'audition, semble être nécessaire pour provoquer une ototoxicité chez le rat.

Quelques indications semblent montrer que cette ototoxicité est un effet long terme irréversible : même après un an, la fonction auditive n'a pas été récupérée. (Nylen et al, 1994a, 1994b).

Il est à noter qu'actuellement aucune donnée expérimentale n'existe sur l'atteinte auditive de rats actifs exposés au toluène. De ce fait, les valeurs d'exposition rapportées dans la littérature pour identifier un NOAEL ou LOAEL animal suite à une coexposition au toluène et au bruit sont certainement sur-estimées.

Dans certaines études épidémiologiques, les effets ototoxiques du toluène ont été associés à des niveaux d'exposition actuellement recensés en milieu professionnel 10-50 ppm (Bernardi 2000, Morata 1997, Vrca 1996). Les historiques d'exposition au toluène et/ou au bruit ne sont pas bien caractérisés et certains groupes de salariés ont été co-exposés à d'autres solvants. Par ailleurs, il est probable que dans la majorité des cohortes décrites, les participants aient été exposés à des concentrations plus élevées dans le passé, ainsi qu'à des pics d'exposition dans le présent ou le passé qui pourraient expliquer les effets observés.

Le respect de la VLEP-8h recommandée par le CES associé à la valeur moyenne réglementaire de 80dBA à partir de laquelle des mesures préventives doivent être déclenchées semblent protecteurs de l'effet synergique de l'exposition concomitante au bruit et toluène. Les atteintes auditives ne surviennent que pour des expositions à long terme à des concentrations de toluène bien supérieures à la VLEP-8h recommandée même quand celle-ci est accompagnée d'une exposition au bruit autour de 80 dBA.

Le CES VLEP recommande l'attribution de la mention « ototoxique » pour le toluène.

4-3 Le trichloroéthylène (TCE)

Le CES VLEP (ANSES 2012, document pour consultation) considère le TCE **comme un cancérigène sans seuil**. Les différents travaux ayant effectué des calculs d'excès de risque (à partir d'études épidémiologiques pour l'US EPA et le BAuA, à partir d'études animales pour l'OMS, l'OEHHA et Santé Canada) ont été analysés.

Le CES VLEP a jugé que les résultats des études épidémiologiques ou animales n'étaient pas exploitables pour conduire un calcul d'excès de risque de cancer lié à l'exposition professionnelle au TCE. La **construction d'une VLEP pragmatique** dont l'objectif ne sera pas de prévenir des effets cancérogènes du TCE mais de mettre en place un outil de gestion permettant de limiter les expositions professionnelle est proposée.

Le CES VLEP a retenu l'effet rénal comme effet critique et l'étude de Maltoni *et al.* (1988) chez le rat comme étude clé : les auteurs ont observé une caryocytomégalie des cellules tubulaires rénales à 300 et 600 ppm chez des rats mâles (résultats significatifs pour les deux doses, $p < 0,01$). Le NOAEC pour les effets rénaux était de 100 ppm auquel ont été appliqués deux facteurs de sécurité (FS_A , transposition animal-Homme = 2.5 et FS_H , variabilité intra-espèce = 5) d'où **une VLEP-8h de 40 mg/m³ soit 7 ppm**.

Dans les études d'inhalation chez le rat, aucun effet n'a été observé sur l'audition après une exposition à 1600 ppm au trichloroéthylène seul (pendant 12 ou 13 semaines) (NOAEL) (Crofton 1997, Rebert 1982). Les concentrations de référence provoquant une augmentation de 15 dBA du seuil auditif étaient de 1418 ppm (données d'exposition de 4 semaines) et 1707 ppm (données d'exposition de 13 semaines) (Crofton 1997). L'exposition combinée à 3000 ppm de trichloroéthylène (seule dose testée) et 95 dBA de bruit conduit à des interactions synergiques (Muijser 2000).

Les rares études disponibles chez l'homme indiquent que le trichloroéthylène peut être ototoxique chez les humains, mais les concentrations d'exposition dans ces études n'ont pas pu être évaluées (Szulc-Kuberska 1976, Tomasini 1971).

La VLEP-8h pour le trichloroéthylène recommandée par le CES vise à protéger de l'atteinte rénale. Le NOAEL de 100 ppm pour cet effet est bien inférieur à celui à partir duquel les pertes auditives sont constatées chez le rat. Ainsi, protéger de l'effet rénal revient de facto à protéger de l'effet ototoxique du TCE.

Le CES VLEP ne recommande pas l'attribution de la mention « ototoxique » pour le trichloroéthylène.

4.4 Le monoxyde de carbone

La toxicité du monoxyde de carbone vient de sa capacité à se lier à l'hémoglobine, pour former la carboxyhémoglobine, ce qui inhibe le transport de l'oxygène dans le sang.

Le CES-VLEP a recommandé (ANSES 2011) de fixer une valeur limite d'exposition professionnelle-8h pour le monoxyde de carbone (CO) à **20 mg.m⁻³, soit environ 17 ppm**.

Cette recommandation a pour objectif d'empêcher, sur les lieux de travail, une éventuelle hypoxie tissulaire provoquée par la conversion de l'oxyhémoglobine en carboxyhémoglobine (HbCO).

Chez l'homme, de nombreuses études conduites chez des adultes sains montrent que la consommation maximale en oxygène est diminuée à partir de 5% de HbCO avec des effets de diminution de la capacité à travailler et des perturbations neurocomportementales.

Par contre à 2,9% d'HbCO, aucun effet n'est observé dans la population adulte saine à laquelle peut être comparée la population des salariés.

Le modèle mathématique retenu pour modéliser le profil toxicocinétique du CO dans l'organisme (Coburn-Foster-Kane, 1965), montre que 2,9% de HbCO correspond à une exposition à une concentration de CO de 19,5 mg.m⁻³.

Pour une meilleure protection de la santé du travailleur, le CES VLEP recommande non pas une VLCT-15 min pour le CO mais une valeur plafond de 200 ppm (soit 230 mg.m⁻³). Cette valeur ne doit être dépassée à aucun moment d'une journée de travail.

Dans les études par inhalation chez le rat, le monoxyde de carbone seul n'a pas d'incidence sur le système auditif à des concentrations allant jusqu'à 1500 ppm (NOAEL) (Chen 1999). Cependant, il

peut potentialiser les effets du bruit, même lorsque les niveaux de bruit ne sont pas suffisants pour provoquer un changement dans l'audition.

En combinaison avec le bruit (95 dBA à 100 kHz), le NOAEL expérimental était de 300 ppm et le LOAEL de 500 ppm (Chen 1999, Fechter 2000, Lund 2004).

L'intoxication humaine aiguë par le monoxyde de carbone a été associée à une perte auditive, même en l'absence d'exposition à un bruit excessif.

Il n'est pas démontré qu'une exposition professionnelle chronique au monoxyde de carbone potentialise les effets du bruit.

L'exposition humaine au monoxyde de carbone et au bruit à des niveaux supérieurs à 90 dBA augmentent les seuils d'audition (Lacerda 2007). Dans un petit sous-ensemble, la perte d'audition était significative pour des expositions comprises entre 16 et 35 ppm de CO en combinaison avec du bruit (Lacerda, 2007).

La VLEP-8h pour le CO est de 17 ppm ; elle a été établie pour conserver dans le sang un taux de carboxyhémoglobine en dessous de 3%, et prévenir les effets neurocomportementaux et cardiovasculaires tout en maintenant les capacités d'exercice nécessaires au travail. A cette VLEP-8h une étude pilote montre des pertes d'audition associées à un bruit supérieur à la valeur réglementaire de 80dBA conduisant à la mise en place de mesures préventives.

Par ailleurs, la BMD calculée aux bornes inférieures donne pour le rat des doses de références pour les seuils auditifs de 194 et 320 ppm, cette valeur est très proche de la valeur plafond recommandée par le CES sans tenir compte d'une quelconque exposition au bruit.

Le CES VLEP recommande l'attribution de la mention « ototoxique » pour le monoxyde de carbone.

5- Conclusions et recommandations du CES VLEP

Le CES VLEP estime nécessaire d'accorder une attention particulière aux effets de la coexposition aux substances chimiques et au bruit. En conclusion, il recommande d'attribuer la mention « ototoxique » aux substances suivantes : styrène, toluène et monoxyde de carbone.

6- Références

AFSSET 2008 : Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel portant sur l'évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le toluène

ANSES 2011 : Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel portant sur l'évaluation des indicateurs biologiques d'exposition au toluène en vue de la fixation de valeurs limites biologiques ou de valeurs biologiques de référence.

ANSES 2011 : Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel portant sur l'évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le monoxyde de carbone

ANSES 2010 : Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel portant sur l'évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le styrène

ANSES 2012 : Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel portant sur l'évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le trichloroéthylène (document pour consultation)

- Bernardi APA. Workers exposed to noise and toluene: study of otoacoustic emissions and contralesional suppression. São Paulo, Brazil: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 2000 (Master's degree dissertation in Portuguese cited by NEG 2010).
- Campo P, Loquet G, Blachère V, Roure M. Toluene and Styrene Intoxication Route in the Rat Cochlea. *Neurotoxicology and Teratology* 1999; 21: 427-434
- Campo P., Lataye R., Cossec B., Placidi V. Toluene-induced hearing loss: A mid frequency location of the cochlear lesions. *Neurotoxicology and Teratology* 1997; 19: 129-149.
- Chen GD, Chi LH, Kostyniak PJ, Henderson D. Styrene induced alterations in biomarkers of exposure and effects in the cochlea: mechanisms of hearing loss. *Toxicol Sci* 2007;98:167-177.
- Chen GD, Fechter LD. Potentiation of octave-band noise induced auditory impairment by carbon monoxide. *Hear Res* 1999;132:149-159.
- Crofton KM, Zhao X. The ototoxicity of trichloroethylene: extrapolation and relevance of high-concentration, short-duration animal exposure data. *Fundamental and Applied Toxicology* 1997;
- Fechter LD, Cheng GD, Rao D. Characterising conditions that favour potentiation of noise induced hearing loss by chemical asphyxiants. *Noise Health* 2000; 3: 11-21
- Johnson AC, Canlon B. Progressive hair cell loss induced by toluene exposure. *Hear Res* 1994 a;75:201-208.
- Johnson, A. Canlon. B.: Toluene exposure affects the functional - activity of the outer hair cells. *Hearing Research* 1994b; 72: 189-196
- Johnson AC, Morata TC, Lindblad AC, Nylén PR, Svensson EB, Krieg E, Aksentijevic A, Prasher D. Audiological findings in workers exposed to styrene alone or in concert with noise. *Noise Health* 2006; 8:45-57.
- Lacerda A. Effets de l'exposition chronique au monoxyde de carbone et au bruit sur l'audition. Montréal, Canada: Faculté des études supérieures de l'Université de Montréal, 2007, thèse de doctorat
- Lataye R, Campo P, Pouyatos B, Cossec B, Blachere V, Morel G. Solvent ototoxicity in the rat and guinea pig. *Neurotoxicology and Teratology* 2003; 25: 39-50
- Lataye R, Campo P, Loquet G, Morel G. Combined effects of noise and styrene on hearing: comparison between active and sedentary rats. *Noise Health* 2005;7:49-64.
- Lataye R, Maguin K, Campo P. Increase in cochlear microphonic potential after toluene administration. *Hear Res* 2007;230:34-42.
- Loquet G, Campo P, Lataye R, Cossec B and Bonnet P. Combined effects of exposure to styrene and ethanol on the auditory function in the rat. *Hearing Research* 2000; 148: 173-180
- Lund SP, Kristiansen GB. Studies on the auditory effects of combined exposures to noise, toluene, and carbon monoxide. *Noise and industrial chemicals: interaction effects on hearing and balance*. Pp 56-76. *NoiseChem*. Key action 4: Environment and health 2001-2004, final report, June 2004.
- Mäkitie AA, Pirvola U, Pyykkö I, Sakakibara H, Riihimäki V, Ylikoski J. [The ototoxic interaction of styrene and noise](#). *Hear Res*. 2003 May;179(1-2):9-20.
- Mäkitie A, Pirvola U, Pyykkö I, Sakakibara H, Riihimäki V, Ylikoski J. Functional and morphological effects of styrene on the auditory system of the rat. *Arch Toxicol* 2002;76:40- 47.
- Mascagni P, Formenti C, Pettazoni M, Feltrin G, Toffoletto F. [Hearing function and solvent exposure: study of a worker population exposed to styrene]. *G Ital Med Lav Ergon* 2007;29:277-279.
- Morata TC, Dunn DE, Kretschmer LW, Lemasters GK, Keith RW. Effects of occupational exposure to organic solvents and noise on hearing. *Scand J Work Environ Health* 1993;19:245-254.
- Morata TC, Johnson AC, Nylén P, Svensson EB, Cheng J, Krieg EF, Lindblad AC, Ernstgard L, Franks J. Audiometric findings in workers exposed to low levels of styrene and noise. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 2002; 44:806-814

- Morata TC, Fiorini AC, Fischer FM, Colacioppo S, Wallingford KM, Krieg EF, Dunn DE, Gozzoli L, Padrao MA, Cesar CL. Toluene-induced hearing loss among rotogravure printing workers. *Scandinavian Journal of Work Environment and Health* 1997; 23: 289-298
- Muijser H, Lammers JH, Kullig BM. Effects of exposure to trichloroethylene and noise on hearing in rats. *Noise Health* 2000; 2:57-66.
- NEG, The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals 142. Occupational exposure to chemicals and hearing impairment AC Johnson and TC Morata, 2010
- Nylén P, Hagman M, Johnson AC. Function of the auditory and visual systems, and of peripheral nerve, in rats after long-term combined exposure to n-hexane and methylated benzene derivatives. I. Toluene. *Pharmacol Toxicol* 1994b; 74:116-123.
- Nylén P, Hagman M. Function of the auditory and visual systems, and of peripheral nerve, in rats after long-term combined exposure to n-hexane and methylated benzene derivatives. II. Xylene. *Pharmacol Toxicol* 1994a;74:124-129.
- Pryor GT, Dickinson J, Feeney E, Rebert CS. Hearing loss in rats first exposed to toluene as weanlings or as young adults. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1984a; 6:111-119.
- Pryor GT, Dickinson J, Howd RA, Rebert CS. Transient cognitive deficits and highfrequency hearing loss in weanling rats exposed to toluene. *Neurobehavioral Toxicology and Teratology* 1983; 5: 53-7
- Pryor GT, Howd RA. Toluene-induced ototoxicity by subcutaneous administration. *Neurobehavioral Toxicology and Teratology* 1986; 8: 103-4
- Pryor GT, Rebert CS, Dickinson J, Feeney EM. Factors affecting toluene-induced ototoxicity in rats. *Neurobehavioral Toxicology and Teratology* 1984b; 6: 223-38
- Rebert CS, Houghton PW, Howd RA, Pryor GT. Effects of hexane on the brainstem auditory response and caudal nerve action potential. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1982;4:79-85.
- Rebert CS, Sorenson SS, Howd RA, Pryor GT. Toluene-induced hearing loss in rats evidenced by the brainstem auditory-evoked response. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1983;5:59-62.
- Sliwinska-Kowalska M, Zamyslowska-Szmytke E, Szymczak W, Kotylo P, Fiszler M, Wesolowski W, Pawlaczyk-Luszczynska M. Ototoxic effects of occupational exposure to styrene and co-exposure to styrene and noise. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 2003; 45: 15-24
- Sliwinska-Kowalska M, Zamyslowska-Szmytke E, Kotylo P, Wesolowski W, Dudarewicz A, Fiszler M, Pawlaczyk-Luszczynska M, Politanski P, Kucharska M, Bilski B. [Assessment of hearing impairment in workers exposed to mixtures of organic solvents in the paint and lacquer industry]. *Med Pr* 2000;51:1-10 (in Polish with English abstract)
- Szulc -Kuberska J, Tronczynska J, Latkowski B Oto-neurological investigations of chronic trichloroethylene poisoning. *Minerva Otorinolaringologica* 1976; 26: 108-112
- Tomasini M, Sartorelli E. [Chronic poisoning from inhalation of commercial trichloroethylene with impairment of the 8th pair of cranial nerves]. *Med Lav* 1971;62:277-280 (in Italian).
- Triebig G, Bruckner T, Seeber A. Occupational styrene exposure and hearing loss: a cohort study with repeated measurements. *Int Arch Occup Environ Health* 2009;82:463-480.
- Vrca A, Karacic V, Bozicevic D, Bozиков V, Malinar M. Brainstem auditory evoked potentials in individuals exposed to long-term low concentrations of toluene. *Am J Ind Med* 1996;30:62-66.

Date de validation des conclusions et de la synthèse: le 12 décembre 2013

Sigles et abréviations

ACGIH : American Conference of Governmental Industrial Hygienists

AM : acide mandélique

APG : acide phénylglyoxalique

BAuA : Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin

BMD : benchmark dose

CES : comité d'experts spécialisé

CO : monoxyde de carbone

dBA : décibel pondéré

dB SPL : décibel de niveau de pression sonore

EOAT : Emissions oto-acoustiques transitoires

HbCO : carboxyhémoglobine

IBE : indicateur biologique d'exposition

IC : intervalle de confiance

LOAEC : Lowest Observed Adverse Effect Concentration (concentration minimale observée avec effet nocif)

LOAEL : Lowest Observed Adverse Effect Level (dose minimale observée avec l'effet nocif)

NIOSH : National Institut for Occupational safety and Health (USA)

NOAEC : No Observed Adverse Effect Concentration (concentration sans effet nocif observée)

NOAEL : No Observed Adverse Effect Level (dose sans effet nocif observée)

OEHHA : Office of Environmental Health Hazard Assessment

OMS : Organisation Mondiale de la Santé (ou WHO en anglais)

OR : odd ratio

NR : non renseigné

ppm : parties par millions

SCHER : Scientific Committee on Health and Environmental Risks ; comité scientifique des risques sanitaires et environnementaux de l'Union Européenne.

SD : écart type

SCOEL : Scientific Committee for Occupational Exposure Limits (ou CSLEP en français)

TCE : trichloroéthylène

US EPA : United-States Environmental Protection Agency

VBR : valeur biologique de référence

VLB : Valeur Limite Biologique

VLCT : Valeur Limite Court Terme

VLEP : Valeur Limite d'Exposition Professionnelle

Glossaire

- ✓ Décibel pondéré (dBA) : c'est une mesure relative à l'intensité du bruit mesuré, mais pondérée en fonction de la sensibilité de l'oreille interne. En effet l'oreille perçoit mieux à certaines fréquences notamment autour de (3000 à 40000 Hz). On applique un coefficient

de pondération (appelé A) pour tenir compte des variations de sensibilité de l'oreille interne en fonction des fréquences.

- ✓ Le décibel de niveau de pression sonore (dB SPL) prend comme niveau de référence le plus petit niveau de pression acoustique perceptible à l'oreille humaine. Le plus petit son audible par l'être humain est typiquement de 0 dB SPL (seuil d'audition). Dans la pratique, « dB » est souvent utilisé pour « dB SPL ».

1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine

1.1 Contexte

Le CES VLEP estime nécessaire d'accorder une attention particulière aux effets de la coexposition aux substances chimiques et au bruit. Il a ainsi élaboré entre juin 2012 et avril 2013 un document méthodologique repère pour prévenir les effets de la coexposition professionnelle au bruit et aux substances chimiques. L'adoption de ce document méthodologique l'a conduit à réexaminer en parallèle certaines substances qu'il avait déjà expertisées afin d'évaluer la nécessité de leur attribuer une mention « ototoxique ».

1.2 Objet de l'autosaisine

Sur la base des connaissances disponibles, le CES VLEP a réexaminé certaines substances pour lesquelles il avait déjà recommandé des limites d'exposition en considérant une coexposition au bruit pour accorder une éventuelle mention « ototoxique ».

1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre (Anses, CES, GT, rapporteur(s)) et organisation

L'Anses a confié au Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » l'instruction de cette autosaisine.

Ce dernier a mandaté 3 rapporteurs (1 expert du CES, 1 expert de l'ototoxicité et 1 agent de l'Anses) pour la réalisation des travaux d'expertise.

Les résultats de ces travaux ont abouti à la rédaction de ce document qui a été discuté par les experts du CES lors de trois reprises avant d'être adopté le 9 juillet 2013. Le résultat de l'expertise collective indiquée ci-dessous tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES.

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 – prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

Ce document a été rédigé en se basant sur des rapports d'organismes experts : CONCAWE 2005, WHO 2005, EU-OSHA 2009, IRSST, 2009, NEG 2010. Les articles sources ont été consultés quand cela a été jugé nécessaire. Par ailleurs, une revue de la littérature sur medline, Toxline et Scopus a été effectuée sur 2010-2012.

2 Application du document repère relatif pour prévenir des effets de la co-exposition professionnelle au bruit et aux substances chimiques : Cas des substances déjà traitées par le CES VLEP

Les substances pour lesquelles le CES VLEP a déjà recommandé des limites d'exposition sont ici réexaminées au regard de leur ototoxicité et la recherche dans la littérature d'une relation dose/réponse est effectuée pour voir si la VLEP proposée protège de cet effet.

2.1 Le styrène :

2.1.1 Rappel des recommandations du CES VLEP

En 2010, le CES VLEP avait recommandé pour le styrène (AFSSET 2010) :

- de fixer **une valeur limite d'exposition professionnelle sur 8 heures (VLEP-8h) de 100 mg.m⁻³** (soit 25 ppm) pour prévenir d'éventuels effets neurotoxiques sur les lieux de travail. Cette recommandation est déduite de l'examen de la littérature scientifique et est cohérente avec les analyses réalisées par d'autres comités tels que le SCHER³ en 2008 et l'ACGIH⁴ en 2007. Elle conduit à abaisser de 2 fois la valeur indicative actuellement en vigueur ;
- de fixer **une valeur limite court terme sur 15 minutes (VLCT-15min) à 200 mg.m⁻³** pour éviter les pics d'exposition susceptibles d'induire une irritation des membranes muqueuses du système respiratoire. Cette recommandation est basée sur une étude chez l'homme (Stewart *et al.*, 1968) qui retient une concentration maximale de styrène ne produisant pas d'effets d'irritation à 50 ppm ;
- d'attribuer la « **mention peau** » car des éléments quantitatifs conduisent à considérer que l'exposition cutanée peut participer de façon substantielle à la charge corporelle.
- Par ailleurs en 2012, une nouvelle expertise sur le styrène a permis de retenir certains indicateurs biologiques d'exposition en vue de fixer une valeur limite biologique. Les résultats de cette expertise sont résumés dans le tableau ci-dessous

³ SCHER : Scientific Committee on Health and Environmental Risks ; comité scientifique des risques sanitaires et environnementaux de l'Union Européenne.

⁴ ACGIH : American Conference of Governmental Industrial Hygienists

Styrène urinaire	VLB basée sur une exposition à la VLEP-8h : 40 µg.L ⁻¹
En fin de poste	VLB basée sur un effet sanitaire : Non
	Valeurs biologiques de référence : NR
Somme de la concentration urinaire d'acide mandélique et d'acide phenylglyoxylique	VLB basée sur une exposition à la VLEP-8h : 600 mg.g ⁻¹ cr
En fin de poste	VLB basée sur un effet sanitaire : Non
	Valeurs biologiques de référence : 3 mg.g ⁻¹ cr

Tableau 2 : Résultats de l'expertise « Evaluation des indicateurs biologiques d'exposition pour le Styrène en vue de fixer une VLB »

2.1.2 Le styrène combiné avec le bruit

Certaines expériences ont montré que le bruit interagit avec le styrène d'une manière synergique (Lataye, 2000 et 2007, Mäkitie 2003).

L'exposition combinée à 600 ppm de styrène et à 100-105 dBA de bruit (12 heures/jour, 5 jours/semaine pendant 4 semaines) a provoqué des déficits auditifs et des pertes de cellules ciliées externes dont les amplitudes suivent une loi synergique. A 300 ppm, aucune interaction n'a été observée (Mäkitie 2003).

L'exposition à 400 ppm de styrène en combinaison avec un bruit de 86,2 dBA (6 heures / jour, 5 jours/semaine pendant 4 semaines) a entraîné, chez des rats actifs, une perte de cellules ciliées externes plus grande que celle provoquée par une exposition au styrène seul. La seule exposition à ce niveau de bruit n'a pas induit de perte de cellules ciliées externes (Lataye 2005).

2.1.3 Le styrène combiné à d'autres agents

L'éthanol, administré par gavage (4 g/kg de poids corporel, 1fois/ jour, 5 jours par semaine pendant 4 semaines), n'a pas d'incidence sur la fonction auditive chez les rats. En revanche, l'absorption d'éthanol potentialise les effets du styrène (750 ppm, 6 heures /jour, 5 jours / semaine pendant 4 semaines) sur le système auditif périphérique. Le styrène seul a provoqué un déplacement permanent de seuils auditifs d'environ 10 dBA à 2 et à 16-20 kHz, tandis qu'une exposition combinée au styrène et à l'éthanol a provoqué une perte auditive d'amplitude plus importante (20-30 dBA) sur une gamme de fréquences plus étendues (2-24 kHz). Par ailleurs, la perte de cellules ciliées externes provoquée par l'exposition combinée « styrène+éthanol » était supérieure à celle constatée après une exposition seule de styrène.

Les rats exposés simultanément au styrène et à l'éthanol ont vu augmenter l'activité de l'enzyme CYP dans le foie par rapport à des rats exposés au styrène seul (Loquet 2000).

Le trichloroéthylène n'a pas montré d'interaction synergique ou antagoniste avec le styrène dans le groupe de rats ayant reçu des concentrations efficaces équivalentes de ces deux solvants (8 heures/jour pendant 5 jours). Une diminution de l'audition au niveau du système nerveux a pu être reliée de manière linéaire par modélisation aux taux sanguins de solvant (Rebert 1993).

2.1.4 Observations sur l'homme

Plusieurs études épidémiologiques ont été menées en milieu professionnel concernant les effets du styrène sur le système auditif ainsi que sur l'interaction du styrène avec le bruit.

Aucune étude ne mentionne une exposition des salariés à une exposition au styrène dans un environnement totalement calme. Toutefois, dans plusieurs études, des groupes de salariés

étaient exposés au styrène et à des niveaux de bruit inférieur à 85 dBA. Ces études sont examinées ci-dessous.

Dans une première étude, les résultats audiométriques de salariés exposés au styrène dans une usine de construction de bateaux ont été évalués. Les registres de l'usine ont indiqué que l'exposition variait de 5,6 à 24 ppm, bien que de rares pics au-dessus de 70 ppm aient pu se produire. Ces salariés étaient également exposés à de l'acétone. Les niveaux de bruit n'ont pas été mesurés mais ont été estimés à moins de 85 dBA. Les dossiers audiométriques n'indiquaient pas de pertes auditives dues à des causes autres que l'exposition au bruit.

Cependant, 7 des 18 salariés affichaient des résultats anormaux du système nerveux central auditif. En outre, 16 des salariés ont montré des résultats anormaux aux tests impliquant le système vestibulaire (Moller 1990).

Une étude similaire chez les salariés exposés au styrène 3-92 ppm a été rapportée par Calabrese et al, en 1996. Les auteurs ne constatent aucun effet lorsque l'on mesure l'audiométrie tonale liminaire. Cependant, ils ont pu conclure que 17 des 20 salariés avaient des réflexes vestibulaires déficients.

Muijser et al (1988) ont comparé deux groupes exposés au styrène, directement (en moyenne 32 ppm) et indirectement (14 ppm). Les expositions individuelles pouvaient parfois atteindre jusqu'à 164 ppm dans le groupe directement exposé. Les niveaux de bruit étaient généralement faibles, 66-70 dBA, mais pouvaient parfois atteindre jusqu'à 104 dBA. Une différence significative en seuils d'audition sur les hautes fréquences a été notée entre les groupes.

L'exposition au styrène et au bruit a été évaluée pour 299 salariés canadiens dans l'industrie de la fibre de verre. Les niveaux d'exposition atmosphérique VLEP-8h pour les salariés directement ou indirectement exposés au styrène étaient respectivement de 25 ppm et 8 ppm, tandis que les expositions au bruit étaient identiques dans les deux groupes, à savoir entre 88 et 90 dBA. L'association entre l'exposition au bruit (basée sur un niveau de bruit estimé sur la vie entière) et la perte d'audition s'est révélée significative. Les résultats ont rapporté une bonne corrélation entre l'exposition au styrène et la perte auditive mais seulement à des fréquences spécifiques (4 et 6 kHz) et dans l'oreille gauche, mais pas dans l'oreille droite. L'exposition au bruit, aussi bien que l'âge, ont été trouvés comme des facteurs confondants pour imputer une perte auditive au styrène, du coup, ils sont susceptibles de masquer l'effet du styrène (Sass-Kortsak, 1995). Les effets du styrène ont été étudiés chez des salariés de sexe masculin travaillant dans des usines produisant des boutons en plastique ou des baignoires (Morioka 1999, 2000). Dans une première étude, les salariés dont l'exposition au bruit dépassait 85 dBA ont été exclus. Les participants ont été exposés à un mélange de solvants, principalement du styrène et du toluène. Sur les 93 participants, seuls 6 ont été exposés à des niveaux de styrène qui dépassaient 50 ppm et 2 ont été exposés à des niveaux dépassant 50 ppm de toluène (Morioka 1999).

Dans une seconde étude, 48 participants ont été divisés en trois sous-groupes selon l'exposition : un groupe témoin de non exposés, un groupe exposé à des niveaux de bruit de 82-86 dBA, et un groupe exposé à des niveaux moyens faibles de styrène (22 ppm, [3,7 à 46]) et au bruit (69-76 dBA) (Morioka 2000). Aucun effet du solvant n'a pu être détecté par les tests audiométriques de routine jusqu'à 8 kHz. En revanche, dans les deux études, l'audition évaluée par audiométrie haute fréquence (10-16 kHz) a montré une perte de sensibilité chez les salariés exposés au styrène pendant 5 ans ou plus, bien que les niveaux de bruit aussi bien que la concentration de styrène dans l'air aient été dans les limites recommandées par plusieurs organismes internationaux.

La déficience auditive a été reliée aux concentrations de styrène dans l'air et aux concentrations urinaires d'acide mandélique (AM), biomarqueur du styrène (Morioka 1999, 2000).

La corrélation entre concentration d'AM et la perte d'audition a également été observée lors d'une étude transversale menée en Suède. L'étude visait à étudier les effets de l'exposition professionnelle à de faibles niveaux de styrène combinée au bruit (Morata 2002 ; Johnson 2006). Les mesures du styrène ont été effectuées pour tous les salariés. La durée d'exposition au styrène a été reconstruite par estimation en utilisant les dossiers de l'entreprise. Pour environ 60% des sujets testés dans les groupes exposés au bruit (avec ou sans styrène), les niveaux de bruit

étaient supérieurs à 85 dBA mesurés à l'extérieur des protections auditives. La gamme d'exposition au bruit était similaire dans les deux groupes (75 à 116 dBA). Les expositions au styrène étaient faibles, en moyenne de 3,5 ppm, avec un niveau maximum de 22 ppm (valeur sur 8h) dans le groupe exposé au styrène seul et de 2,8 ppm dans le groupe exposé à la fois au styrène et au bruit.

Les résultats montrent que les salariés exposés au styrène (avec ou sans bruit) avaient une baisse significative de leur seuil d'audiométrie tonale (pour des sons purs) à 2, 3, 4 et 6 KHz par rapport aux salariés exposés ou non au bruit seul.

De nombreuses variables ont été analysées pour évaluer les facteurs pouvant contribuer à la perte auditive : l'âge, l'exposition au bruit et les niveaux d'AM étaient significativement corrélés à la perte auditive dans le modèle utilisé : une régression logistique multivariée.

Les estimations de l'odd ratio (OR) pour la perte d'audition étaient 1,18 fois plus élevées pour chaque dBA d'exposition au bruit (95% IC 1.01-1.34), 1,19 fois plus élevées pour chaque année d'âge (95% IC 1,11-1,28) et 2,44 fois plus élevées pour chaque mmol supplémentaire (152mg) d'AM/g de créatinine (95%, IC 1,01 à 5,88). Aux valeurs limites biologiques recommandées par le NIOSH, 300 mg de AM/g de créatinine (~ 19 ppm dans l'air), l'OR pour la perte d'audition aurait dû être de 4,88 (c'est-à-dire 2 x 2,44, valeur retrouvée dans l'expérimentation). Les tests d'interaction entre le bruit et l'exposition au styrène n'étaient pas significatifs, suggérant un effet additif entre ces deux agents (Morata 2002). Cette interaction dépend certainement du niveau d'exposition des populations étudiées. Les résultats audiométriques ont ensuite été comparés à une base de données suédoise d'une population non exposée professionnellement au bruit (Johnson 2006). La batterie de tests audiolologiques incluait l'audiométrie tonale, les oto-émissions acoustiques provoquées, les produits de distorsion acoustiques, les transferts de fonction de modulation psychoacoustique, la reconnaissance vocale dans le bruit, et l'audiométrie de la réponse corticale. Les salariés exposés à la fois au bruit (> 85 dBA) et au styrène et au styrène seul (bruit < 85 dBA) avaient des seuils d'audiométrie tonale nettement moins performants dans la gamme de fréquence de 3-8 kHz par rapport aux sujets du groupe témoin, aux salariés exposés uniquement au bruit ou aux sujets du même âge recensés dans la base suédoise.

Sliwiska-Kowalska et collaborateurs, en 2003 et 2005, ont évalué les effets sur l'audition de l'exposition professionnelle au styrène seul et ceux du styrène combiné au bruit. La population étudiée incluait 290 ouvriers d'usine de plastique ou dans la fabrication de bateaux exposés à un mélange de solvants avec le styrène comme composé principal.

Les niveaux moyens de l'exposition professionnelle au styrène vie entière étaient de 14 ppm (de 0,8 à 71ppm) et celui au bruit de 82 dBA (entre 71 et 93dBA). Le groupe témoin totalisait 223 sujets, notamment des cols blancs qui n'étaient exposés ni au solvant, ni au bruit (n = 157), et des ouvriers d'une usine de métal qui n'étaient pas exposés au styrène mais seulement au bruit (n = 66). Le niveau de bruit moyen dans le groupe exposé uniquement au bruit était de 89 dBA et dans le groupe témoin non-exposé de 73 dBA.

La perte auditive a été observée chez 63% des salariés exposés au styrène et chez 42% des témoins. L'OR pour la perte d'audition dans le groupe exposé au styrène était de 3,9 (95% IC 2,4 à 6,2, ajusté à l'âge, au sexe, à l'exposition professionnelle actuelle et passée). Les seuils auditifs différaient sensiblement en comparaison avec le groupe témoin dans une large gamme de fréquences allant de 1 à 8 kHz.

Selon le type d'exposition, le groupe exposé au styrène a été divisé en 4 sous-groupes : exposés au styrène seulement (n = 194), exposés au styrène et au bruit (n = 56), exposés au styrène et au toluène (n = 26), exposés au styrène, toluène et bruit (n = 14). La perte auditive a été observée chez 79% des salariés exposés au styrène, au toluène et au bruit, chez 77% du groupe exposé au styrène et au bruit, chez 77% du groupe exposé au styrène et au toluène, chez 56% du groupe exposé au styrène seul, chez 63% du groupe exposé uniquement au bruit et chez 34% du groupe témoin. Les OR pour la perte d'audition ajustée sur l'âge et le sexe ont été respectivement de : 5,2 pour le groupe exposé au styrène seul, 3,4 pour le groupe exposé au bruit seul, 10,9 pour le groupe exposé au styrène et au bruit, 13,1 pour le groupe exposé au styrène et toluène et 21,5 pour le groupe exposé au styrène, toluène et bruit (tous les résultats étaient significatifs lorsque

comparés au groupe témoin). Une augmentation significative des seuils d'audition a été trouvée dans tous les sous-groupes au sein de la gamme de fréquences 2-8 kHz par rapport au groupe témoin. Le seuil le plus élevé d'audition a été trouvé dans le groupe exposé au styrène (Sliwinska-Kowalska 2003, 2005).

Au cours d'une petite étude concernant 16 salariés d'une usine de fabrication de bateaux en Allemagne, aucune corrélation n'a pu être retrouvée entre les pertes auditives et les mesures biologiques d'exposition au styrène. Le niveau d'exposition a été évalué en utilisant la somme des IBE de l'acide mandélique (AM) et de l'acide phénylglyoxylique (APG) dans les urines. La valeur moyenne était de 656 mg/g de créatinine (écart type SD 639, 72-2213) pour les ouvriers de plasturgie et 130 mg/g de créatinine (SD 129, 25 à 478) pour les témoins (Hoffmann 2006). Cette valeur correspond à environ 22 ppm de styrène dans l'air pour les lamineurs et 4,3 ppm pour les témoins en supposant que 20 ppm correspondent à 600 mg/g de créatinine. Les niveaux de bruit n'ont pas été indiqués.

Cette étude a été poursuivie par une enquête plus vaste réalisée auprès des salariés de la même usine de fabrication de bateaux (Triebig et al., 2009). Les salariés exposés à un niveau de bruit supérieur à 85 dBA ont été exclus.

L'audition, y compris celle des hautes fréquences, a été évaluée par audiométrie tonale entre 0,125 et 16 kHz et complétée parfois avec des émissions oto-acoustiques transitoires (EOAT). Les niveaux d'exposition au styrène ont été évalués par la surveillance biologique en utilisant AM + APG dans l'urine ainsi que les niveaux de styrène dans le sang. L'historique de la durée et du niveau des expositions au styrène ont été estimés en utilisant les dossiers de l'entreprise. Un total de 248 salariés ont été divisés en trois groupes avec une exposition au styrène estimée définie comme faible, moyenne ou élevée. La moyenne des valeurs AM + APG urinaires pour les trois groupes exposés étaient de 51 (SD 27), 229 (SD 103) et 970 (SD 410) mg/g créatinine. D'après les calculs des auteurs ces valeurs correspondent à des niveaux de styrène dans l'air d'environ 2-3, 8-15 et 40-50 ppm. De nombreuses analyses statistiques ont été réalisées sur la relation entre les seuils d'audition et les niveaux d'exposition au styrène, aussi bien actuels que vie entière. Aucune différence de seuils d'audiométrie tonale ou d'amplitude d'EOAT n'a été retrouvée entre les trois groupes exposés. Toutefois, des seuils d'audition élevés pour certaines fréquences (> 25 dBA, 3-6 kHz) et un risque accru de perte d'audition ont été retrouvés dans un sous-groupe (n = 17) exposés pendant 10 à 26 ans à des niveaux élevés de styrène (30-50 ppm, avec des niveaux supérieurs à 50 ppm dans le passé) contre un groupe (n = 34) exposés pendant un temps plus court (2-16 ans) à des niveaux bas. L'OR était de 7,5 (IC 95% 1,1 à 51,4) ajusté sur l'éducation, l'âge, la consommation d'alcool, et la langue maternelle. Les niveaux d'exposition atmosphérique ont été estimés à partir de la moyenne de concentration urinaire d'AM + APG à 660 mg/créatinine (SD 613). La valeur correspondante pour le groupe faiblement exposé était de 200 mg AM+ APG/g de créatinine (SD 171) (Triebig, 2009).

Mascagni et al (2007) ont réalisé une audiométrie tonale chez 32 salariés exposés au styrène dans une industrie italienne de fabrication de bateaux à base de fibres de verre et de plastique renforcé avec une durée d'exposition moyenne de 7 ans. Les seuils d'audition ont été comparés à 60 sujets témoins. L'exposition au styrène a été mesurée en utilisant les biomarqueurs AM+APG dans les urines. La valeur moyenne pour le groupe exposé était de 149 mg/g de créatinine (SD 80, de 20 à 410) (Mascagni et al. 2007). Cela correspond à environ 5 ppm de styrène atmosphérique (DFG). Les niveaux de bruit ont été mesurés sur un Lex,d (8heures) de 74 dB A.

Vingt-quatre des salariés exposés ont été comparés aux témoins appariés en fonction de l'âge. Ils avaient des seuils auditifs légèrement mais significativement ($p < 0,05$) supérieurs par rapport aux témoins à toutes les fréquences (sauf à 8 kHz sur l'oreille droite) (Mascagni et al. 2007). L'étude confirme les résultats d'études antérieures avec de plus grandes populations, à savoir que le styrène seul peut causer une légère augmentation du seuil d'audition.

Morata et al. en 2011, ont publié une étude dont l'objectif était d'évaluer la perte d'audition chez les salariés exposés au styrène seul ou en coexposition avec le bruit. Cette étude transversale a été réalisée dans le cadre d'un projet de la Commission Européenne intitulé NoiseChem. Elle

concernait 1620 salariés âgés de 18-72 ans. Les participants étaient exposés au styrène seul ou en combinaison avec le bruit, dans une usine de fabrication de composites en fibres de verre renforcée (n = 862).

Les groupes témoins étaient composés de salariés exposés au bruit seul (n = 400) ou des témoins sans aucune exposition (n = 358).

Les expositions réelles au styrène variaient de 0 à 309 mg/m³, alors que la moyenne des niveaux de bruit allait de 70 à 84 dB (A).

Les seuils audiométriques des salariés exposés au styrène étaient significativement plus élevés que ceux des témoins.

L'âge, le sexe, et l'exposition au styrène étaient les facteurs les plus significatifs des pertes d'audition selon le modèle de régression logistique multiple appliqué (P < 0,001). L'exposition au bruit (<85 dBA p < 0,001; ≥ 85 dB (A) p = 0,0192) interagissait de manière significative avec l'exposition au styrène pour augmenter la perte auditive. Les auteurs en ont conclu que l'exposition professionnelle au styrène est un facteur de risque de perte auditive, et que les salariés exposés au styrène devraient être inclus dans les programmes de prévention des pertes auditives.

2.1.5 Conclusions sur le styrène

Basé sur des études disponibles chez le rat, la NOAEL pour le styrène seul correspond à environ 250 ppm par inhalation (Chen, 2007 ; NEG, 2010). Dans les études d'inhalation chez le rat, 300 ppm (pendant 4 semaines) a été identifié comme un niveau sans effet ototoxique, à la fois avec et sans exposition au bruit (100 dB SPL, Sound pressure level) (Makiti 2002, 2003). Cependant, chez les rats actifs, un LOAEL de 300 ppm pour le styrène seul en tant que substance ototoxique a été obtenu (Lataye et al., 2005).

Dans les études en milieu professionnel, les niveaux d'exposition de styrène répertoriés se situent en moyenne entre 3,5 à 50 ppm. Même aux expositions moyennes les plus faibles recensées chez les salariés (3,5 à 22 ppm), des pertes d'audition significatives ont pu être constatées (Johnson 2006, Mascagni 2007, Morata 1993, 1997, 2002). Les groupes exposés au styrène étaient soumis à un bruit inférieur à 85 dBA au moment de l'étude. Toutefois, des expositions au styrène et au bruit supérieures dans le passé, ainsi que des pics de concentration élevée dans le présent, sont susceptibles d'aggraver cet effet et de contribuer à une perte auditive plus importante.

Sliwiska-Kowalska (2003, 2005) a trouvé une corrélation positive entre la concentration moyenne de styrène vie-entière de 14 ppm et la perte auditive.

L'influence de l'exposition à long terme a été démontrée dans l'étude de Triebig et al, qui a prouvé l'atteinte auditive chez les salariés exposés à 30-50 ppm pendant au moins 10 ans avec des concentrations supérieures à 50 ppm dans le passé (Triebig, 2009).

La VLEP actuelle recommandée par le CES est de 25 ppm, afin de protéger des effets neurotoxiques de cette substance. Cependant, rien ne permet de permettre d'infirmier ou d'affirmer l'hypothèse qu'une coexposition au styrène à 25 ppm et à un niveau de bruit de 80 dBA (valeur moyenne réglementaire pour la mise en place de mesures préventives), aucune atteinte auditive ne sera constatée chez les salariés

2.2 Le toluène

2.2.1 Recommandations du CES pour cette substance

Le CES a recommandé de fixer pour le toluène (Afsset 2008, ANSES 2011) :

- une **valeur limite d'exposition (8h) de 20 ppm** (soit 75,4 mg/m³) ;
- une **VLCT de 100 ppm** (soit 377 mg/m³) ;
- de maintenir une **mention « peau »**.

Il est recommandé de fixer une valeur limite (8h) sur les lieux de travail pour le toluène de 20 ppm afin de prévenir d'éventuelles altérations visuelles de type discrimination des couleurs.

Afin de limiter les pics d'exposition, il est par ailleurs recommandé de fixer une VLCT à 100 ppm (soit 377 mg/m³) ; elle est pertinente également pour prévenir d'éventuels effets neurocomportementaux de courtes durées. Cette valeur est identique à la valeur de 100 ppm recommandée par le SCOEL en 2001.

La mention « peau » pour le toluène doit être maintenue en raison de l'existence de situations professionnelles pouvant conduire à une exposition cutanée au toluène liquide et pour lesquelles la pénétration cutanée est susceptible de contribuer substantiellement à une augmentation de la charge corporelle.

Choix de l'indicateur biologique d'exposition et de la valeur limite biologique

L'évaluation des IBE disponibles pour le toluène a conduit à retenir trois biomarqueurs d'exposition jugés pertinents pour la surveillance biologique des expositions professionnelles en vue de la construction de valeurs limites biologiques : le toluène sanguin, le toluène urinaire et l'ortho-crésol urinaire (*o*-crésol).

Des valeurs limites biologiques en milieu professionnel basées sur une exposition à la VLEP-8h et des valeurs biologiques de référence pour des personnes non professionnellement exposées ont pu être recommandées pour ces trois biomarqueurs.

Ainsi, l'Anses recommande pour le suivi biologique des salariés exposés au toluène de retenir :

- 1) pour le toluène sanguin
 - une valeur limite biologique (VLB) égale à **20 µg.L⁻¹** avec des prélèvements effectués en fin de semaine et début de poste pour évaluer l'exposition de la semaine de travail ;
 - une valeur biologique de référence (VBR) égale à **1 µg.L⁻¹** pour la population non professionnellement exposée.
- 2) pour le toluène urinaire
 - une VLB égale à **30 µg.L⁻¹** avec des prélèvements en fin de journée pour évaluer l'exposition de la journée de travail.
 - une VBR égale à **0,4 µg.L⁻¹** pour la population non professionnellement exposée.

Il est à noter que ce biomarqueur est le plus sensible et présente une bonne corrélation avec les concentrations atmosphériques même à de faibles expositions (inférieures à 20 mg.m⁻³).

- 3) pour l'*o*-crésol urinaire
 - une VLB égale à **300 µg.g⁻¹ de créatinine** avec des prélèvements en fin de semaine et fin de poste pour évaluer l'exposition de la semaine de travail ;
 - deux VBR pour la population non professionnellement exposée : une valeur de **50 µg.g⁻¹ de créatinine pour les non fumeurs** et une valeur de **250 µg.g⁻¹ de créatinine pour les fumeurs**.

Il est à noter que ce biomarqueur est le moins sensible : sa corrélation avec les concentrations atmosphériques basses (inférieures à 30 mg.m⁻³) n'est pas très forte.

2.2.2 Effets sur les animaux

Toluène seul

Plusieurs études animales ont montré des effets du toluène sur le récepteur auditif.

Le toluène provoque un dysfonctionnement auditif permanent chez le rat. Ces effets n'ont pas été retrouvés chez le chinchilla (Davis 2002) ou le cochon d'inde (McWilliams 2000). Chez la souris, le toluène accélère la progression de la perte auditive liée à l'âge d'une souche (C57BL/6J) qui avec une prédisposition génétique à la presbyacousie (perte auditive dans le cadre du processus de vieillissement) mais pas dans la souche normale de souris (CBA / Ca).

Les effets du toluène sur le système auditif du rat ont d'abord été rapportés par Pryor et al (1983) dans une étude traitant des effets neurocomportementaux de toluène.

L'ototoxicité du toluène se produit lors d'exposition relativement intense chez le rat, par exemple, 400 et 700 ppm ont été sans effet, même après 16 semaines d'exposition.

En revanche l'exposition à 1000 ppm de toluène 14 heures/jour a entraîné une perte auditive.

Trois jours d'exposition à 1500 ppm 14h/jour ou 2000 ppm 8h/jour étaient ototoxiques. Des expositions uniques à 4.000 ppm pendant 4 heures ou à 2.000 ppm pendant 8 heures étaient sans effet. L'exposition intermittente à 3000 ppm pendant 30 minutes toutes les heures pendant 8 h/jour a entraîné une perte auditive dans les 2 semaines, mais le même scénario d'exposition 4 h/ jour a été inefficace, même après 9 semaines (Pryor et al,1984).

Ainsi l'étude sur la plus longue période d'exposition est celle de Pryor (1984) dans laquelle 700 ppm (2625 mg / m³) de toluène pendant 16 semaines était une NOAEC avec une exposition de 14 h/j. Dans la même étude, la LOAEC était de 1000 ppm (3750 mg / m³) (14 heures par jour). Dans cette étude, la fonction auditive a été estimée selon un protocole évaluant la sensibilité auditive, cette méthode n'est pas considérée actuellement comme la plus fiable. On sait que des atteintes du système auditif peuvent être présentes sans être détectées par l'estimation de la sensibilité auditive. Dans l'étude de Campo et al. (1997), des pertes de cellules ciliées ont été mesurées dès 1000 ppm, alors que les seuils auditifs n'ont varié de manière significative qu'à 1500 ppm et plus. Dans l'étude de McWilliams et al. (2000), la fonction auditive était évaluée par l'intermédiaire des produits de distorsion acoustiques. Cette étude a révélé une déficience transitoire du système auditif à une concentration de toluène de 250 ppm, i.e. un quart de la NOAEC identifiée par Pryor et al (1984). Ainsi, il est possible que des effets aient pu être détectés à 700 ppm si les méthodes de mesure les plus sensibles avaient été utilisés, tels que l'examen morphologique, ou une mesure de l'acuité auditive.

En fait, dans une autre étude menée par l'équipe de Campo (Lataye et al, 2003), la perturbation de la fonction auditive (mesurée par émissions de produits de distorsion otoacoustiques) et examen histologique de la cochlée a été observée chez des rats 4 semaines après l'exposition à 600 ppm, 6 heures par jour pendant 5 jours. Chez le cochon d'inde, un tel effet n'a pas été observé même temporairement. Par conséquent, une NOAEC précise ne peut être établie à partir de la littérature scientifique disponible, mais elle est inférieure à 600 ppm

L'exposition au toluène (1000 ppm, 12 h/jour pendant 7 jours) semble accélérer la perte auditive liée à l'âge chez des souris prédisposées génétiquement à la perte auditive spontanée liée à l'âge (Li et al, 1992).

Les données électrophysiologiques ont montré que chez le rat, le toluène induit une perte d'audition principalement dans la zone des moyennes fréquences (16-20 kHz) (Campo et al, 1997; Johnson & Canlon, 1994; Crofton et Rebert, 1994). Le seuil auditif augmente de manière significative en fonction des concentrations de solvant.

Un léger décalage de fréquences existent entre les données électrophysiologiques et celles histologiques indiquant que le toluène induit un traumatisme le long de l'organe de Corti non seulement en son milieu (fréquence: 16-20 KHz), mais aussi dans la zone mi-apicale (fréquences moyennes à basses: 4-5 kHz) ; ce qui laisse supposer qu'un plus large éventail de fréquences que celui habituellement rapportées par la littérature, pourrait être endommagé par les solvants (Lataye et al, 1999).

La vulnérabilité de la fonction cochléaire induite par le toluène semble dépendre de l'espèce. En effet, la plupart des données publiées ont été obtenues chez le rat, ce qui a permis d'identifier les déficits cochléaires. Le cochon d'inde n'a pas montré de perte d'audition permanente après exposition aux solvants. En fait, des concentrations aussi faibles que 250 ppm de toluène (8 h / jour, 5 jours / semaine pendant 1 semaine) ont permis d'identifier une atteinte de la fonction auditive, mesurée par la dépression des oto-émissions acoustiques (produits de distorsion). Toutefois, la dépression des amplitudes était réversible et des concentrations de toluène jusqu'à 1000 ppm n'ont pas causé de perte auditive permanente (McWilliams et al, 2000). Dans une étude comparative Lataye et al (2003) prenant le rat comme modèle, ont montré de graves perturbations de la fonction auditive et une pathologie cochléaire suite à une exposition à des niveaux élevés de toluène (600 ppm), alors que le cochon d'inde n'avait ni perturbation ni altérations pathologiques cochléaires. Aucune explication n'a pu être donnée pour la différence observée entre cette étude et l'étude de McWilliams. Les chinchillas sont largement utilisés pour étudier les effets du bruit sur la cochlée. Cependant, cette espèce semble être nettement moins sensible à l'effet ototoxique de toluène que les rats (Davis et al, 2002).

Ces différences de susceptibilité peuvent être expliquées par les voies de métabolisme des solvants, par les différences dans les activités enzymatiques du foie ou par les différences morphologiques des membranes des cellules ciliées (Lataye et al, 2003). Les microsomes hépatiques de chinchillas contiennent plus de cytochromes P450 CYP2E1 et CYP2B que ceux des rats ou l'homme. Il a été montré que les cytochromes P450 étaient plus efficaces chez les chinchillas, suggérant de plus grandes capacités de détoxification. Le taux de conversion du toluène en alcool benzylique, (un produit plus soluble dans l'eau et facilement éliminé par le rein), a été jugé près de 3 fois plus rapide chez les chinchillas que chez les rats ou chez l'homme (Davis et al, 2002). Par conséquent, le rat semble être un modèle plus approprié que le chinchilla pour évaluer l'ototoxicité humaine du toluène.

Les effets de l'exposition prénatale au toluène et la perte auditive dans la progéniture ont été rapportés par Hougaard et al (1999). Des rates gravides ont été exposées à une concentration de 800 ppm de toluène, 6 heures par jour pendant les jours de gestation 7-20. Une batterie de tests comportementaux sur la progéniture a révélé certains effets cognitifs sur l'apprentissage et la mémoire, plus marqués chez la progéniture femelle. La fonction auditive de la progéniture, testée 3 mois après l'exposition, a montré une légère tendance à être plus dégradée dans la descendance mâle, à la fréquence de 8 kHz, cette baisse auditive était significative par comparaison au groupe contrôle.

Toluène combiné au bruit

Plusieurs études animales ont étudié les interactions entre l'exposition au toluène et le bruit sur le système auditif.

L'effet le plus grave a été observé chez le rat dans une étude d'exposition séquentielle au toluène (1000 ppm, 16 heures/jour, 5 jours/ semaine pendant 2 semaines) et au bruit (100 dBA, 10 heures/jour, 7 jours/semaine pendant 4 semaines). L'exposition au toluène suivie par celle au bruit a causé synergiquement une perte de la sensibilité auditive par rapport à celle du toluène ou du bruit seul (Johnson 1988). En outre, Lataye et Campo (1997) ont observé que l'exposition simultanée au toluène (2000 ppm, 6 heures/jour, 5 jours/semaine pendant 4 semaines) et au bruit (92 dBA à 8 kHz), conduit à un déficit auditif qui dépasse les pertes de l'exposition successive au toluène et au bruit. Brandt-Lassen et al. (2000) ont observé la baisse significative des seuils auditifs de rats exposés au toluène à 1000, 1500 et 2000 ppm (6 heures par jour pendant 10 jours) et au bruit (96 dBA, deux heures après l'exposition quotidienne au toluène). Dans la même étude, l'exposition simultanée à 500 ppm de toluène, et au bruit aboutit à une perturbation équivalente à celle retrouvée après l'exposition uniquement au bruit. Ceci montre que le toluène n'intervient sur l'audition qu'à partir d'une certaine concentration.

La similitude des effets suite à une administration sous-cutanée ou par gavage indique que la pénétration directe des vapeurs de toluène via la structure externe de l'oreille n'est pas une condition nécessaire pour induire la perte d'audition (Pryor & Howd, 1986; Sullivan et al, 1988).

Une preuve indirecte de la toxicité du toluène sur l'oreille a été fournie lors de l'administration par gavage de doses d'éthanol, assez grandes pour inhiber le système microsomal du cytochrome P450 et ralentir la biotransformation du toluène, ce qui a provoqué une accumulation de ce solvant et une augmentation significative de l'ototoxicité du toluène (Campo et al, 1998).

Bien que la fonction auditive chez le rat n'ait pas été affectée par une administration quotidienne d'éthanol seul, la perte de cellules ciliées externes était plus importante après exposition simultanée à l'éthanol et au toluène que celle induite par le toluène seul, indiquant une potentialisation de l'ototoxicité du solvant par l'éthanol. Les pertes de cellules ciliées augmentent de façon spectaculaire (la quasi-totalité des cellules de la 3^{ème} rangée avaient disparu) quand une dose élevée d'éthanol est ajoutée quotidiennement à l'exposition aux solvants (Campo et al, 1998).

2.2.3 Etudes épidémiologiques

La plupart des enquêtes portant sur la toxicité auditive des solvants chez les hommes se rapportent à l'exposition à des mélanges de solvants organiques seuls ou en combinaison avec du bruit. Aucune ne concerne l'exposition au toluène seul. Toutefois, certaines études se sont intéressées spécifiquement à l'effet de l'exposition combinée au toluène et au bruit

Une surdité de perception a été signalée chez des personnes identifiées comme inhalant de grandes quantités de solvants (principalement le toluène), on a trouvé une atteinte multifocale du système nerveux central (Metrick & Brenner, 1982; Ehyai & Freemon, 1983; Williams, 1988; Cavanagh, 1983; Fornazzi et al, 1983; Lazar et al, 1983; Hormes et al, 1986).

Trois parmi quatre patients ayant des antécédents d'inhalation intense de solvants (sniffing, principalement le toluène) pendant au moins 2 ans ou plus avait des perturbations des potentiels évoqués auditifs après une période d'abstinence d'au moins 4 semaines (Hormes et al, 1986).

Un groupe de salariés d'une imprimerie avec une capacité auditive normale a été exposé à une moyenne de 97 ppm de toluène pendant 12-14 ans. Le groupe souffrait d'altérations de l'aire auditive centrale (Abbate 1993). Ainsi, des modifications du système nerveux auditif ont été constatées avant même l'apparition de signes cliniques lors d'une exposition chronique au toluène.

Des résultats similaires ont été rapportés par Vrca et al (1996). Des salariés de l'imprimerie exposés à de faibles concentrations de toluène pendant 21 ans en moyenne ont été comparés à un groupe témoin.

L'exposition au toluène dans les deux groupes a été évaluée en mesurant la concentration de toluène dans le sang périphérique et les concentrations d'acide hippurique et d'ortho-crésol (biomarqueurs d'exposition au toluène) dans les urines. La valeur moyenne pour le toluène dans le sang était de 36 mg/L (SD 25, 0,2 à 94) pour les exposés et 0,96 mg/L (SD 3,7, 0.0 à 19) pour les témoins. Cela correspond à environ 34 ppm de toluène dans l'air pour les salariés en imprimerie (Hoet et Lison 2008). Une diminution de l'amplitude, une prolongation des latences et des intervalles accrus de réponses au niveau du tronc cérébral ont été mesurées après une exposition chronique à de faibles concentrations de toluène (Vrca 1996).

En 1993, Morata et al. ont exploré les effets de l'exposition professionnelle aux solvants et au bruit chez 190 salariés brésiliens dans le secteur de l'impression en héliogravure et dans des usines de fabrication de peinture (tableau 5). Les troubles de l'audition étaient évalués dans les groupes de salariés suivants :

(1) non exposés au bruit ou à des solvants organiques, c'était des salariés impliqués dans des opérations de mise en place (arts graphiques, composition, photocomposition ...).

(2) exposés au bruit seul, c'était des salariés impliqués dans la finition et l'emballage.

(3) exposés au bruit + toluène (98% de pureté); c'était des salariés impliqués dans l'impression héliogravure. En 1978, les concentrations moyennes de toluène variaient de 140 à 600 ppm (avec des pics atteignant 1860 ppm). En 1980, un système de ventilation a été installé; les concentrations moyennes sur 8h étaient de 150-370 ppm, quelques concentrations supérieures à 1000 ppm ont été mesurées. La durée de l'emploi était de 8,1 ans (écart type = 6,2). En 1990, les concentrations en toluène variaient de 75 à 365 ppm. Le port de protections respiratoires ou cutanées n'était pas renseigné.

(4) exposés à un mélange de solvants, y compris du toluène : ces salariés venaient d'une usine de fabrication de peinture, de la division de remplissage.

La population étudiée a été caractérisée (moyenne, écart-type) en fonction de son âge, de la durée dans l'emploi, de ses précédentes expositions au bruit et/ou aux produits chimiques, du diabète, de l'hypertension artérielle, des infections de l'oreille contractées, des médicaments ototoxiques ingérés, des activités de loisir comme la chasse, le tir, les sports motorisés, l'écoute de musique amplifiée etc. La consommation d'éthanol et le tabagisme n'ont pas été pris en compte

Des tests audiométriques ont été effectués : otoscopie, audiométrie tonale (0,5, 1, 2, 3, 4, 6 et 8 kHz). Les audiogrammes ont été classés comme normal si le seuil d'audition n'était pas supérieur à 25 dBA.

Les moyennes des seuils audiométriques indiquaient que les groupes exposés au bruit seul ou au bruit + toluène avaient des seuils d'audition significativement plus élevés par rapport au groupe témoin et au groupe exposé uniquement au solvant.

Cependant, il n'était pas possible de discriminer les effets du bruit de ceux du toluène. Aucune association entre l'exposition à un mélange de solvant et le risque de perte et de l'ouïe n'a été notée (Morata, 1998). Les personnes ayant enregistré une perte auditive aux hautes fréquences ont ensuite été classées selon le type de perte : légère, profonde, unilatérale ou bilatérale. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes ayant subi une perte auditive modérées ou profonde. La prévalence d'une légère perte auditive bilatérale (30-40 dBA) aux fréquences 3-8 kHz était de 53% dans le groupe exposé au bruit et au toluène simultanément, 8% dans le groupe non exposé, 26% dans le groupe exposé au bruit que et 18% dans le groupe exposé aux solvants (95% IC non fourni).

Les sujets présentant des pertes auditives unilatérales ont été exclus, la prévalence n'a pas changé significativement (58%, 10%, 33%, 20%, respectivement).

Bien que les écarts-types soient particulièrement importants, une régression logistique multiple a été effectuée pour de nombreuses variables.

L'âge n'a pas été considéré comme un facteur de risque en raison des similitudes du groupe (moyenne d'âge allant de 32 à 36 ans). A part l'appartenance à un groupe d'exposition, la seule variable qui a été trouvée significative est la durée d'emploi (RR 1,1; 95% 1,0-1,1).

Les risques relatifs de perte d'audition ajustés ont été calculés : ils étaient 4 fois plus grands pour le groupe exposé au bruit seul, 11 fois plus grands pour le groupe exposé au bruit + toluène, et 5 fois plus pour le groupe exposée aux mélange. Cependant, les intervalles de confiance se chevauchaient et la différence ne peut pas être considérée comme significative (IC à 95% 1,4-12,2; IC à 95% 4,1 à 28,9, IC à 95% 1,4 à 17,5, respectivement).

En conclusion, cette étude a montré que les groupes exposés au bruit seul ou au bruit + toluène avaient des seuils d'audition significativement moins bons que le groupe non exposé ou celui exposé au solvant seul. Aucune différence significative n'a été observée entre le groupe exposé au bruit seul et le groupe exposé au bruit + toluène. Cependant, une prévalence plus importante de pertes auditives sur les hautes fréquences a été notée chez les salariés en héliogravure exposés

au bruit + toluène, l'exposition au toluène était bien au-dessus de 100 ppm. La conception de l'étude n'était pas appropriée pour établir une NOAEL ou LOAEL.

En 1997, la même équipe a rapporté une étude similaire sur 124 salariés travaillant dans l'héliogravure ; ils étaient exposés à divers niveaux de bruit et à un mélange de solvant organique principalement composé de toluène, éthanol et acétate d'éthyle (Morata et al, 1997b).

Les différentes tâches couvertes par l'étude variaient de la préparation de la peinture d'impression au laminage de couleurs. Les caractéristiques de l'étude et de la population sont présentées dans le tableau 6.

La mesure de pression acoustique indiquait un niveau de bruit continu de l'ordre de 71 à 93 dBA (A). 60% de la population a été exposée à des niveaux de bruit considérés suffisamment élevés pour provoquer une perte auditive (> 85 dB A) et environ 18% ont été exposés à un bruit \geq 91 dB (A). 11% des salariés exposés au bruit > 85 dB (A) a déclaré utiliser une protection auditive pendant tout leur temps d'exposition au bruit. Une évaluation de l'exposition a été réalisée pour tous les sujets. La surveillance biologique a été réalisée sur 109 sujets : les échantillons d'urine étaient recueillis immédiatement en fin de poste.

Comme dans l'étude précédente, un indice d'exposition a été calculé pour chaque solvant. 12% des salariés a été exposé à une concentration de toluène > 50 ppm. Les fractions pour les 3 solvants ont été additionnées afin d'obtenir un indice d'exposition pour le mélange et l'exposition au mélange a été considérée comme dépassée lorsque la somme des fractions est supérieure à l'unité. Sur cette base, 27% des salariés ont été considérés comme surexposés.

Une autre étude a porté sur 124 salariés travaillant dans l'héliogravure et qui étaient exposés à divers niveaux de bruit et à un mélange de solvants organiques : toluène, acétate d'éthyle et éthanol (Morata 1997). Les expositions au toluène étaient inférieures à 50 ppm pour 109 des 124 salariés étudiés.

Quarante-neuf pour cent des salariés souffrait de perte auditive. Parmi les nombreuses variables analysées pour leur contribution à la perte auditive, seuls l'âge et la concentration en acide hippurique étaient significativement corrélés dans le modèle de régression logistique multiple retenu. Les estimations de risque relatif de perte auditive ont été de 1,07 pour chaque année supplémentaire d'âge (95% IC 1.3 à 1.11, $p = 0,0003$) et de 1,76 pour chaque g d'acide hippurique/g de créatinine (95% IC 1,00 à 2,98, $p = 0,0338$).

Comme les concentrations d'acide hippurique mesurées étaient faibles dans la majorité des groupes non professionnellement exposés au toluène, ce marqueur a fourni des informations difficilement exploitables sur l'exposition professionnelle au toluène. La valeur limite biologique recommandée par l'American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) pour l'acide hippurique est de 1,6 g/ g de créatinine (ACGIH 2009), l'OR pour la perte auditive a pu être calculé à 2,8 (ou $1,76 \times 1,6$ g acide hippurique/g de créatinine). Par ailleurs, les résultats du test de perte de réflexe acoustique suggéraient qu'il pourrait y avoir une atteinte rétrocochléaire ou centrale des voies auditives.

L'ototoxicité due à une exposition professionnelle au toluène en dessous de 50 ppm a été étudiée dans une étude longitudinale de 5 ans avec quatre examens répétés de salariés de plusieurs imprimeries de type héliogravure (Schäper 2003). L'historique de l'exposition moyenne vie entière au toluène et au bruit a été déterminé à partir des dossiers individuels ; les niveaux de toluène étaient de 10 ppm dans le groupe exposé à de faibles concentrations et 45 ppm dans le groupe exposé à de fortes concentrations accompagnées de bruit d'intensité équivalente dans les deux groupes (82 dBA). Les moyennes de concentrations mesurées étaient de 3 ppm dans le groupe faiblement exposé et 26 ppm dans le groupe fortement exposé, avec des intensités de bruit respectivement à 81 et 82 dBA, les facteurs permettant l'appartenance à un groupe étaient la durée d'exposition au toluène et l'intensité du bruit (Cf Tableau 3).

	Moyenne de toluène en ppm (écart type)		Moyenne de bruit en dB(A) (écart type)	
	Exposition actuelle	Historique de l'exposition moyenne entière	Exposition actuelle	Historique de l'exposition moyenne entière
Process (n=86 hommes) = faible exposition au toluène	3.2 (3.1)	9.5 (7.3)	81.6 (4.2)	81.8 (4.1)
Impression (n= 106 hommes) : exposition élevée au toluène	25.7 (20.1)	44.7 (17.1)	81.1 (3.5)	81.9 (7.1)

Tableau 3 : Moyenne d'exposition au toluène et au bruit dans la cohorte de salariés allemands dans la photogravure (Schaper et al 2003)

L'application de modèles de régressions logistiques n'a pas révélé d'effets significatifs du niveau de toluène, de la durée d'exposition ou des interactions entre le toluène et le bruit. Des niveaux d'acide hippurique élevés et une perte auditive dans les fréquences élevées étaient associés OR à 1,28 (IC 95% 0.75 à 2,18) mais la corrélation n'était pas significative. La stratification en fonction de l'intensité du bruit seul (79 ± 3 versus 84 ± 1 dBA) était significativement associée à une augmentation des seuils auditifs. Les auteurs de cette étude suggèrent que le seuil de développement d'une perte auditive après une exposition professionnelle au toluène serait supérieur à 50 ppm.

Chang et al. (2006) ont étudié la perte d'audition chez les salariés exposés à la fois au toluène et au bruit dans une fabrique de matériau adhésif. Cinquante-huit salariés étaient exposés à la fois le toluène et au bruit (79 à 87 dBA). Ils ont été comparés à 58 salariés exposés uniquement à du bruit (83 à 90 dBA) et à un groupe témoin de 58 personnes exposés à un niveau de (68-73 dBA). Sept échantillons d'air respiré ont été recueillis dans chacune des trois divisions avec une exposition moyenne au toluène de 33, 108 et 165 ppm correspondant à des niveaux de bruit moyen de 83, 84 et 84 dBA. L'indice d'exposition cumulée en toluène a été calculé comme la moyenne de niveau de toluène dans chaque division, multiplié par les années d'emploi. La prévalence de perte auditive (25 dBA) était plus élevée dans le groupe coexposé au toluène et au bruit (86%) que dans le groupe exposé uniquement au bruit (45%).

L'analyse de régression logistique multivariée pour évaluer la relation dose-réponse des effets basés sur l'indice d'exposition cumulée montre que l'OR pour la perte d'audition était 6 fois plus élevé pour le groupe coexposé au toluène et au bruit que pour le groupe exposé uniquement au bruit.

Dans une étude transversale réalisée dans la même imprimerie que Morata et al (1997), Bernardi et al ont examiné 140 salariés (Bernardi 2000 et 2007).

Les participants ont été subdivisés en témoins et les groupes exposés en fonction de l'exposition au bruit seul ou combiné avec du toluène. L'âge des participants variait de 18 à 48 ans et un des critères pour être inclus dans l'étude était d'avoir une audition normale (tous les tests d'audiométrie tonale révélaient des seuils <25 dB HL, et l'impédancemétrie montrait des réflexes acoustiques normaux).

Les tests des oto-émissions acoustiques transitoires EOAT et leur suppression par un bruit blanc continu contralatéral ont été utilisés pour évaluer les effets de l'exposition au toluène. Le pourcentage d'absence d'EOAT était légèrement plus élevé dans le groupe exposé à la fois au toluène et au bruit (64%) par rapport à celui exposé au bruit seul (62%), et dépassait de loin les chiffres du groupe non exposé (27%). L'absence de la suppression contralatérale de l'EOAT était beaucoup plus fréquente parmi les salariés exposés aux deux agents (49%) que dans le groupe exposé au bruit (17%) ou témoins (7%). L'OR pour l'absence de suppression contralatérale d'EOAT a été estimé à 12 (IC 95% 3,1 à 43,5) par rapport aux salariés non exposés Bernardi (2000). Ces résultats suggèrent un effet rétrocochléaire du toluène.

2.2.4 Conclusions sur le toluène

L'inhalation de concentrations élevées de toluène perturbe le système auditif et provoque une élévation permanente des seuils auditifs en expérimentation animale (principalement des rats) (Pryor et al, 1983, 1984a, 1984b; Pryor & Howd, 1986; Rebert et al, 1983; Johnson et Carlo 1994a, 1994b; Campo et al, 1997, 1999; Lataye et al, 2003).

L'exposition répétée au toluène à des concentrations allant de 600 à 1500 ppm, en fonction du test utilisé pour identifier la perte d'audition, semble être nécessaire pour provoquer une ototoxicité chez le rat.

Quelques indications semblent montrer que cette ototoxicité est un effet long terme irréversible : même après un an, la fonction auditive n'a pas été récupérée. (Nylen et al, 1994).

Il est à noter qu'actuellement aucune donnée expérimentale n'existe sur l'atteinte auditive de rats actifs exposés au styrène. De ce fait, les valeurs d'exposition rapportées dans la littérature pour identifier un NOAEL ou LOAEL animal suite à une coexposition au toluène et au bruit sont certainement sur-estimées.

Dans certaines études épidémiologiques, les effets ototoxiques du toluène ont été associés à des niveaux d'exposition actuellement recensés en milieu professionnel 10-50 ppm (Bernardi 2000, Morata 1997, Vrca 1996). Les historiques d'exposition toluène et/ou bruit ne sont pas bien caractérisés et certains groupes de salariés ont été co-exposés à d'autres solvants. Par ailleurs, il est probable que dans la majorité des cohortes décrites, les participants aient été exposés à des concentrations plus élevées dans le passé, ainsi qu'à des pics de forte exposition dans le présent et le passé qui pourraient expliquer les effets observés.

Le respect de la VLEP recommandée par le CES associé à la valeur limite moyenne de bruit de 80dBA qui conduit à la mise en place d'actions préventives semblent protecteurs de l'effet synergique de l'exposition concomitante au bruit et toluène. Les atteintes auditives ne surviennent que pour des expositions à long terme à des concentrations de toluène bien supérieures à la VLEP recommandée même quand celle-ci est accompagnée d'une exposition au bruit respectant la limite professionnelle de 85 dBA.

2.3 Le trichloroéthylène (TCE)

2.3.1 Rappel des recommandations du CES sur cette substance

Le CES VLEP (ANSES 2012, draft) considère le TCE **comme un cancérogène sans seuil**. Une analyse des différents travaux mettant en évidence des excès de risque (à partir d'études épidémiologiques pour l'US EPA et le BAuA, à partir d'études animales pour l'OMS, l'OEHHA et Santé Canada) a été réalisée.

Le CES VLEP a jugé que les résultats des études épidémiologiques ou animales n'étaient pas exploitables. Notamment, un examen attentif des études épidémiologiques a conduit le CES VLEP à juger qu'aucune étude épidémiologique ou expérimentale n'est adéquate pour la construction

d'un excès de risque unitaire de cancer associé à une exposition professionnelle par inhalation au TCE. En l'absence de données adéquates, le CES VLEP propose donc la **construction d'une VLEP pragmatique**. L'objectif de cette VLEP ne sera pas de prévenir des effets cancérigènes du TCE en milieu professionnel mais de mettre en place un outil de gestion permettant de limiter les expositions.

Le CES VLEP a retenu l'effet rénal comme effet critique.

Les études chez l'Homme de toxicité rénale ont été jugées de qualité insuffisante. Après analyse des études animales, l'étude de Maltoni *et al.* (1988) a été retenue comme étude clé : les auteurs ont observé une caryocytomégalie des cellules tubulaires rénales à 300 et 600 ppm chez des rats mâles (résultats significatifs pour les deux doses, $p < 0,01$). Les auteurs indiquent que cette atteinte rénale peut être considérée comme un effet précurseur du cancer du rein et a été observée chez les rats présentant un adénocarcinome rénal. Le NOAEC pour les effets rénaux était de 100 ppm.

Facteur de sécurité	Argumentation	Valeur appliquée
FS _A	Transposition animal-Homme : - Composante toxicocinétique = 1 (gaz de catégorie 3 → recommandations de l'US EPA) - Composante toxicodynamique = 2,5	2,5
FS _H	Variabilité intra-espèce	5

Ce qui permet de recommander **une VLEP-8h de 40 mg/m³ soit environ 7 ppm**

L'inhalation pendant une courte durée de TCE entraîne chez l'Homme, comme chez l'animal, des effets sur le système nerveux central. Les études disponibles chez l'animal ou chez l'Homme souffrent de limites méthodologiques qui rendent difficiles l'exploitation de leurs données pour la construction d'une VLCT. Dans ces conditions et conformément à ses précédents travaux (Afsset, 2008), le CES recommande de **ne pas dépasser la valeur de 5 fois la VLEP-8h pendant 15 min, soit 35 ppm (191,4 mg.m⁻³)** pour protéger les salariés exposés à des pics de concentrations de TCE d'atteintes neurologiques.

Plusieurs études (Sato et Nakajima, 1978 ; Tsuruta, 1978, Kezic *et al.*, 2000) menées chez des volontaires indiquent clairement une absorption cutanée du TCE. Par conséquent, **la mention peau doit être attribuée**.

2.3.2 Effets ototoxique du trichloroéthylène sur les animaux

Yamamura *et al* ont étudié l'effet ototoxique du trichloroéthylène sur des cochons d'inde. L'exposition à des concentrations élevées (6000 ppm) n'a provoqué aucun effet auditif chez cette espèce (Yamamura 1983). Toutefois, les résultats d'expériences réalisées avec des rats ont montré des effets auditifs après une exposition au trichloroéthylène au-dessus de 2000 ppm. Toutes les études ont montré une atteinte des fréquences moyennes chez le rat par l'exposition au trichloroéthylène (Albee 2006, Crofton 1993, 1994, 1997, Fechter 1998, Jaspers 1993, Rebert 1993). Crofton et Zhao (1994) ont calculé les concentrations de référence (95^{ème} percentile de la concentration qui produit une augmentation du seuil de 15 dBA) : elle est de 1418 ppm pour une exposition de 4 semaines et 1707 ppm pour une exposition de 13 semaines. Le NOAEL était de 1 600 ppm et le LOAEL était de 2 500 ppm dans cette étude.

Fechter *et al* (1998) ont exposé des rats à 4000 ppm de trichloroéthylène (6 heures/jour pendant 5 jours) et les changements auditifs ont été examinés à travers plusieurs tests complétés par l'examen histologique des cellules ciliées externes et des cellules du ganglion spiral. Le

trichloroéthylène a provoqué une augmentation des seuils d'audition dans la région cochléaire discriminant les fréquences moyennes. Certains résultats des tests et des modifications histopathologiques suggèrent que le trichloroéthylène affecte l'innervation de la cochlée, les cellules ganglionnaires, en plus des cellules ciliées externes.

Albee et al (2006) ont exposé des rats à des concentrations plus faibles de trichloroéthylène (250, 800 et 2 500 ppm, 6 heures/jour, 5 jours/semaine pendant 13 semaines) et ont confirmé une perte d'audition dans la gamme des fréquences moyennes lors d'une exposition au trichloroéthylène à 2500 ppm. L'étude a également montré une perte de cellules ciliées externes de la cochlée à cette même concentration (seule dose testée).

Rebert et al (1993) ont montré que les rats exposés à 2000 ppm trichloroéthylène (12 heures /jour, 7 jours / semaine pendant 3 semaines) avait des amplitudes de potentiels auditifs évoqués diminuées au niveau du tronc cérébral, indiquant une perte auditive sur les moyennes fréquences tandis qu'une autre souche exposée à 1600 ppm pendant 12 semaines n'a pas été affectée (NOAEL). Des amplitudes auditives diminuées du tronc cérébral ont également été mesurées à des concentrations plus élevées de trichloroéthylène pour une durée d'exposition plus courte (au-dessus 2500 ppm, 8 heures/jour pendant 5 jours) (Rebert 1994, 1997).

Muijser et al ont exposé des rats à 3000 ppm trichloroéthylène (18 heures /jour, 5 jours /semaine pendant 3 semaines), seul ou en combinaison avec un bruit d'intensité de 95 dBA.

Le trichloroéthylène a causé la perte auditive aux fréquences basses et moyennes, mais pas aux hautes fréquences. L'exposition au bruit seul a causé la perte d'audition dans la région de la cochlée discriminant les fréquences moyennes. A 4 kHz, l'exposition combinée aux deux agents (TCE+ bruit) a causé un effet synergique, c'est-à-dire plus important que la somme des effets individuels, alors que les effets ont été seulement additifs à 8, 16 et 20 kHz (Muijser 2000).

2.3.3 Observations sur l'homme

Des études de cas relatées par la littérature médicale ont identifié le trichloroéthylène comme substance toxique ayant des propriétés ototoxiques. Un homme âgé de 54 ans, travaillant dans le nettoyage à sec depuis 10 ans avait de nombreux problèmes de santé et souffrait de perte auditive neurosensorielle aux fréquences élevées (4 kHz) (Tomasini 1971). Aucun détail sur l'exposition n'a été donné. La déficience auditive a été considérée comme causée par une atteinte du nerf auditif due à l'exposition du trichloroéthylène.

Parmi 40 salariés exposés au trichloroéthylène, 26 cas de perte d'audition ont été constatés. La perte auditive était bilatérale, neurosensorielle, et affectaient les hautes fréquences (>4 kHz). Des atteintes du système d'équilibre ont également été constatées (Szulc-Kuberska 1976). Aucun détail sur les professions, le bruit ou l'exposition au trichloroéthylène ou à d'autres solvants n'a été indiqué. Mais les auteurs mentionnent que les groupes étudiés étaient souvent exposés à de fortes concentrations de trichloroéthylène (la concentration d'acide trichloracétique dans les urines allant de 40 à 200 mg/l).

2.3.4 Conclusions sur le trichloroéthylène

Dans les études d'inhalation chez le rat, aucun effet n'a été observé sur l'audition après une exposition à 1600 ppm au trichloroéthylène seul (pendant 12 ou 13 semaines) (NOAEL) (Crofton 1997, Rebert 1982). Les concentrations de référence provoquant une augmentation de 15 dBA de seuil auditif étaient de 1418 ppm (données d'exposition de 4 semaines) et 1707 ppm (données d'exposition de 13 semaines) (Crofton 1997). L'exposition combinée à 3000 ppm de trichloroéthylène (seule dose testée) et 95 dBA de bruit conduit à des interactions synergiques (Muijser 2000).

Les rares études disponibles chez l'homme indiquent que le trichloroéthylène peut être ototoxique chez les humains, mais les concentrations d'exposition dans ces études n'ont pas pu être évaluées (Szulc-Kuberska 1976, Tomasini 1971).

La VLEP-8h pour le trichloroéthylène recommandée par le CES vise à protéger de l'atteinte rénale. Le NOAEL de 100 ppm pour cet effet est bien inférieur à celui à partir duquel les pertes auditives sont constatées chez le rat. Ainsi, protéger l'effet rénal revient de facto à protéger l'effet ototoxique du TCE.

Toutefois, aucune donnée de la littérature ne permet à ce jour d'indiquer un éventuel effet synergique ou additif entre l'exposition au TCE et au bruit.

2.4 Le monoxyde de carbone

La toxicité du monoxyde de carbone vient de sa capacité à se lier très étroitement à l'hémoglobine, pour former la carboxyhémoglobine, ce qui inhibe le transport de l'oxygène dans le sang.

2.4.1 Rappel des recommandations du CES VLEP sur ce gaz

Le CES-VLEP recommande (ANSES 2011) de fixer une valeur limite d'exposition professionnelle-8h pour le monoxyde de carbone (CO) à **20 mg.m⁻³, soit environ 17 ppm.**

Cette recommandation a pour objectif d'empêcher, sur les lieux de travail, une éventuelle hypoxie tissulaire provoquée par la conversion de l'oxyhémoglobine en carboxyhémoglobine (HbCO).

Chez l'homme, de nombreuses études conduites chez des adultes sains montrent que la consommation maximale en oxygène est diminuée à partir de 5% de HbCO avec des effets de diminution de la capacité à travailler et des perturbations neurocomportementales.

Par contre à 2,9% d'HbCO aucun effet n'est observé dans les populations adultes saines à laquelle peut être comparée la population des salariés.

Le modèle mathématique retenu pour modéliser le profil toxicocinétique du CO dans l'organisme (Coburn-Foster-Kane, 1965), montre que 2,9% de HbCO correspond à une concentration de CO de 19,5 mg.m⁻³

Les effets à court terme d'une exposition au CO sont nombreux et connus chez l'homme : nausées, maux de tête, fatigue. La relation dose/réponse issue du modèle de Coburn-Foster-Kane montre qu'au taux de 2,9% de HbCO, identifié comme sans effet chez les adultes sains, correspond lors d'une exposition de 15 minutes, une concentration atmosphérique en monoxyde de carbone de 200 ppm soit 230 mg.m⁻³.

Cependant, chez le travailleur, peuvent persister des concentrations résiduelles de carboxyhémoglobine qui empêchent une corrélation parfaite entre le niveau de CO atmosphérique et celui de l'HbCO tel que la décrit le modèle cinétique de Coburn-Foster-Kane et cela notamment pour les raisons suivantes :

- la demi-vie biologique d'élimination de l'HbCO est variable en fonction de facteurs individuels (tabagisme, intensité de l'activité physique, etc.)
- la durée d'exposition même à de faibles concentrations de CO conduit à envisager un risque d'accumulation de l'HbCO qui ne peut être écarté.

En conséquence, pour une meilleure protection de la santé du travailleur, le CES VLEP recommande non pas une VLCT-15 min pour le CO mais une valeur plafond de 200 ppm (soit 230 mg.m⁻³). Cette valeur ne doit être dépassée à aucun moment lors d'une journée de travail.

2.4.2 Effets sur les animaux

La cochlée des mammifères représente une structure métaboliquement très active qui est vulnérable aux effets hypoxiques induits par des asphyxiants chimiques. Les perturbations en approvisionnement sanguin (ischémie) et la réduction des niveaux d'oxygène disponibles (hypoxie) ont été suggéré comme mécanismes fondamentaux responsables de nombreuses formes de perte

soudaine de l'audition et d'ototoxicité des substances. L'exposition aiguë au CO peut donner une déficience auditive profonde chez les humains et chez les animaux de laboratoire (Tawckoli et al, 2001).

Les effets auditifs du CO en combinaison avec le bruit ont été examinés dans de nombreuses expériences avec des animaux. La majorité des études a été effectuée sur des rats. Cette espèce montre une résistance beaucoup plus élevée à l'intoxication aiguë au CO que les humains. Chez le rat, la dose létale 30 min est de 5000 ppm, alors que chez les humains elle est de 1500 ppm (Rao 2000). Les expériences sur les rats montrent que le CO ne modifie pas la fonction auditive par lui-même (jusqu'à 1 500 ppm) (Chen 1999). Seul ou combiné avec du toluène, le monoxyde de carbone peut potentialiser l'exposition au bruit et induire une perte d'audition (Lund 2004).

Des études menées par Chen et al (1999) et Rao et al. (2000) indiquent que l'exposition intermittente au bruit avec de longues périodes de calme combinée à une exposition au CO peut provoquer une augmentation inattendue et permanente des seuils auditifs. Cependant, les données ne sont pas disponibles pour évaluer la relation entre la durée d'exposition au bruit et le pourcentage de perte d'audition. Un cycle d'exposition au bruit, interrompu par des pauses de calme, a produit une perte auditive maximale quand le CO était également présent. Lorsque ce dernier était absent, la perte auditive était réduite en raison des temps de pause hors de tout bruit mis en place. Une étude de la fonction auditive chez des rats exposés quatre semaines au CO seul puis au bruit seul puis à une exposition combinée au CO et au bruit. Le seuil d'apparition des potentiels d'action mesurés par envoi de stimuli de son pur a été utilisé comme mesure de la sensibilité auditive. Le NOAEL expérimental pour une potentialisation de perte auditive due au bruit a été trouvé à 300 ppm de CO. Cette perte auditive potentialisée par le bruit et l'exposition au CO augmente linéairement lorsque la concentration croît de 500 à 1 500 ppm (500 ppm étant le LOAEL expérimentale (Chen 1999, Fechter 2000). Une Benchmark dose BMD a été calculée en utilisant le logiciel de l'US-EPA pour déterminer une concentration de référence de CO induisant soit une augmentation du seuil auditif équivalent à 10% soit une perte d'audition de 5 dBA. Les limites inférieures pour ces BMD étaient respectivement de 194 et 320 ppm (Fechter 2000). Dans une étude réalisée plus tard le NOAEL (300 ppm) et le LOAEL (500 ppm) expérimentaux pour l'exposition combinée au CO et au bruit (bruit impulsionnel pendant 10 jours, 84 dBA) ont été confirmés (Lund 2004). Sans exposition au CO, l'effet de bruit n'était pas significatif.

Rao et Fechter ont testé l'effet protecteur du phényl-N-tert-butylnitron (PNB), un agent qui piège les radicaux libres et empêche leur formation pour protéger des effets de l'exposition combinée au bruit et au CO sur la fonction auditive chez les rats. Une injection intrapéritonéale de la PNB à la fois pré-et post-exposition au CO et au bruit protège contre la perte auditive permanente. Cette protection ne se produit pas lorsque la PNB est donnée seulement en post-exposition (Rao 2000). Ces résultats contribuent à établir le rôle du stress oxydatif dans l'interaction entre le monoxyde de carbone et le bruit.

2.4.3 Observations sur l'homme

Chez les humains, plusieurs rapports ont prouvé que la perte auditive est l'un des résultats associés à l'intoxication aiguë au monoxyde de carbone (CO). Contrairement aux conclusions des études sur l'animal, l'exposition au bruit n'a pas été indispensable pour constater la survenue de problèmes auditifs suite à l'exposition au CO.

Lumio (1948) a examiné 700 individus identifiés comme susceptibles d'avoir eu une intoxication au CO. À l'exception d'une petite partie de la population étudiée (6% qui ont travaillé dans les usines), la plupart des participants avaient des occupations dans lesquelles ils étaient exposés au CO provenant de générateurs de gaz utilisés dans les automobiles (56% étaient des conducteurs). La durée moyenne d'exposition était de 6 ans, et 92% des participants étaient âgés entre 21 et 50 ans (44% avaient 31-40 ans). L'exposition professionnelle au bruit et les indicateurs de santé qui pourraient contribuer à la perte d'audition ont été pris en compte lors d'un examen médical et lors d'une entrevue. Deux cent soixante-trois participants (38%) ont été diagnostiqués comme ayant une intoxication chronique au CO. Parmi ceux-ci, 78% avaient une perte auditive. Une fois que les participants exposés à d'autres facteurs de risque de perte auditive ont été exclus de l'échantillon,

le pourcentage des cas de perte auditive a diminué à 68%. Les troubles auditifs étaient évidents dans la gamme des fréquences élevées de l'audiogramme et 63% des salariés ayant une perte auditive rapportaient être sujets à des acouphènes. Parmi les salariés exposés au CO qui n'ont pas été identifiés comme des « cas » d'intoxication chronique, 27% avaient une perte auditive, ce pourcentage a été réduit à 14% lorsque les sujets exposés à d'autres facteurs de risque étaient exclus. Lumio (1948) a conclu que l'intoxication au CO a été associée à une perte d'audition, même quand l'exposition au bruit n'était pas excessive. La présence d'autres facteurs de risques n'exclut pas la possibilité que le CO contribue aux déficits auditifs constatés.

Parmi 78 salariés ayant des antécédents d'exposition au CO susceptible d'être survenue en combinaison avec le bruit (pas de mesures d'exposition), 66% a montré une perte auditive tandis que 76% présentait des troubles vestibulaires (Kowalska 1981). Une base de données contenant des données de salariés recueillies par l'Institut national de santé publique du Québec, entre 1983 et 1996, a été examinée. La base de données fournit des informations sur les professions, le niveau de bruit continu équivalent sur 8 heures (Leq8 heures), le nombre d'années d'exposition au bruit, l'activité actuelle, les données audiométriques et les antécédents médicaux. Le statut d'exposition au CO a été déterminé pour chaque profession par un panel de 5 évaluateurs expérimentés (2 hygiénistes industriels et 3 audiologistes). Les données issues de 6812 évaluations audiométriques ont été retenues pour l'analyse, les groupes étaient divisés en 4, ceux exposés :

- au monoxyde de carbone + bruit > 90 dBA, n = 1 872,
- au bruit seul > 90 dBA, n = 2 383,
- au monoxyde de carbone + bruit <90 dBA, n = 1 031,
- au bruit seul <90 dBA, n = 1 526.

L'effet du CO combiné à une exposition au bruit d'un Leq,8h inférieure à 90 dBA n'est pas significatif quelle que soit la fréquence (0,5, 1, 2, 3, 4, 6 kHz). Les salariés qui étaient exposés au CO et à des Leq,8h supérieurs à 90 dBA affichent des seuils d'audition nettement plus bas aux fréquences élevées (3, 4 et 6kHz) que les salariés sans exposition au CO, mais avec une exposition équivalente au bruit.

L'augmentation des seuils d'audition était influencée par le nombre d'années d'exposition au bruit, elle est plus importante lors de l'exposition au CO. Les OR pour un déficit de l'audition au moins égal à une fréquence étaient de :

- 1,4 (IC 95% 1,2-1,5) pour le groupe exposé au CO, plus du bruit > 90 dBA groupe
- 1,2 (IC 95% 1,0 à 1,3) pour le groupe exposé au bruit > 90 dBA,
- 1,1 (1,0-1,3) pour le groupe exposé au monoxyde de carbone, plus le bruit <90 dBA.

La comparaison ayant été effectuée par rapport au groupe exposé uniquement à du bruit <90 dBA (Lacerda, 2005).

La même équipe canadienne a également examiné si l'exposition non professionnelle au CO pouvait affecter les seuils d'audition des salariés exposés au bruit. Les données de 6395 audiogrammes obtenus pour des salariés exposés au bruit ont été retenues pour cette analyse. Les données ont été divisées en deux groupes :

- 3306 salariés exposés au bruit et au CO dans leurs activités non professionnelles ;
- 3 089 salariés exposés seulement au bruit dans leurs activités professionnelles.

L'information sur les doses de bruit (lex,d) était disponible pour le lieu de travail. Les résultats indiquent une interaction significative entre les résultats de tests audiométriques et l'exposition non professionnelle au CO, les années d'exposition professionnelle au bruit et la dose réelle de bruit professionnel.

L'exposition non professionnelle au bruit a eu un effet marginal sur les seuils d'audition par rapport à l'exposition au bruit et au CO. Toutefois, ces effets étaient seulement observés dans le groupe avec au moins 15 ans d'exposition professionnelle au bruit associée à des expositions non professionnelles au CO (Lacerda 2005)

En outre, les effets de l'exposition professionnelle à de faibles concentrations de CO et au bruit sur le statut de l'audition d'un petit sous-échantillon des salariés (n = 28) ont été étudiés. Les

participants ont été divisés en 4 groupes : le CO seul (N = 2), le CO et le bruit (n = 2, 85-90 dBA), le bruit seul (n = 3, 90-91 dBA) et des témoins non exposés (n = 21, <80 dBA). Les concentrations de monoxyde variaient entre 16 et 35 ppm et la concentration biologique de carboxyhémoglobine était de 2-3%. Les données audiométriques ont indiqué que combinée au CO, l'exposition au bruit a un effet sur l'audition à 8 kHz.

Mais ce résultat fondé sur seulement deux personnes doit être pris avec réserve (Lacerda 2007).

Ahn et al (2005) ont mené une étude de type cas-témoins dans une cohorte de salariés masculins travaillant dans l'acier. Ils étaient exposés à de faibles concentrations de CO. L'étude comprenait 770 cas et 2574 témoins appariés par âge. L'exposition au CO et les données quantitatives d'exposition au bruit étaient disponibles à partir d'une matrice emploi-exposition. L'OR pour la perte d'audition (4 kHz seuil > 35 dB) a été de 2,5 (IC 95% 1,2 à 5,0) pour des niveaux d'exposition supérieur à 20 ppm de CO, après contrôle du niveau d'exposition au bruit, de l'indice de masse corporelle, du statut tabagique, de l'hypertension et du diabète.

Les études sur l'interaction entre la perte auditive et le tabagisme offre un certain soutien pour un potentiel effet ototoxique du CO. Selon de récentes études, le tabagisme lourd peut affecter l'ouïe (Burr 2005, Sharabi 2002, Wild 2005) et interagir avec du bruit, provoquant ainsi une perte auditive plus sévère (Toppila 2000, Mizoue 2003, Pyykkö 2000, Toppila 2000). Dans l'étude de Ahn et al, fumer était une variable significativement associée à la perte d'audition, mais avec un OR pour la perte auditive à peine supérieur à 1 (OR 1,01, IC 95%: 1,003 à 1.021).

2.4.4 Conclusions sur le monoxyde de carbone

Dans les études par inhalation chez le rat, le monoxyde de carbone seul n'a pas d'incidence sur le système auditif à des concentrations allant jusqu'à 1500 ppm (NOAEL) (Chen 1999). Cependant, il peut potentialiser les effets du bruit, même lorsque les niveaux de bruit ne sont pas suffisants pour provoquer un changement dans l'audition.

En combinaison avec le bruit (95 dBA à 100 kHz), le NOAEL expérimental était de 300 ppm et le LOAEL de 500 ppm (Chen 1999, Fechter 2000, Lund 2004)

L'intoxication humaine aiguë par le monoxyde de carbone a été associée à une perte auditive, même en l'absence d'exposition à un bruit excessif.

Il n'est pas démontré qu'une exposition professionnelle chronique au monoxyde de carbone potentialise les effets du bruit.

L'exposition humaine au monoxyde de carbone et au bruit à des niveaux inférieurs à 90 dBA n'a eu aucun effet sur les seuils d'audition, au delà de 90 dBA les seuils d'audition augmentent (Lacerda 2007). Dans un petit sous-ensemble, la perte d'audition était significative pour des expositions comprises entre 16 et 35 ppm en combinaison avec du bruit (Lacerda, 2007).

La VLEP-8h pour le CO est de 17 ppm, elle a été établie pour conserver dans le sang un taux de carboxyhémoglobine en dessous de 3%, et prévenir les effets neurocomportementaux et cardiovasculaires tout en maintenant les capacités d'exercice nécessaires au travail. A cette VLEP 8h une étude pilote montre des pertes d'audition associées à un bruit supérieur à la valeur moyenne d'exposition au bruit à ne pas dépasser (87dBA).

Par ailleurs, la BMD calculée aux bornes inférieures donne pour le rat des doses de références pour les seuils auditifs de 194 et 320 ppm, cette valeur est très proche de la valeur plafond recommandée par le CES sans tenir compte d'une quelconque exposition au bruit.

3 Conclusions et recommandations du CES VLEP

En conclusion le CES recommande d'attribuer la mention « ototoxique » aux substances suivantes : styrène, toluène et monoxyde de carbone.

4 Bibliographie

Abbate C, Giorgianni C, Munao F, Brecciaroli R. Neurotoxicity induced by exposure to toluene. An electrophysiologic study. *Int Arch Occup Environ Health* 1993;64:389-392.

AFSSET 2008 : Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel portant sur l'évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le toluène

Albee RR, Spencer PJ, Johnson KA, Bradley GJ, Marable BR, Wilmer JW, Mattsson JL. Lack of trigeminal nerve toxicity in rats exposed to trichloroethylene vapor for 13 weeks. *Int J Toxicol* 2006;25:531-540.

ANSES 2011 : Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel portant sur l'évaluation des indicateurs biologiques d'exposition au toluène en vue de la fixation de valeurs limites biologiques ou de valeurs biologiques de référence.

ANSES 2011 : Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel portant sur l'évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le monoxyde de carbone

ANSES 2010 : Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel portant sur l'évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le styrène

ANSES 2012 : Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel portant sur l'évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le trichloroéthylène (draft)

Axelsson A. Diagnosis and treatment of occupational noise-induced hearing loss. *Acta Otolaryngol Suppl* 1979;360:86-87.

Barone JA, Peters JM, Garabrant DH, Bernstein L, Krebsbach R. Smoking as a risk factor in noise-induced hearing loss. *Journal of Occupational Medicine* 1987; 29:741-5

Barregård L, Axelsson A. Is there an ototraumatic interaction between noise and solvents? *Scand Audiol* 1984;13:151-155.

Barrenäs, M.-L. Hair cell loss from acoustic trauma in chloroquine-treated red, black and albino guinea pigs. *Audiology* Volume 36, Issue 4, 1997, Pages 187-201

Barrenas, M.-L., Lindgren, F. The influence of eye colour on susceptibility to TTS in humans *British Journal of Audiology* Volume 25, Issue 5, 1991, Pages 303-307

Bauch CD, Robinette MS. Alcohol and the acoustic reflex: effects of stimulus spectrum, subject variability, and sex. *Journal of the American Auditory Society* 1978; 4: 104-12

Bergström B, Nyström B. Development of hearing loss during long-term exposure to occupational noise. A 20-year follow-up study. *Scand Audiol* 1986;15:227-234.

Bernardi APA. Occupational exposure to noise and solvents related to peripheral and central auditory impairments. São Paulo, Brazil: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 2007 (Doctoral thesis in Portuguese cited by NEG 2010).

Bernardi APA. Workers exposed to noise and toluene: study of otoacoustic emissions and contralesional suppression. São Paulo, Brazil: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 2000 (Master's degree dissertation in Portuguese cited by NEG 2010).

Bock G., Steel K. Use of albino animals for auditory research. *Hearing Research* 1984, 13: 201-202.

Brandt-Lassen R, Lund SP, Jepsen GB. Rats exposed to Toluene and Noise may develop Loss of Auditory Sensitivity due to Synergistic Interaction. *Noise Health* 2000; 3: 33-44

Burr H, Lund SP, Sperling BB, Kristensen TS, Poulsen OM. Smoking and height as risk factors for prevalence and 5-year incidence of hearing loss. A questionnaire-based follow-up study of employees in Denmark aged 18-59 years exposed and unexposed to noise. *Int J Audiol* 2005;44:531-539.

Calabrese G, Martini A, Sessa G, Cellini M, Bartolucci GB, Marcuzzo G, De Rosa E. Otolaryngological study in workers exposed to styrene in the fiberglass industry. *Int Arch Occup Environ Health* 1996;68:219-223.

Calabrese, E.J., Multiple chemical interactions, Lewis Publishers, Chelsea, 1991.

Campo P, Lataye R, Loquet G, Bonnet P. Styrene-induced hearing loss: a membrane insult. *Hear Res* 2001;154:170-180.

Campo P, Lataye R, Loquet G, Bonnet P. Styrene-induced hearing loss: a membrane insult. *Hearing Research* 2001; 154: 170-80

Campo P, Loquet G, Blachère V, Roure M. Toluene and Styrene Intoxication Route in the Rat Cochlea. *Neurotoxicology and Teratology* 1999; 21: 427-434

Campo P, Maguin K, Lataye R. Effects of aromatic solvents on acoustic reflexes mediated by central auditory pathways. *Toxicol Sci* 2007;99:582-590.

Campo P, Maguin K, Bruit et grossesse: risque auditifs et extra-auditifs encourus par les enfants à naître. Dans *Grossesse et travail*. Ed. EDP Sciences, 2010 pp 252-264

Campo P., Pouyatos B, Lataye R, Morel G. Is the aged rat ear more susceptible to noise or styrene damage than the young ear? *Noise Health* 2003; 5: 1-18

Campo P., Lataye R., Cossec B., Placidi V. Toluene-induced hearing loss: A mid frequency location of the cochlear lesions. *Neurotoxicology and Teratology* 1997; 19: 129-149.

Campo P., Lataye R., Cossec B. Villette V., Roure R., Barthelemy C. Combined effects of simultaneous exposure to toluene and ethanol on auditory function in rats. *Neurotoxicol. Teratol.* 1998, 20:321-332.

Campo P., Venet T., Rumeau C., Thomas A., Rieger B., Cour C., Cosnier F., Parietti-Winkler C. Impact of noise and styrene exposure on the kinetics of presbycusis. *Hearing Research* 2011, 280: 122-132.

Cappaert NL, Klis SF, Muijser H, Kulig BM, Ravensberg LC, Smoorenburg GF. Differential susceptibility of rats and guinea pigs to the ototoxic effects of ethyl benzene. *Neurotoxicol Teratol* 2002;24:503-510.

Cavanagh JB. Progressive optic atrophy and sensorineural hearing loss due to chronic glue sniffing. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 1983; 46: 966

Chang SJ, Chen CJ, Lien CH, Sung FC. Hearing loss in workers exposed to toluene and noise. *Environ Health Perspect* 2006;114:1283-1286.

Chang SJ, Chen CJ, Lien CH, Sung FC. Hearing loss in workers exposed to toluene and noise. *Environ Health Perspect* 2006;114:1283-1286

Chen GD, Chi LH, Kostyniak PJ, Henderson D. Styrene induced alterations in biomarkers of exposure and effects in the cochlea: mechanisms of hearing loss. *Toxicol Sci* 2007;98:167-177.

Chen GD, Fechter LD. Potentiation of octave-band noise induced auditory impairment by carbon monoxide. *Hear Res* 1999;132:149-159.

Chen GD, McWilliams ML, Fechter LD. Intermittent noise-induced hearing loss and the influence of carbon monoxide. *Hear Res* 1999;138:181-191.

CONCAWE's Health Management Group. Report no 5/05, Hoet, P., M. Grosjean, et C. Somaruga, Factors potentially affecting the hearing of petroleum industry workers, Editor. 2005: Brussels.

Crofton K, Lassiter TL, Rebert C. Solvent-induced ototoxicity in rats: an atypical selective mid-frequency hearing deficit. *Hearing Research* 1994; 80: 25-30

Crofton KM, Zhao X. Mid-frequency hearing loss in rats following inhalation exposure to trichloroethylene: evidence from reflex modification audiometry. *Neurotoxicology and Teratology* 1993; 15: 413-23

Crofton KM, Zhao X. The ototoxicity of trichloroethylene: extrapolation and relevance of high-concentration, short-duration animal exposure data. *Fundamental and Applied Toxicology* 1997; 38: 101-6

Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BE, Wiley TL, Nondahl DM, Tweed TS. Cigarette smoking and hearing loss: the epidemiology of hearing loss study. *Journal of American Medical Association* 1998b; 279: 1715-9

Cruickshanks KJ, Wiley TL, Tweed TS, Klein BE, Klein R, Mares-Perlman JA, Nondahl DM. Prevalence of hearing loss in older adults in Beaver Dam, Wisconsin. The Epidemiology of Hearing Loss Study. *American Journal of Epidemiology* 1998a;148: 879-86

Davis RR, Murphy WJ, Snawder JE, Striley CA, Henderson D, Khan A, Krieg EF. Susceptibility to the ototoxic properties of toluene is species specific. *Hear Res* 2002;166:24-32.

De Barba MC, Jurkiewicz AL, Zeigelboim BS, de Oliveira LA, Belle AP. Audiometric findings in petrochemical workers exposed to noise and chemical agents. *Noise Health* 2005;7:7-11.

Dengerink HA, Lindgren F, Axelsson A, Dengerink JE. The effects of smoking and physical exercise on temporary threshold shifts. *Scand Audiol* 1987;16:131-136.

Discalzi G, Fabbro D, Meliga F, Mocellini A, Capellaro F. Effects of occupational exposure to mercury and lead on brainstem auditory evoked potentials. *Int J Psychophysiol* 1993;14:21-25.

Driscoll, D.P., Royster, L.H. Comparisons between the median hearing threshold levels for an unscreened black nonindustrial noise exposed population (NINEP) and four presbycusis data bases. *American Industrial Hygiene Association Journal* Volume 45, Issue 9, 1984, Pages 577-593

Eastman, C.L., Young, J.S., Fechter, L.D. Trimethyltin ototoxicity in albino rats *Neurotoxicology and Teratology* Volume 9, Issue 5, 1987, Pages 329-332

Ecob R, Sutton G, Rudnicka A, Smith P, Power C, Strachan D, Davis A. Is the relation of social class to change in hearing threshold levels from childhood to middle age explained by noise, smoking, and drinking behaviour? *Int J Audiol* 2008;47:100-108.

Ehyai A, Freemon FR. Progressive optic neuropathy and sensorineural hearing loss due to chronic glue sniffing. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1983; 46: 349-51

Engström, B., Borg, E., Canlon, B., 'Morphology of stereocilia on cochlear hair cells after noise exposure', *Basic and applied aspects of noise-induced hearing loss* (Eds.: Salvi, R.J., Henderson, D., Hamernik, R.P., Colletti, V.), *Nato Sci. Series A, Vol. III Life Sciences*, Plenum Press, New York & London, 1986, pp. 1-9

EU (2003) Directive 2003/10/EC of the European Parliament and of the Council of 6 February 2003 on the minimum health and safety requirements regarding the exposure of workers to the risks arising from physical agents (noise), *Official Journal of the European Communities* No. L 42, 15.02.03

EU-OSHA – European Agency for Safety and Health at Work. *Combined exposure to Noise and Ototoxic Substances*, 2009

Evans P, Halliwell B. Free radicals and hearing. Cause, consequence, and criteria. *Ann N Y Acad Sci* 1999;884:19-40.

Fechter LD, Chen GD, Rao D, Larabee J. Predicting exposure conditions that facilitate the potentiation of noise-induced hearing loss by carbon monoxide. *Toxicol Sci* 2000b;58:315-323.

Fechter LD, Chen GD, Rao D. Chemical asphyxiants and noise. *Noise Health* 2002;4:49-61.

Fechter LD, Cheng GD, Rao D. Characterising conditions that favour potentiation of noise induced hearing loss by chemical asphyxiants. *Noise Health* 2000; 3: 11-21

Fechter LD, Klis SF, Shirwany NA, Moore TG, Rao DB. Acrylonitrile produces transient cochlear function loss and potentiates permanent noise-induced hearing loss. *Toxicol Sci* 2003;75:117-123.

Fechter LD, Liu Y, Herr DW, Crofton KM. Trichloroethylene ototoxicity: evidence for a cochlear origin. *Toxicol Sci* 1998;42:28-35.

Fechter LD, Thorne PR, Nuttall AL. Effects of carbon monoxide on cochlear electrophysiology and blood flow. *Hear Res* 1987;27:37-45.15 6

Fechter LD. A mechanistic basis for interactions between noise and chemical exposure. *ArchComplex Environ Stud* 1989;1:23-28.

Fechter LD. Effects of acute styrene and simultaneous noise exposure on auditory function in the guinea pig. *Neurotoxicol Teratol* 1993;15:151-155.

Fornazzani L, Wilkinsin D, Kapur B.; Carlen P. Cerebellar, cortical and functional impairment in toluene abusers. *Acta Neurologica Scandinavica* 1983; 67: 319-329

Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Lab Invest* 1982;47:412-426.

Friedman TB, Griffith AJ. Human nonsyndromic sensorineural deafness. *Annual Review of Genomics and Human Genetics* 2003; 4: 341-402

Fuente A, McPherson B, Munoz V, Pablo Espina J. Assessment of central auditory processing in a group of workers exposed to solvents. *Acta Otolaryngol* 2006;126:1188-1194.

Gagnaire F, Langlais C. Relative ototoxicity of 21 aromatic solvents. *Arch Toxicol* 2005;79:346-354.

Gagnaire F, Marignac B, Blachere V, Grossmann S, Langlais C. The role of toxicokinetics in xylene-induced ototoxicity in the rat and guinea pig. *Toxicology* 2007;231:147-158.

Gagnaire F, Marignac B, Langlais C, Bonnet P. Ototoxicity in rats exposed to ortho-, metaand para-xylene vapours for 13 weeks. *Pharmacol Toxicol* 2001;89:6-14.

Goldey, E.S., Crofton, K.M., 'Thyroxine replacement attenuates hypothyroxinemia, hearing loss, and motor deficits following developmental exposure to Aroclor 1254 in rats', *Toxicol. Sci.* 45, 1998, pp. 94-105.

Goldey, E.S., Kehn, L.S., Lau, C., Rehnberg, G.L., Crofton, K.M., 'Developmental exposure to polychlorinated biphenyls (Aroclor 1254) reduces circulating thyroid hormone concentrations and causes hearing deficits in rats', *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 135, 1995, pp. 77-88.

Gratton MA, Vazquez AE. Age-related hearing loss: current research. *Current Opinion Otolaryngol and Head and Neck Surgery* 2003; 11: 367-71

Greco, W.R., Unkelbach, H.D., Pöch, G., Sühnel, J., Kundi, M., Bödeker, W., 'Consensus of concepts and terminology for combined action assessment: the Saariselkä agreement', *Arch. Complex Env. Studies* 4(3), 1992, pp. 65-69.

Greenberg MM. The central nervous system and exposure to toluene: a risk characterization. *Environ Res* 1997;72:1-7.

Henderson D, Bielefeld EC, Harris KC, Hu BH. The role of oxidative stress in noise-induced hearing loss. *Ear Hear* 2006;27:1-19.

Hoeffding V, Fechter LD. Trimethyltin disrupts auditory function and cochlear morphology in pigmented rats. *Neurotoxicology and Teratology* 1991; 13: 135-45

Hoet P, Lison D. Ototoxicity of toluene and styrene: state of current knowledge. *Crit Rev Toxicol* 2008;38:127-170.

Hoet, P., M. Grosjean, et C. Somaruga, Factors potentially affecting the hearing of petroleum industry workers. Report no 5/05, CONCAWE's Health Management Group, Editor. 2005: Brussels

Hoffmann J, Ihrig A, Hoth S, Triebig G. Field study to explore possible effects of styrene on auditory function in exposed workers. *Ind Health* 2006;44:283-286.

Hormes JT, Filley CM, Rosenberg NL. Neurologic sequelae of chronic solvent vapour abuse. *Neurology* 1986; 36: 698-702

Hougaard KS, Hass U, Lund SP, Simonsen L. Effects of prenatal exposure to toluene on postnatal development and behavior in rats. *Neurotoxicol Teratol* 1999;21:241-250.

Humes LE. Noise-induced hearing loss as influenced by other agents and by some physical characteristics of the individual. *J Acoust Soc Am* 1984;76:1318-1329. 15 8

Hwang JH, Tan CT, Chiang CW, Liu TC. Acute effects of alcohol on auditory thresholds and distortion product otoacoustic emissions in humans. *Acta Otolaryngologica* 2003; 123: 936-40

INSERM, 2002. UMR 254, Rémy Pujol et Jean-Luc Puel Université Montpellier-1, Cochlée, synapses et traumatisme acoustique : nouvelles perspectives thérapeutiques <http://www.neuroreille.com/>

IRSST: Effet des substances chimiques sur l'audition Interactions avec le bruit. Études et recherches. RAPPORT R-685, 2009

Ishii EK, Talbott EO, Findlay RC, D'Antonio JA, Kuller LH. Is NIDDM a risk factor for noise-induced hearing loss in an occupationally noise exposed cohort? *The Science of the Total Environment* 1992; 127: 155-65

ISO 1999:1990. Acoustics--Determination of occupational noise exposure and estimation of noise-induced hearing impairment. ISO standard TC 43/SC1, 2nd ed. Geneva: International Organization for Standardization, 1990.

Itoh A, Nakashima T, Arao H, Wakai K, Tamakoshi A, Kawamura T, Ohno Y. Smoking and drinking habits as risk factors for hearing loss in the elderly: epidemiological study of subjects undergoing routine health checks in Aichi, Japan. *Public Health* 2001; 115: 192-6

Jaspers RM, Muijsers H, Lammers JH, Kulig BM. Mid-frequency hearing loss and reduction of acoustic startle responding in rats following trichloroethylene exposure. *Neurotoxicol Teratol* 1993;15:407-412.

Johnson AC. Auditory sensitivity in rats exposed to toluene and/or acetyl salicylic acid. *Neuroreport* 1992;3:1141-1144.

Johnson AC, Canlon B. Progressive hair cell loss induced by toluene exposure. *Hear Res* 1994 a;75:201-208.

Johnson AC, Juntunen L, Nylén P, Borg E, Höglund G. Effect of interaction between noise and toluene on auditory function in the rat. *Acta Otolaryngol* 1988; 105:56-63.15 9

Johnson AC, Morata TC, Lindblad AC, Nylén PR, Svensson EB, Krieg E, Aksentijevic A, Prasher D. Audiological findings in workers exposed to styrene alone or in concert with noise. *Noise Health* 2006; 8:45-57.

Johnson AC, Nylén P, Borg E, Höglund G. Sequence of exposure to noise and toluene can determine loss of auditory sensitivity in the rat. *Acta Otolaryngol* 1990;109:34-40.

Johnson, A. Canlon. B.: Toluene exposure affects the functional - activity of the outer hair cells. *Hearing Research* 1994b; 72: 189-196

Kim, J., Park, H., Ha, E., Jung, T., Paik, N., Yang, S., 'Combined effects of noise and mixed solvents exposure on the hearing function among workers in the aviation industry', *Ind. Health* 43, 2005, pp. 567-573.

Kopke R, Allen KA, Henderson D, Hoffer M, Frenz D, Van de Water T. A radical demise. Toxins and trauma share common pathways in hair cell death. *Ann N Y Acad Sci* 1999;884:171-191.

Kowalska S. [State of the hearing and equilibrium organs in workers exposed to carbon monoxide]. *Med Pr* 1981;32:145-151 (in Polish with English abstract).

Kujawa SG, Liberman MC. Acceleration of age-related hearing loss by early noise exposure: evidence of a misspent youth. *J Neurosci* 2006;26:2115-2123.

Lacerda A, Leroux T, Gagne JP. Noise and carbon monoxide exposure increases hearing loss in workers. In: Proceedings of the 149th meeting of the Acoustical Society of America, Vancouver, Canada, May 16-20, 2005 (cited by NEG 2010).

Lacerda A. Effets de l'exposition chronique au monoxyde de carbone et au bruit sur l'audition. Montréal, Canada: Faculté des études supérieures de l'Université de Montréal, 2007, thèse de doctorat

Lasky RE, Maier MM, Snodgrass EB, Hecox KE, Laughlin NK. The effects of lead on otoacoustic emissions and auditory evoked potentials in monkeys. *Neurotoxicol Teratol* 1995a;17:633-644.

Lasky RE, Maier MM, Snodgrass EB, Laughlin NK, Hecox KE. Auditory evoked brainstem and middle latency responses in *Macaca mulatta* and humans. *Hear Res* 1995b;89:212-225.

Lataye R, Campo P, Barthelemy C, Loquet G, Bonnet P. Cochlear pathology induced by styrene. *Neurotoxicol Teratol* 2001;23:71-79.

Lataye R, Campo P, Loquet G, Morel G. Combined effects of noise and styrene on hearing: comparison between active and sedentary rats. *Noise Health* 2005;7:49-64.

Lataye R, Campo P, Loquet G. Combined effects of noise and styrene exposure on hearing function in the rat. *Hearing Research* 2000; 139: 86-96

Lataye R, Campo P, Loquet G. Toluene ototoxicity in rats: assessment of the frequency of hearing deficit by electrocochleography. *Neurotoxicology and Teratology* 1999; 21: 267-76

Lataye R, Campo P, Pouyatos B, Cossec B, Blachere V, Morel G. Solvent ototoxicity in the rat and guinea pig. *Neurotoxicol Teratol* 2003;25:39-50.

Lataye R, Campo P, Pouyatos B, Cossec B, Blachere V, Morel G. Solvent ototoxicity in the rat and guinea pig. *Neurotoxicology and Teratology* 2003; 25: 39-50

Lataye R, Campo P. Combined effects of a simultaneous exposure to noise and toluene on hearing function. *Neurotoxicol Teratol* 1997;19:373-382.

Lataye R, Maguin K, Campo P. Increase in cochlear microphonic potential after toluene administration. *Hear Res* 2007;230:34-42.

Laukli E, Hansen PW. An audiometric test battery for the evaluation of occupational exposure to industrial solvents. *Acta Otolaryngol* 1995;115:162-164.

Lazar RB, Ho SU, Melen O, Daghestani AN. Multifocal central nervous system damage caused by toluene abuse. *Neurology* 1983; 33: 1337-1340

Le Prell CG, Yamashita D, Minami SB, Yamasoba T, Miller JM. Mechanisms of noise-induced hearing loss indicate multiple methods of prevention. *Hear Res* 2007;226:22-43.

Li HS, Johnson AC, Borg E, Hoglund G. Auditory degeneration after exposure to toluene in two genotypes of mice. *Archives of Toxicology* 1992; 66(6): 382-6

Lieberman MC, Dodds LW. Acute ultrastructural changes in acoustic trauma: serial-section reconstruction of stereocilia and cuticular plates. *Hear Res* 1987;26:45-64.

Lim DJ, Dunn DE, Ferraro JA, Lempert BL. Anatomical changes found in the cochleas of animals exposed to typical industrial noise. In: Hamernick RP, Henderson D, Salvi R, eds. *New perspectives in noise-induced hearing loss*. Pp 283-301. New York: Raven Press, 1982.

Lindgren F, Axelsson A. The influence of physical exercise on susceptibility to noise-induced temporary threshold shift. *Scand Audiol* 1988;17:11-17.

Liu Y, Fechter LD. Toluene disrupts outer hair cell morphometry and intracellular calcium homeostasis in cochlear cells of guinea pigs. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997;142:270-277.

Loquet G, Campo P, Lataye R, Cossec B and Bonnet P. Combined effects of exposure to styrene and ethanol on the auditory function in the rat. *Hearing Research* 2000; 148: 173-180

Lumio JS. Hearing deficiencies caused by carbon monoxide (generator gas). *Acta Otolaryngol* 1948 Suppl 71:1-112.

Lund SP, Kristiansen GB. Hazards to hearing from combined exposure to toluene and noise in rats. *Int J Occup Med Environ Health* 2008;21:47-57.

Lund SP, Kristiansen GB. Studies on the auditory effects of combined exposures to noise, toluene, and carbon monoxide. *Noise and industrial chemicals: interaction effects on hearing and balance*. Pp 56-76. *NoiseChem. Key action 4: Environment and health 2001-2004, final report, June 2004*.

Maguin K, Lataye R, Campo P, Cossec B, Burgart M, Waniusiow D. Ototoxicity of the three xylene in the rat. *Neurotoxicol Teratol* 2006;28:648-656.

Mäkitie A, Pirvola U, Pyykkö I, Sakakibara H, Riihimäki V, Ylikoski J. Functional and morphological effects of styrene on the auditory system of the rat. *Arch Toxicol* 2002;76:40- 47.

Mäkitie AA, Pirvola U, Pyykkö I, Sakakibara H, Riihimäki V, Ylikoski J. The ototoxic interaction of styrene and noise. *Hear Res.* 2003 May;179(1-2):9-20.

Mascagni P, Formenti C, Pettazzoni M, Feltrin G, Toffoletto F. [Hearing function and solvent exposure: study of a worker population exposed to styrene]. *G Ital Med Lav Ergon* 2007;29:277-279.

McNeil PL. Cellular and molecular adaptations to injurious mechanical stress. *Trends Cell Biol* 1993;3:302-307.

McWilliams ML, Chen GD, Fechter LD. Low-level toluene disrupts auditory function in guinea pigs. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2000; 167: 18-29

Metrick SA, Brenner RP. Brainstem auditory evoked potentials in chronic paint sniffers. *Annals of Neurology* 1982; 12: 553-6

Mizoue T, Miyamoto T, Shimizu T. Combined effect of smoking and occupational exposure to noise on hearing loss in steel factory workers. *Occupational and Environmental Medicine* 2003; 60: 56-59

Möller C, Odkvist L, Larsby B, Tham R, Ledin T, Bergholtz L. Otoneurological findings in workers exposed to styrene *Scandinavian Journal Of Work, Environment and Health* 1990; 16: 189-194

Möller C, Ödkvist LM, Thell J, Larsby B, Hydén D, Bergholtz LM, Tham R. Otoneurological findings in psycho-organic syndrome caused by industrial solvent exposure. *Acta Otolaryngol* 1989;107:5-12.

Morata TC, Dunn DE, Kretschmer LW, Lemasters GK, Keith RW. Effects of occupational exposure to organic solvents and noise on hearing. *Scand J Work Environ Health* 1993;19:245-254.

Morata TC, Fiorini AC, Fischer FM, Colacioppo S, Wallingford KM, Krieg EF, Dunn DE, Gozzoli L, Padrao MA, Cesar CL. Toluene-induced hearing loss among rotogravure printing workers. *Scandinavian Journal of Work Environment and Health* 1997b; 23: 289-298

Morata TC, Johnson AC, Nylén P, Svensson EB, Cheng J, Krieg EF, Lindblad AC, Ernstgard L, Franks J. Audiometric findings in workers exposed to low levels of styrene and noise. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 2002; 44:806-814

Morata TC, Sliwinska-Kowalska M, Johnson AC, Starck J, Pawlas K, Zamyslowska-Szmytko E, Nylén P, Toppila E, Krieg E, Pawlas N, Prasher D. A multicenter study on the audiometric findings of styrene-exposed workers *Int J Audiol.* 2011 Oct;50(10):652-60. Epub 2011 Aug 3.

Morata TC. Study of the effects of simultaneous exposure to noise and carbon disulfide on workers' hearing. *Scand Audiol* 1989;18:53-58.

Morata, T C; Dunn, D E; Kretschmer, L W; Lemasters, G K; Keith, R W Effects of occupational exposure to organic solvents and noise on hearing. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* 1993; 19: 245-254

Morioka I, Kuroda M, Miyashita K, Takeda S. Evaluation of organic solvent ototoxicity by the upper limit of hearing. *Arch Environ Health* 1999;54:341-346.

Morioka I, Miyai N, Yamamoto H, Miyashita K. Evaluation of combined effect of organic solvents and noise by the upper limit of hearing. *Ind Health* 2000;38:252-257.

Muijser H, Hoogendijk EM, Hooisma J. The effects of occupational exposure to styrene on high-frequency hearing thresholds. *Toxicology* 1988; 49: 331-40

Muijser H, Lammers JH, Kullig BM. Effects of exposure to trichloroethylene and noise on hearing in rats. *Noise Health* 2000;2:57-66.

Mulroy MJ, Henry WR, McNeil PL. Noise-induced transient microlesions in the cell membranes of auditory hair cells. *Hear Res* 1998;115:93-100.

Murata K, Kawashima M, Inaba R. Auditory threshold reduction on alcohol ingestion. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001 Sep; 157 (2): 188-92

Nakanishi N, Okamoto M, Nakamura K, Suzuki K, Tatara K. Cigarette smoking and risk for hearing impairment: a longitudinal study in Japanese male office workers. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 2000; 42: 1045-9

NEG, The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals 142. Occupational exposure to chemicals and hearing impairment AC Johnson and TC Morata,: 2010

NIOSH. Criteria for a recommended standard: occupational noise exposure. Revised criteria. DHHS (NIOSH) Publication No. 98-126. Cincinnati, Ohio: US Department of Health and Human Services, National Institute for Occupational Safety and Health, 1998.

NIOSH. Preventing occupational hearing loss: a practical guide. DHHS (NIOSH) Publication No. 96-110. Cincinnati, Ohio: US Department of Health and Human Services, National Institute for Occupational Safety and Health, 1996.

Nordmann AS, Bohne BA, Harding GW. Histopathological differences between temporary and permanent threshold shift. *Hear Res* 2000;139:13-30.

Nylén P, Hagman M, Johnson AC. Function of the auditory and visual systems, and of peripheral nerve, in rats after long-term combined exposure to n-hexane and methylated benzene derivatives. I. Toluene. *Pharmacol Toxicol* 1994b;74:116-123. 16 4

Nylén P, Hagman M. Function of the auditory and visual systems, and of peripheral nerve, in rats after long-term combined exposure to n-hexane and methylated benzene derivatives. II. Xylene. *Pharmacol Toxicol* 1994a;74:124-129.

Ohlemiller KK, Wright JS, Heidbreder AF. Vulnerability to noise-induced hearing loss in 'middle-aged' and young adult mice: a dose-response approach in CBA, C57BL, and BALB inbred strains. *Hear Res* 2000;149:239-247.

Otto DA, Fox DA. Auditory and visual dysfunction following lead exposure. *Neurotoxicology* 1993;14:191-207.

Oyanagi K, Ohama E, Ikuta F, Igarashi S, Nakano Y. [The vestibular system and cerebellum in organic mercury intoxication; an otolaryngological and neuropathological investigation on 14 autopsy cases in Niigata]. *Brain and nerve* 1989; 41: 711-7

Palmer KT, Griffin MJ, Syddall HE, Coggon D. Cigarette smoking, occupational exposure to noise, and self reported hearing difficulties. *Occupational and Environmental Medicine* 2004; 61: 340-4

Pearson P, Dawe LA, Timney B. Frequency selective effects of alcohol on auditory detection and frequency discrimination thresholds. *Alcohol Alcohol*. 1999; 34: 741-9

Prasher, D., Al-Hajjaj, H., Aylott, S., Aksentijevic, A., 'Effect of exposure to a mixture of solvents and noise on hearing and balance in aircraft maintenance workers', *Noise Health* 7(29), 2005, pp. 31-39

Preyer S, Baisch A, Bless D, Gummer AW. Distortion product otoacoustic emissions in human hypercholesterolemia. *Hearing Research* 2001; 152: 139-51

Pryor GT, Dickinson J, Feeney E, Rebert CS. Hearing loss in rats first exposed to toluene as weanlings or as young adults. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1984;6:111-119.

Pryor GT, Dickinson J, Howd RA, Rebert CS. Neurobehavioral effects of subchronic exposure of weanling rats to toluene or hexane. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1983;5:47-52. 16 5

Pryor GT, Dickinson J, Howd RA, Rebert CS. Transient cognitive deficits and high frequency hearing loss in weanling rats exposed to toluene. *Neurobehavioral Toxicology and Teratology* 1983; 5: 53-7

Pryor GT, Howd RA. Toluene-induced ototoxicity by subcutaneous administration. *Neurobehavioral Toxicology and Teratology* 1986; 8: 103-4

Pryor GT, Rebert CS, Dickinson J, Feeney EM. Factors affecting toluene-induced ototoxicity in rats. *Neurobehavioral Toxicology and Teratology* 1984; 6: 223-38

Pujol R, Puel JL. Excitotoxicity, synaptic repair, and functional recovery in the mammalian cochlea: a review of recent findings. *Ann N Y Acad Sci* 1999;884:249-254.

Pyykkö IV, Toppila EM, Starck JP, Juhola M, Auramo Y. Database for a hearing conservation program. *Scand Audiol* 2000;29:52-58.

Rao D, Fechter LD. Protective effects of phenyl-N-tert-butyl nitron on the potentiation of noise-induced hearing loss by carbon monoxide. *Toxicol Appl Pharmacol* 2000;167:125-131.

Rebert CS, Boyes WK, Pryor GT, Svensgaard DJ, Kassay KM, Gordon GR, Shinsky N. Combined effects of solvents on the rat's auditory system: styrene and trichloroethylene. *Int J Psychophysiol* 1993;14:49-59.

Rebert CS, Houghton PW, Howd RA, Pryor GT. Effects of hexane on the brainstem auditory response and caudal nerve action potential. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1982;4:79-85.

Rebert CS, Sorenson SS, Howd RA, Pryor GT. Toluene-induced hearing loss in rats evidenced by the brainstem auditory-evoked response. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1983;5:59-62.

Rebert CS, Sorenson SS, Pryor GT. Effects of intraperitoneal carbon disulfide on sensory evoked potentials of Fischer-344 rats. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1986;8:543-549.

Rice DC. Effects of lifetime lead exposure in monkeys on detection of pure tones. *Fundam Appl Toxicol* 1997;36:112-118.

Robinette MS, Brey RH Influence of alcohol on the acoustic reflex and temporary threshold shift. Archives of Otolaryngology 1978; 104: 31-7

Rosenhall U. The influence of ageing on noise-induced hearing loss. Noise Health 2003; 5: 47-53

Sass-Kortsak AM, Corey PN, Robertson JM. An investigation of the association between exposure to styrene and hearing loss. Ann Epidemiol 1995;5:15-24.

Sataloff J, Sataloff RT. Improving hearing conservation in the industrial workplace setting. Occup Health Saf 1987;56:35-39.

Satar B, Ozkaptan Y, Surucu HS, Ozturk H. Ultrastructural effects of hypercholesterolemia on the cochlea. Otology and Neurotology 2001; 22: 786-9

Schäper M, Demes P, Zupanic M, Blaszkewicz M, Seeber A. Occupational toluene exposure and auditory function: results from a follow-up study. Annals of Occupational Hygiene 2003; 47: 493-502

Sharabi Y, Reshef-Haran I, Burstein M, Eldad A. Cigarette smoking and hearing loss: lessons from the young adult periodic examinations in Israel (YAPEIS) database. The Israel Medical Association Journal 2002; 4: 1118-20

Sliwinska Kowalska M, Prasher D, Rodrigues CA, Zamyslowska-Szmytke E, Campo P, Henderson - D, Lund SP, Johnson AC, Schaper M, Ödkvist L, Starck J, Toppila E, Schneider E, Möller C, Fuente A, Gopal KV. Ototoxicity of organic solvents - from scientific evidence to health policy. Int J Occup Med Environ Health 2007;20:215-222.

Sliwinska-Kowalska M, Zamyslowska-Szmytke E, Kotylo P, Wesolowski W, Dudarewicz A, Fiszer M, Pawlaczyk-Luszczynska M, Politanski P, Kucharska M, Bilski B. [Assessment of hearing impairment in workers exposed to mixtures of organic solvents in the paint and lacquer industry]. Med Pr 2000;51:1-10 (in Polish with English abstract).

Sliwinska-Kowalska M, Zamyslowska-Szmytke E, Szymczak W, Kotylo P, Fiszer M, Dudarewicz A, Wesolowski W, Pawlaczyk-Luszczynska M, Stolarek R. Hearing loss among workers exposed to moderate concentrations of solvents. Scandinavian Journal of Work Environment and Health 2001 27: 335-42

Sliwinska-Kowalska M, Zamyslowska-Szmytke E, Szymczak W, Kotylo P, Fiszer M, Wesolowski W, Pawlaczyk-Luszczynska M. Ototoxic effects of occupational exposure to styrene and co-exposure to styrene and noise. Journal of Occupational and Environmental Medicine 2003; 45: 15-24

Smith ES, Riechelmann H. Cumulative lifelong alcohol consumption alters auditory brainstem potentials. Alcoholism, Clinical and Experimental Research 2004; 28: 508-15

Starck J, Toppila E, Pyykko I. Smoking as a risk factor in sensory neural hearing loss among workers exposed to occupational noise. Acta Otolaryngologica 1999;119: 302-5

Sullivan MJ, Rarey KE, Conolly RB. Ototoxicity of toluene in rats. Neurotoxicology and Teratology 1988; 10: 525-30

Suva 2005, L'ouïe et la perception du son, Office fédéral suisse de la santé publique : <http://www.baq.admin.ch/themen/strahlung/00057/04453/04454/index.html?lang=fr>

Szanto Cs., Ionescu, M. Influence of age and sex on hearing threshold levels in workers exposed to different intensity levels of occupational noise. *Audiology*. Volume 22, Issue 4, 1983, Pages 339-356

Szulc-Kuberska J, Tronczynska J, Latkowski B Oto-neurological investigations of chronic trichloroethylene poisoning. *Minerva Otorinolaringologica* 1976; 26: 108-112

Tawackoli W, Chen GD, Fechter LD. Disruption of cochlear potentials by chemical asphyxiants. Cyanide and carbon monoxide. *Neurotoxicology and Teratology* 2001; 23: 157-65

Tomasini M, Sartorelli E. [Chronic poisoning from inhalation of commercial trichloroethylene with impairment of the 8th pair of cranial nerves]. *Med Lav* 1971;62:277-280 (in Italian).

Toppila E, Pyykkö II, Starck J, Kaksonen R, Ishizaki H. Individual risk factors in the development of noise-induced hearing loss. *Noise Health* 2000;2:59-70.

Triebig G, Bruckner T, Seeber A. Occupational styrene exposure and hearing loss: a cohort study with repeated measurements. *Int Arch Occup Environ Health* 2009;82:463-480.

Virokannas H, Anttonen H. Dose-response relationship between smoking and impairment of hearing acuity in workers exposed to noise. *Scandinavian Audiology* 1995; 24: 211-6

Vrca A, Karacic V, Bozicevic D, Bozikov V, Malinar M. Brainstem auditory evoked potentials in individuals exposed to long-term low concentrations of toluene. *Am J Ind Med* 1996;30:62-66.

Vyskocil A, Truchon G, Leroux T, Lemay F, Gendron M, Gagnon F, Botez S, El Majidi N, Lim S, Emond C, Viau C. Ototoxic potential of industrial chemicals .<http://www.irsst.qc.ca/en/utOto.htm>. Canada, Québec: Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail, 2009.

Waters C. Molecular mechanisms of cell death in the ear. *Ann N Y Acad Sci* 1999;884:41-51

WHO Nelson ID, Nelson RY, Concha-Barrientos M, The global burden of occupational noise-induced hearing loss, 2005

WHO. Technical meeting on exposure-response relationships of noise on health, 19-21 September 2002, Bonn, Germany. Meeting report. World Health Organization, Regional Office for Europe, European Centre for Environment and Health, Bonn Office, 2003.

Wild DC, Brewster MJ, Banerjee AR. Noise-induced hearing loss is exacerbated by longterm smoking. *Clin Otolaryngol* 2005;30:517-520.

Yamamura K, Ikeda T, Sadamoto T, Maehara N, Harabuchi I, Takashima H, Kiyosawa H. Effects of trichloroethylene exposure on hearing. An investigation of cochlear microphonics and action potential of the guinea pig. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology* 1983; 52: 47-50

Yamane H, Nakai Y, Takayama M, Iguchi H, Nakagawa T, Kojima A. Appearance of free radicals in the guinea pig inner ear after noise-induced acoustic trauma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1995;252:504-508.

Young JS, Upchurch MB, Kaufman MJ, Fechter LD. Carbon monoxide exposure potentiates high-frequency auditory threshold shifts induced by noise. *Hear Res* 1987;26:37-43.

La synthèse et les conclusions de l'expertise collective ont été adoptées par le CES « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » le 9 juillet 2013.

Ce rapport a fait l'objet d'une consultation publique du 27/08/2013 au 27/10/2013. La liste des personnes ou organismes ayant contribué à la consultation publique sont listés en annexe. Les commentaires reçus ont été examinés et discutés par le CES VLEP qui a finalement adopté cette version finalisée le 12 décembre 2013.

Au nom des experts du Comité d'experts spécialisé,

François Paquet,

Président du CES

ANNEXES

Annexe 1 : Consultation publique

Ce rapport a fait l'objet d'une consultation publique sur le site internet de l'Anses du 27/08/2013 au 27/10/2013.

Les personnes ou organismes suivants ont fait parvenir leurs commentaires lors de la phase de consultation :

- The Styrene Producers Association (SPA) as sector Group of CEFIC (European Chemical Industry Council)

Annexe 3 : 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

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

POUR LE RAPPORTEUR

NOM	Prénom <i>Rubrique de la DPI</i> Description de l'intérêt <i>en cas de lien déclaré</i>	Date de déclaration de des intérêts
Analyse Anses :		
CAMPO	Pierre Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	28/01/2013
Analyse Anses :	/	

SYNTHESE DES DECLARATIONS PUBLIQUES D'INTERETS DU CES « EXPERTISE EN VUE DE LA FIXATION DE VLEP A DES AGENTS CHIMIQUES » PAR RAPPORT AU CHAMP DE LA SAISINE (CES VLEP – CONFIGURATION 2010-2013)

NOM Analyse Anses :	Prénom <i>Rubrique de la DPI</i> Description de l'intérêt <i>en cas de lien déclaré</i>	Date de déclaration des intérêts
AMZAL Analyse Anses :	Billy Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine /	13/07/2010 29/11/2012
BARIL Analyse Anses :	Marc Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine /	24/02/2010 17/12/2012
BERODE Analyse Anses :	Michèle Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine /	11/02/2010
BINET Analyse Anses :	Stéphane Aucun lien déclaré /	23/02/2010 02/04/2013
BRETON Analyse Anses :	Patrick Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine /	02/07/2010 09/11/2012
ELGHISSASI Analyse Anses :	Fatiha Aucun lien déclaré /	02/03/2010 03/04/2013
FALCY Analyse Anses :	Michel Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine /	18/02/2010 07/02/2013
FONTANA Analyse Anses :	Luc Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine /	18/02/2010 15/05/2013

IWATSUBO	Yuriko Aucun lien déclaré	24/02/2010 06/05/2013
Analyse Anses :	/	
LEPOITTEVIN	Jean-Pierre Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	31/01/2011 23/10/2012
Analyse Anses :	/	
PAQUET	François Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	16/02/2010 07/11/2012
Analyse Anses :	/	
PERSOONS	Renaud IP rapports sur l'exposition atmosphérique aux particules et métaux pour des entreprises des secteurs « Déchets », « soudage » et « fonderies ».	16/02/2010 25/05/2013
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport au champ de la saisine	
PILLIERE	Florence Aucun lien déclaré	21/02/2011 05/11/2012
Analyse Anses :	/	
VERNEZ	David LD membre du comité scientifique de la Commission MAK (commission VME Suisse) (depuis 2010 – Pas de rémunération)	26/01/2011 22/02/2013
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport au champ de la saisine	
VIAU	Claude LD Expert ACGIH (depuis 2003 – Pas de rémunération) Rédaction d'un rapport sur fond public sur la thématique	29/07/2010 26/11/2012
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport au champ de la saisine	
VINCENT	Raymond Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	23/02/2010 28/03/2013
Analyse Anses :	/	

VYSKOCIL	Adolf Rédaction d'un rapport sur fond public sur la thématique	05/02/2010 27/10/2012
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport au champ de la saisine	



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
14 rue Pierre et Marie Curie
94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr