

anses

agence nationale de sécurité sanitaire  
alimentation, environnement, travail



# Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel

## Coexposition professionnelle au bruit et aux substances chimiques

Rapport d'expertise collective

Juillet 2013

Edition scientifique





**anses**

agence nationale de sécurité sanitaire  
alimentation, environnement, travail



# Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel

Document repère pour prévenir  
des effets de la coexposition  
professionnelle au bruit  
et aux substances chimiques

Rapport d'expertise collective

Juillet 2013

Edition scientifique



---

## **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**

---

**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 »**

**juillet 2013**

## Mots clés

---

Bruit, solvants organiques, substances chimiques, ototoxicité, cochlée, cellules ciliées, surdité professionnelle, perte auditive.

## 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 (IST) – 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) (INRS) – 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

<b>Présentation des intervenants.....</b>	<b>3</b>
<b>Expertise collective : synthèse de l'argumentaire et conclusions .....</b>	<b>7</b>
<b>Sigles et abréviations .....</b>	<b>16</b>
<b>Glossaire .....</b>	<b>17</b>
<b>1 Introduction et identification du problème .....</b>	<b>19</b>
<b>2 Aperçu du système auditif.....</b>	<b>21</b>
2.1 Anatomie et Physiologie.....	21
2.2. Transmission et perception .....	22
<b>3 Le bruit et la mesure des pertes auditives.....</b>	<b>25</b>
<b>4 Ototoxicité.....</b>	<b>30</b>
4.1 Les effets résultant de l'exposition à un mélange .....	30
4.2 Les agents ototoxiques .....	30
4.3 Cibles des agents ototoxiques seuls ou en coexposition avec le bruit.....	31
4.4 Critères pour identifier l'ototoxicité des substances chimiques et mécanismes mis en jeu.....	34
4.5 Variabilité interespèces .....	35
4.6 Identifications des facteurs individuels de risque.....	36
4.6.1 L'âge.....	36
4.6.3 Genre et ethnicité .....	37
4.6.4 Le tabac.....	37
4.6.5 L'alcool.....	38
4.6.6 L'exercice physique et son influence sur la dose absorbée.....	38
4.6.7 Les médicaments et la maladie .....	38
<b>5 Position du CES vis-à-vis de l'effet ototoxique des substances chimiques .....</b>	<b>40</b>
5.1 Conclusions de la revue de la littérature.....	40
5.1.1 A propos des données animales.....	40
5.1.2 A propos des études épidémiologiques .....	41
<b>6 Références.....</b>	<b>44</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>57</b>

<b>Annexe 1 : Point réglementaire sur le bruit au travail .....</b>	<b>58</b>
<b>Annexe 2 : Estimations de la population exposée professionnellement au bruit .....</b>	<b>61</b>
<b>Annexe 3 : Méthode de mesure de l'audition .....</b>	<b>63</b>
<b>Annexe 4 : Suivi des actualisations du rapport.....</b>	<b>65</b>
<b>Annexe 5 : Liens mentionnés dans les déclarations publiques d'intérêts des experts.....</b>	<b>66</b>

## 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 »

Portant sur le document repère 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.

Ainsi, l'objet du présent rapport est de faire le bilan des connaissances rapportées dans la littérature scientifique sur les effets des produits chimiques sur le système auditif et conduisant à une baisse des seuils auditifs. Quand de tels effets sont démontrés pour une substance, on dit qu'elle est « 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 de méthodologie 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

L'objectif du présent document est de réaliser un état de l'art de la littérature concernant les effets auditifs de la coexposition professionnelle au bruit et aux substances chimiques.

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.

## 4- Résultats de l'expertise

### 4-1 Identification du problème

Lors d'une évaluation des risques professionnels, l'identification des dangers passe par l'examen de chaque paramètre de manière isolée pour déterminer son effet sur la santé des salariés. Cependant, la plupart des environnements de travail sont complexes, avec une exposition à une multitude d'agents physiques et chimiques, potentiellement dangereux pour la santé. Or seul le résultat des études de dangers, menées de manière isolée, est utilisé pour élaborer des critères de sécurité au travail, qui peuvent ne pas être suffisants pour protéger les salariés.

Le bruit est souvent présent en milieu professionnel en même temps que les expositions chimiques. En conséquence, les troubles auditifs observés dans plusieurs catégories professionnelles sont en grande majorité attribués à l'exposition au bruit seul et ne prennent pas en compte une possible implication d'autres agents. Le concept de surdité professionnelle a été souvent utilisé comme un synonyme de perte d'audition due au bruit, ce qui peut ne pas être exact. Les standards actuels de la prévention de l'audition ne prennent pas en compte le risque potentiel posé par les expositions chimiques.

Avant les années 1980, peu, sinon aucun programme de recherche n'était axé de manière formelle sur la perte d'audition induite par les composés chimiques. Ce constat a évolué avec la publication de rapports de groupes dédiés à des enquêtes sur les propriétés neurotoxiques des substances chimiques (WHO 2005, IRSST 2009, NIOSH 1996, 1998, EU-OSHA 2009, NEG 2010). Depuis lors, des progrès considérables ont été réalisés vers la compréhension des effets de certains produits chimiques sur le système auditif et leurs interactions avec le bruit (Chen 1999, Lataye, 2000, Campo 1999, Morata 1989 et 2002), jusqu'à aboutir à la directive 89/391/CEE, où conformément à l'article 6, paragraphe 3, l'employeur prête une attention particulière, au moment de procéder à l'évaluation des risques, *'dans la mesure où cela est réalisable sur le plan technique, à toute incidence sur la santé et la sécurité des travailleurs résultant d'interactions entre le bruit et des substances ototoxiques d'origine professionnelle ...'*

### 4-2 L'ototoxicité

Un agent ototoxique est défini comme une substance chimique qui provoque, une altération fonctionnelle, une déficience auditive ou des dommages cellulaires dans l'oreille interne, en particulier sur les cellules ciliées, les neurones de l'audition ou ceux de l'équilibre, ou le nerf vestibulo-cochléaire.

Les substances qui altèrent l'audition et l'équilibre en agissant principalement au niveau du tronc cérébral au long des voies centrales auditives, sont considérées comme neurotoxiques. L'ototoxicité est une toxicité systémique portant sur des cellules ciblées de la fonction auditive.

Les agents chimiques responsables de pathologies de l'oreille peuvent être sous forme gazeuse (gaz, vapeurs), de particules ou d'aérosols (poussières, fumées, brouillards). Le dommage auditif survient si l'exposition à ces substances se produit à des concentrations suffisamment élevées, (qui peuvent cependant être inférieures à celles auxquelles la substance est considérée comme toxique sous d'autres aspects).

L'action ototoxique de certains produits chimiques est amplifiée par la présence de bruit (même à des niveaux, par exemple, inférieurs à ceux fixés par la législation comme seuil déclenchant des actions préventives (80 dBA)) ou/et par l'exposition concomitante à d'autres substances ototoxiques.

On sait depuis longtemps que les effets de l'exposition simultanée aux nombreux agents chimiques ne peuvent pas être prédits sur la base de leurs effets individuels (NEG 2010). Souvent les effets d'exposition à plusieurs agents dépassent la simple addition des effets produits par la monoexposition à chaque agent (Humes 1984). Puisque le bruit est l'exposition la plus répandue

qui provoque une perte auditive chez les humains, une attention spéciale a été accordée à l'exposition combinée au bruit et aux agents ototoxiques.

Plusieurs travaux liés aux propriétés ototoxiques des substances ont été menés avec des solvants, des métaux lourds, des substances asphyxiantes et certains médicaments. Les études sur l'exposition combinée à différentes substances ototoxiques ou simultanée à des substances ototoxiques et au bruit ont montré des interactions délétères sur l'audition. Les effets interactifs identifiés étaient additifs ou synergiques. Selon Calabrese (1991) et Greco et al. (1992), les effets interactifs peuvent être définis comme suit :

- un effet additif est un phénomène qui survient lorsque l'effet combiné d'au moins deux agents est égal à la somme des effets de chaque agent pris individuellement (aucune interaction directe,  $1+1 = 2$ )
- un effet synergique désigne l'interaction entre au moins deux éléments dont les effets combinés sont supérieurs à la somme de leurs propres effets (effets de type «  $1+1 > 2$  »).

Les produits chimiques ayant des propriétés ototoxiques confirmées, et qui sont couramment utilisés en milieu professionnel, sont énumérés dans le tableau ci dessous.

Classe de substance chimique	Exemples
Solvants organiques	Styrène, toluène, p-xylène, éthylbenzène, chlorobenzène, trichloroéthylène, n-hexane, n-heptane, disulfure de carbone
Métaux	Plomb, mercure, organoétains
Asphyxiants	Monoxyde de carbone, cyanure d'hydrogène, acrylonitrile, 3,3'-iminodipropionitrile
Autres substances	Pesticides (organophosphorés, paraquat, pyréthriinoïdes, hexachlorobenzène), polychlorobiphényles

**Tableau 1 : Exemples de quelques substances connues pour leur ototoxicité (NEG 2010)**

Les différents agents ototoxiques retrouvés en milieu du travail peuvent endommager la fonction auditive par plusieurs mécanismes différents. Une des conclusions des nombreuses études est que la perte auditive est neurosensorielle et qu'elle affecte l'oreille interne via la dégénérescence des cellules ciliées de la cochlée. Une hypothèse est que ces cellules sont affectées par la formation de radicaux libres appelés communément les espèces réactives de l'oxygène (ERO) (Chen, 2007, Henderson, 2006). D'autres produits chimiques comme les métaux et les pesticides peuvent affecter simultanément la cochlée (Rice, 1997) et les voies auditives centrales (Lasky, 1995a, Otto et al., 1993).

La désorganisation des structures membranaires pourrait être le point de départ de l'atteinte cochléaire. Une explication serait la pénétration facile des solvants lipophiles dans les couches de phospholipides, modifiant la structure et la fluidité membranaire des cellules ciliées, ce qui modifierait la résistance mécanique au déplacement de l'organe de Corti (Campo et al, 1999). Cette atteinte chimique conduit à la destruction des cellules ciliées externes même après la fin de l'exposition, tandis que les cellules ciliées internes semblent être bien conservées (Campo et al, 2001 ; Loquet 2000).

Contrairement aux animaux de laboratoire, les humains sont caractérisés par une importante variabilité individuelle face à une exposition au bruit. En conséquence, caractériser les risques, séparer les effets de chaque agent, mesurer avec précision l'interaction entre les agents devient une véritable gageure. Au-delà du bruit et de l'exposition aux substances chimiques, certains

facteurs ont été identifiés comme influant l'occurrence et le degré de perte d'audition. Ces facteurs incluent l'âge, une exposition particulière lors du développement foetal ou néonatal, le genre, l'ethnicité, l'appartenance socioéconomique, le style de vie et la prise de médicaments (Toppila et al. 2000 ; Ecob et al. 2008).

#### **4-3 Conclusions de la revue de la littérature**

Il y a une quantité considérable de preuves provenant d'études animales, utilisant des paramètres et des tests variés pour montrer les effets des solvants et des asphyxiants sur l'audition et l'équilibre. Elles permettent d'avancer les conclusions suivantes.

- ✓ Les substances chimiques peuvent être ototoxiques, causant une perte auditive permanente chez les rats ;
- ✓ Il existe des différences des effets sur l'audition qui sont espèces-dépendantes: le cochon d'inde et les chinchillas sont beaucoup moins sensibles que le rat. Le rat a été estimé comme le modèle le plus approprié pour évaluer le risque chez l'Homme et de ce fait il est plausible de transposer les résultats expérimentaux des études chez le rat à l'Homme ;
- ✓ Le scénario d'exposition aux substances chimiques est important à prendre en compte dans les résultats des publications. Le plus souvent les expérimentations sont effectuées sur des animaux au repos, l'absorption plus importante des substances chimiques des salariés lorsqu'ils sont en activité n'est pas prise en compte. De ce fait les doses repères identifiées chez l'animal (NOAEL, LOAEL) sont souvent surestimées ;
- ✓ L'exposition aux solvants produit des lésions cochléaires, comme le fait l'exposition au bruit, mais les mécanismes sont différents. La perte d'audition causée par le bruit s'effectue par lésion mécanique des stéréocils. En revanche, les produits chimiques atteignent la cochlée généralement par atteinte de la région basale de la cochlée et la 3<sup>ème</sup> rangée des cellules ciliées extérieures. En outre, les solvants organiques sont connus comme étant des substances neurotoxiques et en plus de la toxicité cochléaire, une altération de l'audition liée à une atteinte du système nerveux central est également soupçonnée ;
- ✓ La cochlée des mammifères est vulnérable à l'hypoxie induite par des asphyxiants chimiques. Les perturbations en approvisionnement sanguin (ischémie) et la réduction des niveaux d'oxygène disponibles (hypoxie) ont été suggérées comme mécanismes fondamentaux responsables de nombreuses formes d'ototoxicité des asphyxiants ;
- ✓ la perte d'audition aux fréquences moyennes est la plus largement rapportée, les pertes d'audition augmentent avec la concentration des substances chimiques, ce qui permet de poser l'hypothèse d'une relation dose dépendante ;
- ✓ Les effets ototoxiques des substances chimiques peuvent se poursuivre après l'arrêt de l'exposition ;
- ✓ Il existe des preuves que l'exposition combinée à certaines substances chimiques et au bruit a un effet synergique. Cela peut se produire lorsque les niveaux d'exposition sont inférieurs aux limites d'exposition. Il existe un niveau critique à partir duquel cette synergie se produit mais il est difficile à identifier.

L'ensemble des résultats en provenance des études épidémiologiques doit être tempéré par plusieurs incertitudes dont les principales sont listées ci-dessous :

- L'évaluation des effets de l'exposition à une seule substance chimique est particulièrement difficile parce que les salariés sont généralement exposés à des mélanges de produits chimiques de composition et de concentrations très variables. Peu d'études ont abordé le problème de la déficience auditive chez les personnes exposées à une substance spécifique et à une exposition au bruit aux alentours de 87 dB (A) (valeur limite moyenne d'exposition au bruit à ne jamais dépasser) ;
- une période d'au moins 14 heures sans exposition au bruit doit précéder l'audiométrie pour éviter toute confusion avec le déplacement temporaire du seuil (TTS temporary threshold shift). On pourrait s'attendre à ce qu'une période sans exposition à la substance chimique, en fonction de son temps de rétention dans l'organisme, soit également nécessaire pour évaluer l'ototoxicité, mais cela n'a pas été clairement démontré ni mis en œuvre dans les études ;
- une difficulté majeure dans l'épidémiologie est d'obtenir des populations homogènes. Il est essentiel dans les études, mais en même temps très difficile, de bien caractériser les populations et de tenir compte de facteurs qui pourraient modifier la fonction auditive, tels que: l'âge, la durée d'emploi, les antécédents d'exposition au bruit ou aux substances chimiques, le diabète, l'hypertension, les infections, un traumatisme de l'oreille, l'utilisation de produits ototoxiques : médicaments, éthanol, tabac, etc... ;
- dans certaines études, les niveaux d'exposition aux substances chimiques et au bruit sont mal caractérisés: seuls des intervalles sont fournis ou seuls les niveaux d'exposition actuels sont pris en considération. Ces études ne sont pas appropriées pour déterminer une NOAEL/LOAEL ;
- Les analyses statistiques ne sont pas toujours satisfaisantes; par exemple, certaines études ont considéré des variables avec de grands écarts type, ce qui implique une distribution non gaussienne de la population étudiée qui n'est pas toujours prise en compte dans l'analyse statistique.

En conclusion, l'association entre l'exposition professionnelle à certaines substances chimiques et une altération de la fonction auditive n'a été suggérée que récemment: les données sont rares et équivoques. L'ototoxicité de ces composés chez l'Homme n'est pas bien caractérisée. Les études épidémiologiques pour identifier l'impact des substances chimiques sur l'audition ne sont pas très nombreuses. Elles permettent tout de même de dégager les conclusions consensuelles suivantes :

- ✓ une forte probabilité de l'effet ototoxique de certaines substances chimiques surtout parmi les solvants organiques ;
- ✓ les pertes auditives identifiées sont permanentes et les lésions peuvent se situer à la fois au niveau du système nerveux périphérique et central ;
- ✓ Les pertes auditives peuvent se produire à des niveaux d'exposition proche de la VLEP-8h ;
- ✓ Une relation dose-réponse a pu être identifiée entre la hausse des seuils auditifs et les niveaux d'exposition à certaines substances chimiques ;

- ✓ Un effet synergique du bruit et de l'exposition aux solvants, même à des niveaux inférieurs aux VLEP a été noté pour certaines substances. Dans certains cas les données permettent d'affirmer que la VLEP-8h construite protège de l'ototoxicité, celle-ci n'apparaissant qu'à un niveau de concentration bien plus élevé. Mais parfois rien ne permet d'indiquer qu'associée au bruit aux alentours de la valeur limite de celui-ci, la VLEP-8h choisie est protectrice de l'atteinte auditive ;
- ✓ un faisceau d'informations indique que la perte auditive se produit plus tôt et qu'elle est plus importante chez les salariés coexposés à des substances ototoxiques et au bruit en comparaison de ceux exposés au bruit uniquement ;
- ✓ Certaines données expérimentales permettent de penser que les effets de certains solvants sur l'audition se poursuivent après que l'exposition cesse. Le temps d'exposition nécessaire pour qu'une substance chimique en coexposition ou non avec le bruit puisse causer une perte auditive n'a pas été caractérisé. Certains chercheurs estiment que les personnes en contact avec des produits chimiques ototoxiques peuvent commencer à présenter une perte auditive deux à trois ans après le début de l'exposition à ces substances, tandis que les personnes exposées au bruit ne présenteraient des symptômes similaires qu'après environ quatre à cinq ans ;
- ✓ Il existe une très grande variabilité individuelle dans la survenue d'une perte auditive. Elle est liée à des facteurs, d'âge, de sexe, de génétique, de mode de vie (tabac, alcool, etc) et d'état de santé.

## 5- Recommandations du CES VLEP

Considérant que :

- un nombre important de salariés est exposé aux substances chimiques dans un environnement bruyant ;
- la perte auditive est une atteinte professionnelle des plus fréquentes, insidieuse et sans douleur, elle entraîne une gêne dont les conséquences sociales peuvent être importantes ;
- une fois la perte d'audition engagée, le processus est irréversible et peut se poursuivre même après cessation de l'exposition à l'agent chimique causal ;
- la variabilité individuelle dans la susceptibilité des salariés à subir des pertes d'audition est grande et l'éventail de substances chimiques auxquelles ils sont exposés qui pourraient contribuer à cette perte, large ;
- les préventeurs et l'ensemble des professionnels de la santé au travail ne sont actuellement pas assez sensibilisés à une perte auditive liée à des expositions aux substances chimiques ; contrairement à celle liée à l'exposition au bruit ;
- la directive européenne 2003/10/CE concernant les prescriptions minimales et les exigences de sécurité relatives à l'exposition des travailleurs au bruit précise que l'employeur doit prendre en compte - entre autres-, *lors de l'évaluation des risques, les effets sur la santé des travailleurs qui pourraient résulter d'interactions entre le bruit et les substances ototoxiques ;*



- les données scientifiques existantes sont insuffisantes pour proposer des limites d'exposition qui prendraient en compte une exposition combinée au bruit et à une substance,

le CES VLEP estime nécessaire d'accorder une attention particulière aux effets de la coexposition aux substances chimiques et au bruit.

Le CES recommande :

- d'introduire une mention «ototoxique », signalant un risque d'atteinte auditive en cas de coexposition au bruit et à la substance en dessous des limites d'exposition recommandées afin que les préventeurs mettent en place des mesures appropriées (collective, individuelle et médicale) ;
- d'attribuer cette mention aux substances chimiques pour lesquelles il existe un certain niveau de preuve sur leur éventuel effet ototoxique en cas de coexposition au bruit ;
- de conduire des recherches afin de mieux caractériser les risques associés à la coexposition au bruit et aux agents ototoxiques ;
- de mener des études complémentaires afin de déterminer clairement les limites d'exposition, les effets de pics de concentration, le type de surveillance médicale à proposer et les intervalles entre les tests auditifs nécessaires pour toute substance identifiée comme ototoxique.

## 6- Références

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. *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

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.

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.

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.

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

Greco, W.R., Unkelbach, H.D., Pösch, 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.

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

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

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

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.

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

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

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

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.

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

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

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.

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

Au nom des experts du Comité d'Experts Spécialisés, le 9 juillet 2013

François Paquet,  
président du CES

## Sigles et abréviations

ACGIH : American Conference of Governmental Industrial Hygienists

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

ATSDR : Agency for Toxic Substances and Disease Registry

BAUA: Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin

BMD : Benchmark dose

CCE : Cellules ciliées externes

CCI : Cellules ciliées internes

CE : Commission Européenne

CSU/CDU : Concentration rapportée exprimée en mg/m<sup>3</sup> ou dose rapportée exprimée en

EOAT : émissions oto-acoustiques transitoires

ERO : Espèces réactives d'oxygène

i.p. : intra péritonéale

IC : Intervalle de Confiance

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

LOAEL : Lowest Observed Adverse Effect Level (Dose minimale avec l'effet nocif mg/kg/d

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

NOAEL : No Observed Adverse Effect Level (Dose sans effet nocif observé)

NOEC : No Observed Effect Concentration, concentration sans effet observé

NR : non renseigné

OEHHA : Office of Environmental Health Hazard Assessment

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

OR : Odds Ratio

Pa : Pascal (unité)

PBPK : Physiologically Based Pharmacokinetic

PM : Poids Moléculaire

ppm : parties par millions

REL : Recommended Exposure Limits (valeurs définies par le NIOSH)

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

SNC système nerveux central

STEL : Short Term Exposure Limit (limite d'exposition court terme)

TWA : Time Weighted Average (moyenne pondérée dans le temps)

US-EPA: United-States Environmental Protection Agency

VLCT : Valeur Limite Court Terme

VLEP : Valeur Limite d'Exposition Professionnelle

VME : Valeur Moyenne d'Exposition

## Glossaire

- ✓ Audiométrie : c'est la mesure des seuils de perception auditive ; elle évalue les éventuelles pertes auditives en fonction de la fréquence des sons testés.
- ✓ Bruit : il correspond à un ensemble de sons, qui, dans le langage usuel, ne possède pas d'harmonie. C'est une notion en partie subjective. Schématiquement, le bruit est un ensemble de sons qui est soit trop fort, soit non désiré, soit désagréable... ou les trois à la fois ! Le bruit est considéré comme une nuisance.
- ✓ 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 ».
- ✓ Fréquence : c'est le nombre de vibrations par secondes, elle est exprimée en Hz. Le domaine de fréquence audible pour l'Homme varie selon l'âge et s'étend de 20 Hz (fréquence la plus grave) à 20 000Hz (fréquence la plus aigüe). En dessous de 20 Hz ce sont les infrasons et au dessus de 20 kHz ce sont les ultrasons.
- ✓ Leq : La notion de niveau de bruit continu équivalent permet de comparer l'exposition moyenne d'une personne au bruit pendant une période de référence ; cette dernière se réfère souvent à une journée de 8 heures.
- ✓ Niveau sonore : pour des raisons pratiques, le niveau du son est mesuré en décibels (dB) sur une échelle logarithmique. L'échelle varie de 0dB (seuil de perception, 20µPa) à 120 dB (seuil de la douleur, 20 Pa). Il est à noter qu'avec cette échelle, une addition de 2 sons de même intensité correspond à une augmentation de 3dB, ce qui correspond à  $10 \times \log 2$  (exemple 50dB+ 50dB donne 53 dB).
- ✓ Presbycusie : c'est une dégénérescence naturelle de l'acuité auditive liée à l'âge, au même titre que la presbytie pour les yeux. Ce type de surdité se caractérise par une baisse de l'intelligibilité (compréhension) dans le bruit et une baisse auditive sur les hautes fréquences (les tonalités aiguës).
- ✓ Son musical : à la même fréquence fondamentale que le son pur s'ajoutent des harmoniques (fréquences plus aiguës, multiples entières de la fréquence fondamentale) qui caractérisent le timbre de l'instrument ou de la voix.
- ✓ Son pur : vibration caractérisée par une seule fréquence
- ✓ Son : en physique le son est défini comme un phénomène vibratoire présentant quatre caractéristiques ; la fréquence, le niveau, la durée et le timbre
- ✓ Sonométrie : c'est la mesure du niveau des sons. On peut faire une mesure à un instant donné et à un endroit donné, dans l'espace de travail. C'est le niveau instantané d'exposition aux sons. On peut aussi faire porter des capteurs au salarié durant un temps donné. On aura alors la dose de bruit reçue par le salarié pour les tâches effectuées durant un temps donné.
- ✓ Surdité d'origine professionnelle : c'est une surdité acquise en raison de l'exposition au bruit durant le travail.
- ✓ Surdité de perception : elle concerne une défaillance du récepteur auditif périphérique, c'est-à-dire l'oreille interne et les voies nerveuses auditives. Elle se manifeste par une diminution de l'audition au niveau de la voie aérienne et de la voie osseuse.

- ✓ Surdité de transmission : elle est due à un défaut dans le système qui transmet le son, c'est-à-dire dans l'oreille externe et/ou moyenne. Elle se manifeste par une diminution de l'audition par la voie aérienne et par une audition conservée par la voie osseuse.
- ✓ Tableau 42 : C'est le nom donné dans le Code de la Sécurité Sociale, pour le Régime Général, aux conditions d'indemnisations de la surdité d'origine professionnelle, par l'Assurance Maladie.

# 1 Introduction et identification du problème

Lors d'une évaluation des risques professionnels, l'identification des dangers passe par l'examen de chaque paramètre de manière isolée pour déterminer son effet sur la santé des salariés. Cependant, la plupart des environnements de travail sont complexes, avec une exposition à une multitude d'agents physiques et chimiques, potentiellement dangereux pour la santé. Or seul le résultat des études de dangers, menées de manière isolée, est utilisé pour élaborer des critères de sécurité au travail, qui peuvent ne pas être suffisants pour protéger les salariés qui évoluent dans des environnements où ils peuvent être exposés simultanément ou séquentiellement à plusieurs agents.

Le bruit peut souvent survenir en milieu professionnel, là où les expositions chimiques sont présentes. En conséquence, les troubles auditifs observés dans plusieurs catégories professionnelles sont en grande majorité attribués à l'exposition au bruit seul et ne prennent pas en compte une possible implication d'autres agents. Le concept de surdité professionnelle a été souvent utilisé comme un synonyme de perte d'audition due au bruit, ce qui peut ne pas être exact. Les standards actuels de la prévention de l'audition ne prennent pas en compte le risque potentiel posé par les expositions chimiques.

Avant les années 1980, peu, sinon aucun programme de recherche n'était axé de manière formelle sur la perte d'audition induite par les composés chimiques (NEG 2010). Ce constat a évolué avec la publication de rapports de groupes dédiés à des enquêtes sur les propriétés neurotoxiques des substances chimiques (WHO 2005, IRSST 2009, NIOSH 1996, 1998, EU-OSHA 2009). Depuis lors, des progrès considérables ont été réalisés vers la compréhension des effets de certains produits chimiques sur le système auditif et leurs interactions avec le bruit (Chen 1999, Lataye, 2000, Loquet 1999, Morata 1989 et 2002).

Les solvants organiques, les métaux et les asphyxiants sont connus pour leurs effets neurotoxiques aussi bien sur le système nerveux central que sur le récepteur périphérique. Des chercheurs ont donc émis l'hypothèse que ces agents pourraient affecter les cellules sensorielles et les terminaisons nerveuses périphériques de la cochlée (Barregård et Axelsson 1984 ; Campo et al., 2001). Un effet plus central sur le système auditif peut également être prévu en raison de la neurotoxicité générale de ces classes de produits chimiques.

En 1986, Bergström & Nyström ont publié les résultats d'une étude épidémiologique sur le suivi régulier de l'audition de salariés suédois. Ils ont été les premiers à avoir mené une étude longitudinale sur 20 ans décrivant les paramètres de sensibilité auditive de 319 employés dans différents secteurs de l'industrie. Un suivi régulier de l'audition de ces salariés a été effectué via des tests spécifiques. Une proportion importante de salariés dans le secteur chimie a montré une perte auditive marquée (23%) par rapport à des groupes non-exposés chimiquement (5 - 8%). Cet effet a été retrouvé, malgré des niveaux de bruit plus faibles dans le secteur chimie (80-90 dBA) par rapport à d'autres divisions (95-100 dBA). Les auteurs ont alors émis l'hypothèse que l'exposition aux solvants industriels (non identifiés dans l'article) pourrait contribuer aux pertes auditives.

Dès lors, quelques groupes de recherche ont commencé à enquêter de manière systématique sur les propriétés ototoxiques des agents chimiques. Celles-ci ont été identifiées parmi les métaux et leurs composés, les solvants, les asphyxiants, les nitriles, les polychlorobiphényles (PCB) et les pesticides. Il a également été démontré que si ces produits chimiques se trouvent dans des concentrations suffisamment élevées, l'audition peut être affectée en l'absence de toute exposition au bruit. Par ailleurs, une augmentation de la prévalence de la surdité en lien avec une exposition chimique a été signalée aussi bien à la suite d'expositions professionnelles qu'environnementales, y compris lors de l'ingestion de poissons contaminés ou de consommation d'eau à haute teneur en plomb ou au mercure. (Oyanagi, 1989)

L'objectif du présent document est de réaliser un état de l'art de la littérature concernant les effets auditifs de la coexposition professionnelle au bruit et aux substances chimiques.

Enfin dans une seconde partie, le CES VLEP, à la lumière des résultats obtenus, envisagera de compléter sa méthodologie par la mise en place d'une notation spécifique pour alerter sur les effets d'une coexposition au bruit et aux substances chimiques

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 Scopus a été effectuée sur 2010-2011.



## 2 Aperçu du système auditif

### 2.1 Anatomie et Physiologie

L'anatomie et la physiologie de l'audition sont assez complexes et il n'est pas prévu dans le cadre de ce document d'en expliquer le mécanisme dans le détail. Cependant, pour une meilleure compréhension de ce rapport, il est apparu nécessaire de mentionner certains aspects physiologiques de l'audition qui concernent essentiellement l'oreille interne : la cochlée.

Le son qui se déplace dans l'air est capté par l'oreille externe. C'est l'oreille moyenne qui se charge de réaliser une première transduction des vibrations aériennes en vibrations mécaniques, puis une seconde transduction des vibrations mécaniques en vibrations hydromécaniques dans les milieux liquidiens de l'oreille interne.

L'oreille interne est à la fois l'organe de l'audition et de l'équilibre.

Elle est l'organe périphérique de l'audition puisqu'en l'absence de toute affection ou lésion du système auditif, l'organisme reçoit, intègre et gère toutes les énergies acoustiques qui lui parviennent, construisant une sorte de représentation mentale de l'environnement sonore, autant en termes acoustiques (niveau et spectre du signal) qu'en termes spatiaux (détermination du lieu d'émission).

L'oreille comporte trois parties : l'oreille externe (pavillon et conduit auditif), l'oreille moyenne (tympan et chaîne des osselets), et l'oreille interne (cochlée). D'un point de vue physiologique, c'est-à-dire du point de vue de la « fonction auditive » dans son ensemble, on peut distinguer l'appareil de réception (oreille externe et paroi externe du tympan), l'appareil de transmission (tympan, osselets, fenêtre ovale, fenêtre ronde et cochlée), et l'appareil de perception qui commence à l'organe de Corti et qui se poursuit par les différents neurones aboutissant aux aires corticales auditives (figure 1).

L'oreille externe est formée par le pavillon et le conduit auditif externe. Elle capte, amplifie et transmet jusqu'au tympan les vibrations sonores. Les deux pavillons aident à localiser les sources sonores et permettent une audition stéréophonique. Le conduit auditif se termine par le tympan, qui réagit aux variations de pression comme la membrane d'un microphone.

L'oreille moyenne sert d'intermédiaire entre l'air et l'oreille interne. L'oreille interne n'est pas capable de recevoir et d'interpréter les vibrations de l'air telles qu'elles arrivent au tympan, il faut transformer le signal sonore en vibrations mécaniques. Cette adaptation du signal est le travail du tympan et de la chaîne des osselets. La chaîne des osselets transmet, via le marteau, l'enclume et l'étrier, cette vibration à l'entrée de l'oreille interne au niveau de la fenêtre ovale.

L'oreille interne abrite le limaçon (cochlée) qui contient un liquide, la périlymphe, partagé longitudinalement par les membranes basilaire et de Reissner. Les membranes basilaire et de Reissner délimitent le canal cochléaire rempli d'endolymphe, un liquide différent de la périlymphe de par sa concentration élevée en potassium. Le son imprime des oscillations à la membrane basilaire de façon sélective : les sons les plus aigus sont captés à la base de la cochlée, tandis que les sons graves pénètrent jusqu'à l'apex du limaçon. Sur la membrane basilaire se trouvent les capteurs à proprement parler, soit environ 20000 cellules ciliées de l'organe de Corti, qui transmettent des impulsions électriques aux nerfs auditifs dès que la membrane basilaire oscille. Notre système auditif assure deux qualités d'un ton ou d'un bruit, à savoir la hauteur du son et son volume sonore.

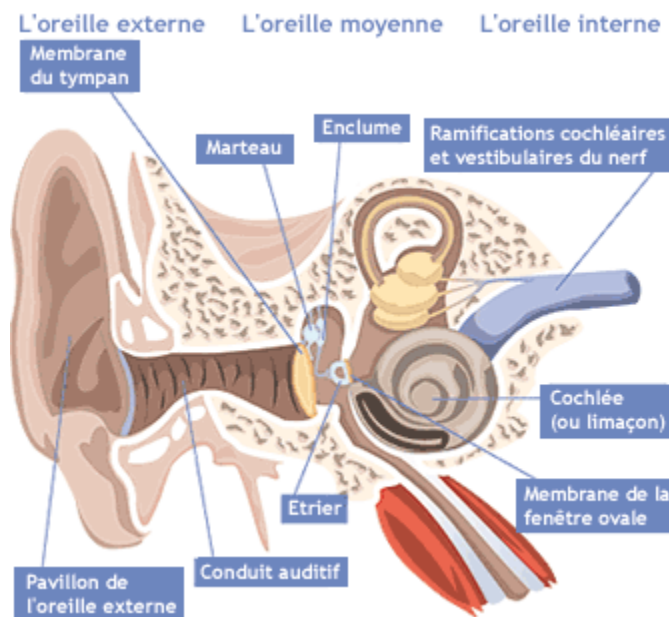


Figure 1 : Physiologie de l'audition, SUVA 2005

## 2.2. Transmission et perception

Pour qu'un son soit transmis de l'oreille interne au nerf auditif, il doit subir plusieurs transductions (changement d'état d'énergie). En effet, l'onde acoustique doit se transformer sous une forme électrique. C'est l'organe de Corti qui permet d'envoyer des décharges nerveuses au cerveau (figure 2), il effectue une transduction mécano-sensorielle..

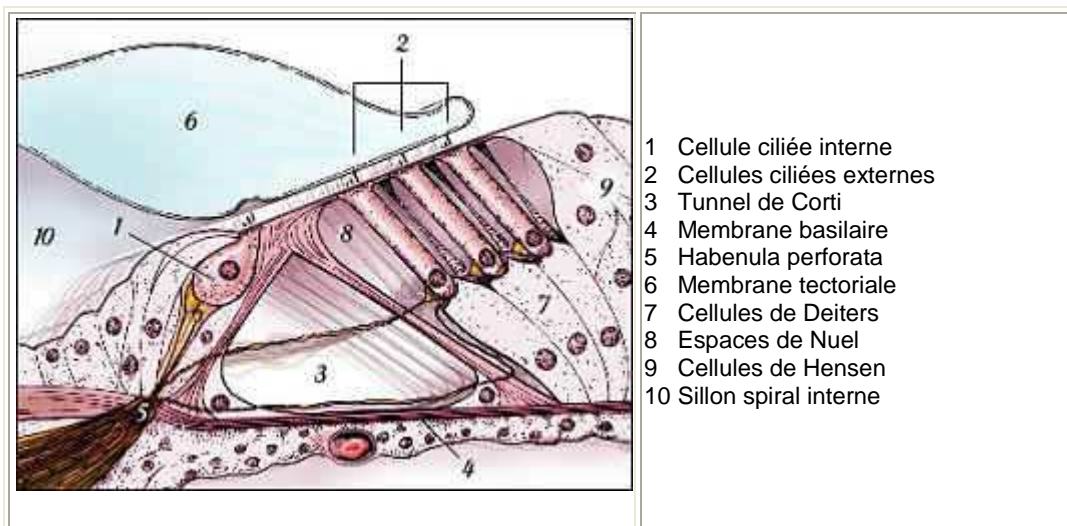
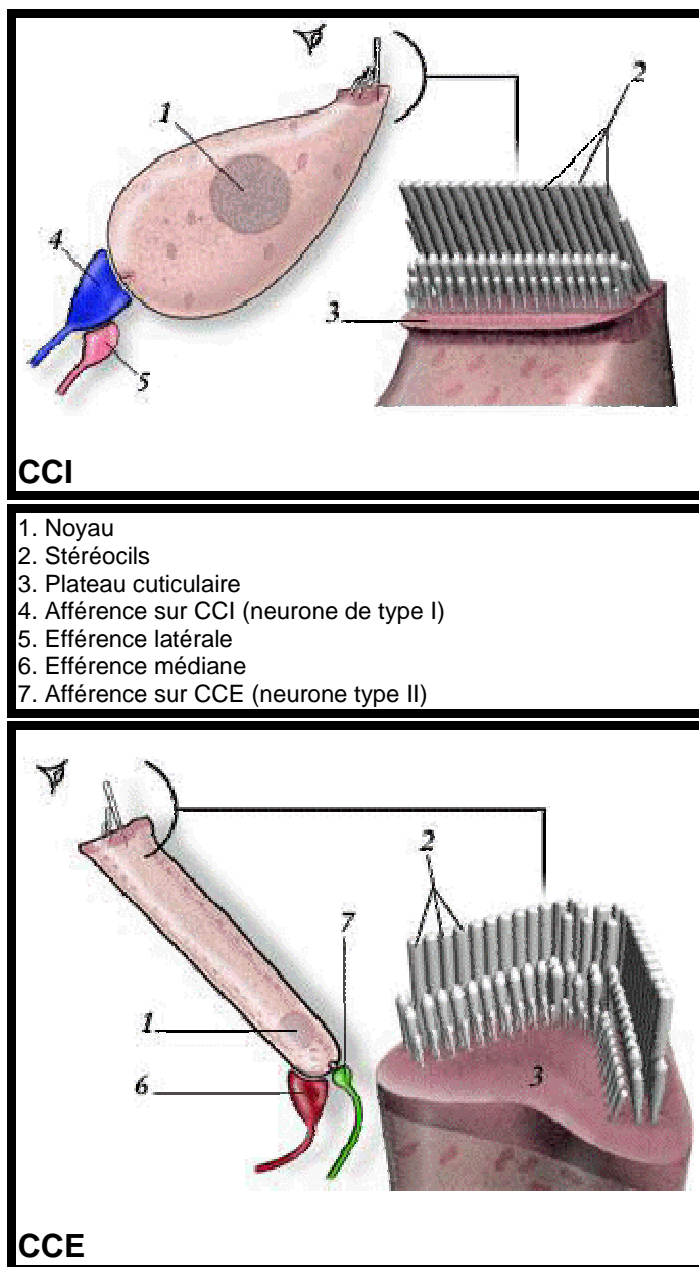


Figure 2 : Coupe schématique de l'organe de Corti (INSERM, 2002)

Sur l'organe de Corti, existe deux types de cellules ciliées: les cellules ciliées internes (CCI) et les cellules ciliées externes (CCE). Les cellules ciliées internes sont les véritables récepteurs auditifs. Les cellules ciliées externes, alignées sur trois rangées, mettent en forme le signal en modulant la réponse de l'organe de Corti. Au-dessus des cellules ciliées externes, l'extrémité des stéréocils est

piquée et solidaire de la membrane tectoriale, tandis que les stéréocils des cellules ciliées internes ne le sont pas (figure 3).



**Figure 3 : Schéma des cellules ciliaires internes (CCI) et externes (CCE) au niveau de l'organe de Corti (INSERM, 2002)**

Les cellules ciliées sont ainsi nommées car leur pôle apical en contact avec l'endolymphe, porte 3 rangées de stéréocils de taille croissante.

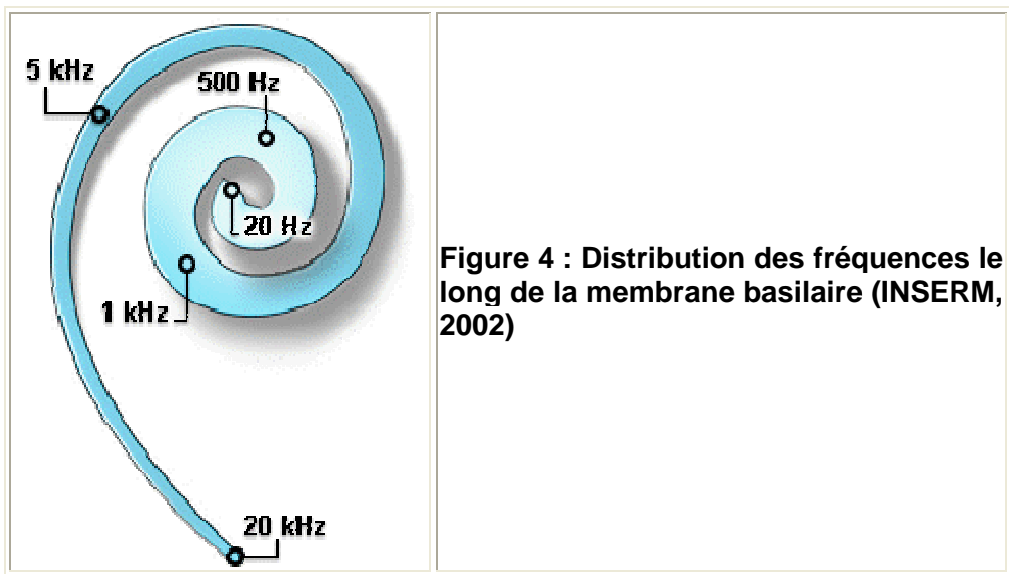
Sous l'effet d'un son, la chaîne tympano-ossiculaire vibre et la platine de l'étrier s'enfonce au niveau de la fenêtre ovale créant ainsi le déplacement de la membrane basilaire qui porte l'organe de Corti.

Pour des sons inférieurs à 60 dBA, la membrane basilaire se déforme essentiellement sous l'impulsion d'une contraction ou d'une élongation des CCE qui ajustent la compliance de l'organe de Corti pour que ce dernier entre en résonance.

Le cisaillement des stéréocils des CCI provoque un mouvement ionique (K+) donc une modification du potentiel transmembranaire et la libération d'un neurotransmetteur : le message est envoyé au système nerveux

La zone d'excitation maximale des cellules varie selon la fréquence des sons discriminés.

Il existe une tonotopie c'est-à-dire une représentation du spectre auditif tout au long du conduit cochléaire avec les fréquences graves (basses fréquences) à l'apex et les fréquences aiguës (hautes fréquences) à la base de ce conduit (figure 4).



C'est pour cette raison que l'oreille n'est sensible qu'à un domaine de fréquences détaillé dans le tableau 1.

Infrasons	Sons audibles par l'Homme			Ultrasons
< 20 Hz	Graves : 20 à 400 Hz	Médiums : 400 à 2000 Hz	Aiguës : 2000 à 20000 Hz	> 20000 Hz
	Fréquences de la parole : 100 à 6 000 Hz			

**Tableau 1 : Fréquences auxquelles l'oreille humaine est sensible**

### 3 Le bruit et la mesure des pertes auditives

L'univers sonore peut perturber le travail, le sommeil et la communication et même endommager la santé physique. Lorsque le bruit est mesuré dans les lieux de travail, c'est toujours dans l'objectif d'évaluer son intensité, sa composition en fréquence et de voir s'il ne porte pas atteinte à la santé et au bien être des salariés. Les effets physiopathologiques relatifs au bruit les mieux documentés sont les dommages auditifs irréversibles entraînant une perte auditive et des effets extra-auditifs comme l'hypertension artérielle, le stress, des performances moindres, les acouphènes (WHO, 2003).

Les effets d'une exposition au bruit sur l'audition dépendent en partie des caractéristiques du bruit et de son aptitude à atteindre les structures sensorielles de l'oreille interne. Cependant, une grande variation dans la sensibilité individuelle existe.

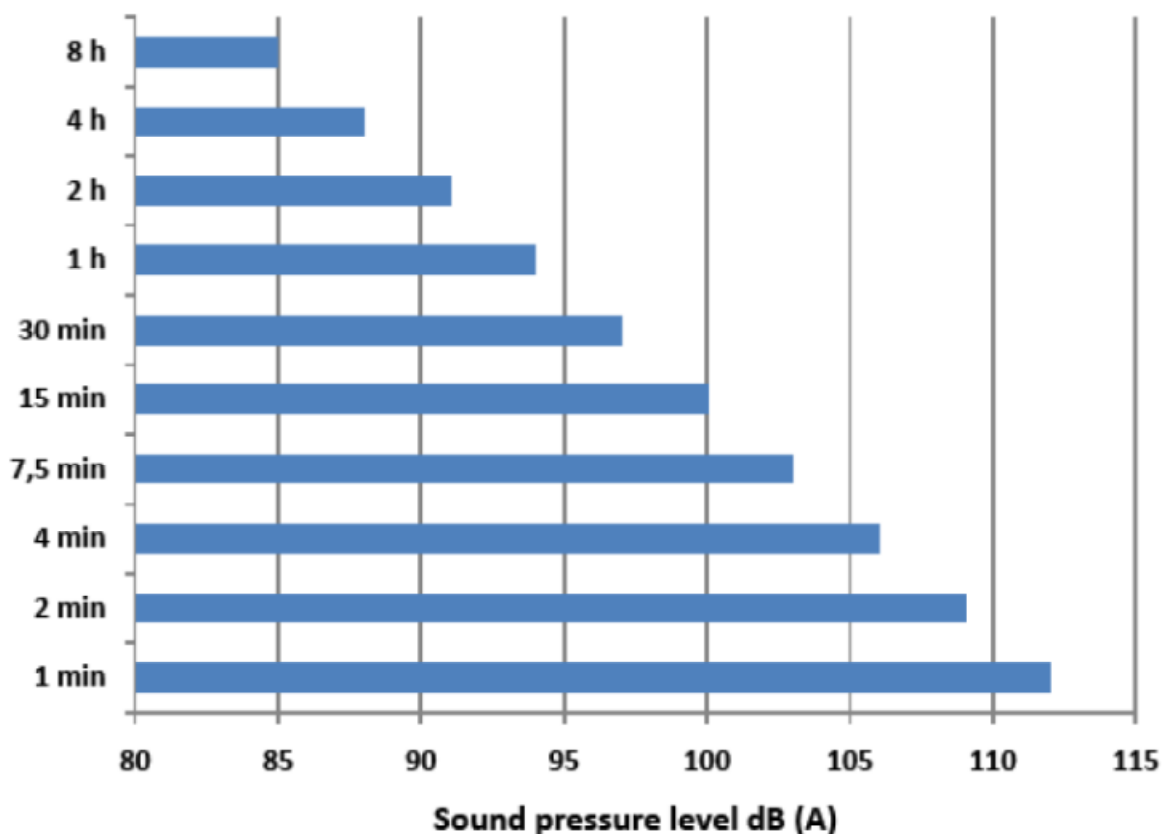
Les caractéristiques du bruit considérées comme critiques sont :

- l'intensité mesurée par le niveau de pression acoustique en décibels (dB), c'est une unité de mesure définie sur une échelle logarithmique qui décrit le volume sonore,
- le spectre sonore (distribution de l'énergie sonore par fréquence),
- la durée et la distribution temporelle du bruit (bruit continu, intermittent et impulsionnel) lors d'une journée de travail typique,
- et l'exposition cumulée au bruit sur une période donnée qui peut être comptée en heures (Lex, 8h), et plus rarement en jours (NEG 2010).

En milieu de travail, une exposition quotidienne à des niveaux de bruit élevés constitue un facteur de risque qui peut entraîner une surdité d'origine professionnelle consécutive à des atteintes de l'oreille interne. Les risques d'atteintes auditives et leur gravité augmentent en fonction du niveau de bruit et de la durée de l'exposition, et de la nature du bruit (continu, intermittent et/ou impulsionnel).

Après 10 ans ou plus d'exposition au bruit, 8% des salariés exposés à 85 dBA, 22% des salariés exposés à 90 dBA, 38% des salariés exposés à 95 dBA et 44% de ceux exposés à 100 dBA sont susceptibles de développer des pertes de l'audition (EU-OSHA, 2009)

**Time in noise**

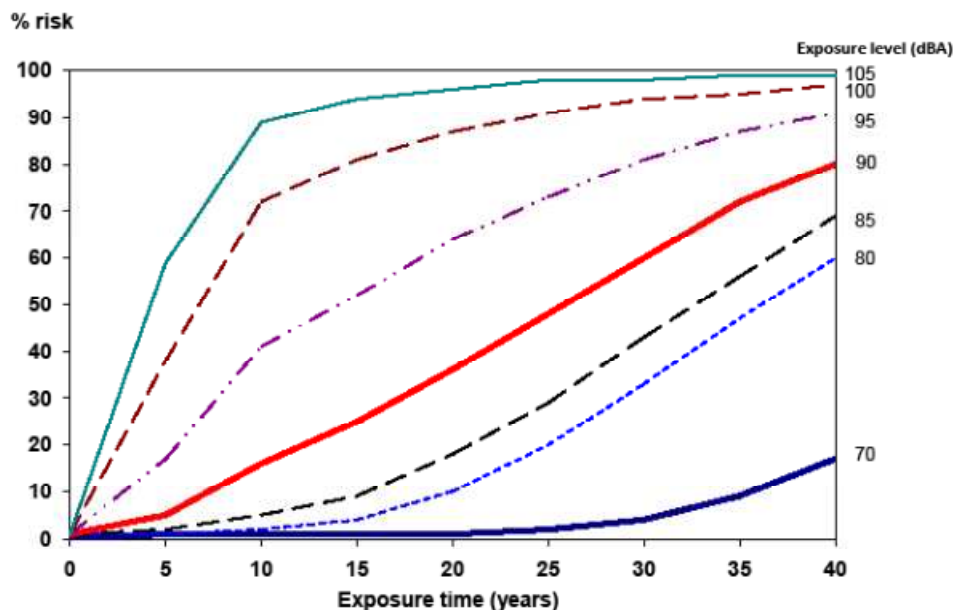


**Figure 5 : Le principe d'équivalence d'énergie (NEG 2010)**

Le danger d'une exposition au bruit dépend de deux facteurs : l'intensité et la durée de l'exposition au bruit, lesquelles correspondent à une dose de bruit définie par le Lex,d : plus le Lex,d est élevé, plus le risque de lésion de la cochlée augmente.

Le principe de l'équivalence énergétique vient de l'énergie sonore moyenne d'un bruit discontinu qui, dans une période de temps T, a la même énergie que celle d'un bruit continu.

Le principe d'équivalence d'énergie signifie par exemple qu'un bruit de 4 h de 85 dBA serait équivalent à un bruit de 8 h de (85-3 =) 82 dBA. Ce principe est décrit dans la norme ISO1999 :1990 et est illustré par la figure 5.



**Figure 6 : Pourcentages de risque calculés pour la population exposée au bruit de développer une surdité professionnelle (NEG 2010)**

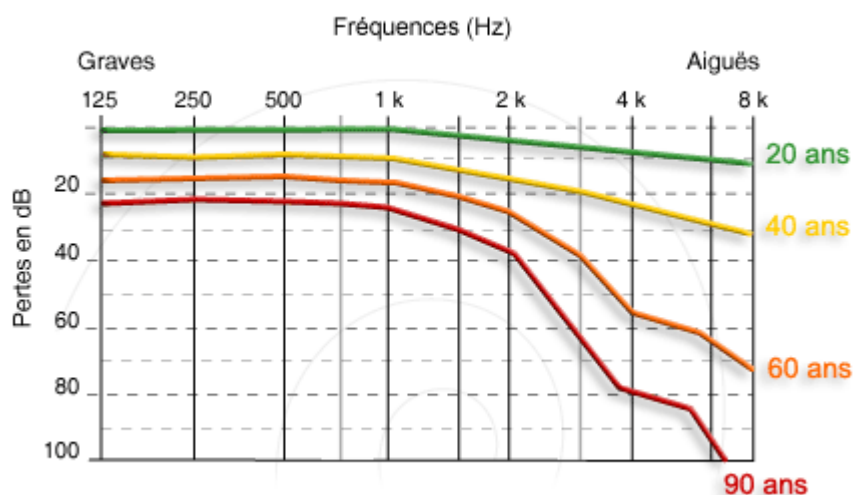
Le pourcentage de risque encouru par une population exposée peut être calculée selon les normes de l'Organisation internationale de normalisation (ISO), qui décrit, de manière pratique, la relation entre l'intensité de l'exposition professionnelle au bruit (dBA) et une estimation du risque de perte auditive > 25 dBA (moyenne calculée à 0,5, 1 et 2 kHz) pour une durée d'exposition professionnelle de 40 heures/semaine (ISO 1999:1990). La figure 6 montre le lien entre le niveau d'exposition au bruit, sa durée et le risque de perte auditive.

La perte auditive induite par le bruit présente des symptômes établis (Axelsson 1979, Sataloff 1987). Elle est irréversible, souvent bilatérale et de perception avec des dommages aux niveaux des cellules ciliées. Le capital initial de cellules ciliées, estimé à environ 20.000 par oreille, peut se réduire au cours de la vie sous l'effet du bruit, des agents chimiques ototoxiques, de diverses pathologies, du vieillissement, etc.

La surdité professionnelle résulte de l'altération, puis de la disparition irréversible des cellules ciliées. C'est une surdité dont la survenue est le plus souvent insidieuse : la personne entend mal et comprend mal la parole.

L'exposition à un niveau moyen de bruit continu supérieur à 85 dBA, 8 heures/jour, ou l'exposition à des bruits impulsionnel même de courte durée (< 2 secondes), suffisent pour provoquer des pertes auditives que l'on peut constater par audiométrie. Un audiogramme permet d'identifier les seuils de détection auditifs pour une gamme de fréquences testées (de 0.5 à 8 kHz) et d'évaluer un éventuel déplacement des seuils. Pour chaque oreille on établit un graphique qui représente la perte auditive (exprimée en décibels HL) pour la gamme de fréquence sonore testée.

Cependant jusqu'à des pertes de 20-25 décibels HL, le niveau d'audition est considéré comme normal. La perte d'audition due au bruit peut atteindre jusqu'à 75 dBA dans les hautes fréquences (4 et 6 kHz) et jusqu'à 40 dBA dans les basses fréquences (1 et 2 kHz). La figure 7 montre l'évolution d'un audiogramme en fonction de l'âge.



**Figure 7 : Exemple d'audiogramme montrant la perte auditive imputable à l'âge (Inserm 2002)**

Ces courbes audiométriques représentent la variation de la capacité auditive de sujets "normo-entendants" en fonction de l'âge. On remarque qu'avec l'âge la courbe s'affaisse dans les fréquences aiguës, c'est la presbyacousie.

En moyenne la perte d'audition devient gênante à 60 ans (courbe orange) et c'est un véritable handicap à 90 ans (courbe rouge).

Une perte auditive due au bruit se développe généralement plus rapidement au cours des 6-10 premières années d'exposition, et le taux de perte auditive diminue à mesure que les seuils de l'audition augmentent, ce qui est l'inverse de ce qui est observé dans la perte de l'audition liée à l'âge.

Dans une étude chez l'animal, Kujawa et Liberman (2006) ont étudié les contributions multifactorielles de la presbyacousie. Ils ont comparé via un modèle animal la perte auditive due au bruit et celle due à l'âge dans un groupe de souris exposées de manière identique (100 kHz pendant 2 h) mais à des âges différents (4-124 semaines). Une comparaison avec les cohortes non exposées a été effectuée en post exposition et aux semaines 2 et 96. L'évaluation 2 semaines après l'exposition a montré un déplacement du seuil d'audition de 40-50 dBA chez les jeunes animaux exposés. Les animaux plus âgés ( $\geq 16$  semaines) n'ont révélé aucun changement en post-exposition. L'évaluation en post exposition à 96 semaines et l'histopathologie ont montré que les animaux - quel que soit leur âge - ont une neuropathie retardée correspondant histologiquement à une dégénérescence continue des neurones primaires de la cochlée. Ceci est particulièrement vrai pour les jeunes animaux exposés. Les données suggèrent que, des changements pathologiques initiés par l'exposition au bruit dans la jeunesse, rendent l'oreille interne beaucoup plus vulnérable au vieillissement.

Plus récemment, Campo et al. (2011) ont montré qu'une exposition au bruit pouvait modifier la cinétique d'apparition de la presbyacousie chez le rat.

Le degré de perte auditive est une mesure audiométrique généralement définie par la valeur moyenne de dBA pour une gamme de fréquences (tableau 2).



Beaucoup d'études utilisent la déficience légère (26-40 dBA) comme une définition de la perte d'audition due au bruit, puisque sa détection précoce est essentielle à toute initiative de prévention.

L'OMS utilise une déficience auditive modérée (41 dBA) comme définition pour la perte d'audition car elle est plus facile à détecter, par exemple dans les études d'autoévaluation (OMS 2005) (tableau 2).

La surdité professionnelle est décrite dans le tableau n°42 du régime général et n°46 du régime agricole.

Pour être reconnue en maladie professionnelle, la surdité doit répondre à trois critères, le déficit auditif doit être:

- bilatéral et de perception
- irréversible
- stabilisé dès le retrait de l'exposition avec un déficit moyen sur la meilleure oreille > à 35 dBA

Degré de surdité	Valeur d'audiométrie correspondante (valeur ISO) dBA	Performance
Légère	26-40	Capable d'entendre et de répéter les mots dits à voix normale à 1 m de distance
Modérée	41-60	Capable d'entendre et de répéter les mots dits à haute voix à 1 m de distance
Sévère	61-80	Capable d'entendre certains mots criés non loin de l'oreille la moins atteinte
Profonde	>80	Incapable d'entendre et de comprendre même si on crie

**Tableau 2 : Classification de l'OMS pour identifier une perte auditive (WHO, 2005).**

## 4 Ototoxicité

Un agent ototoxique est défini comme une substance chimique qui provoque une altération fonctionnelle, une déficience auditive ou des dommages cellulaires dans l'oreille interne, en particulier sur les cellules ciliées, les neurones de l'audition ou ceux de l'équilibre, ou le nerf vestibulo-cochléaire.

### 4.1 Les effets résultant de l'exposition à un mélange

Les substances ototoxiques sont importantes à étudier en milieu professionnel non seulement en raison de leur action sur le système auditif de l'Homme, mais aussi parce qu'elles peuvent interagir les unes avec les autres et/ou avec le bruit lorsque l'exposition est combinée (simultanée ou séquentielle).

On sait depuis longtemps que les effets de nombreux médicaments ou agents chimiques lorsqu'ils sont administrés simultanément ne peuvent pas être prédits sur la base de leurs effets individuels (NEG 2010). Souvent les effets d'exposition à plusieurs agents dépassent la simple addition des effets produits par la monoexposition à chaque agent (Humes 1984). Puisque le bruit est l'exposition la plus répandue qui provoque une perte auditive chez les humains, une attention spéciale a été accordée à l'exposition combinée au bruit et aux agents ototoxiques.

Plusieurs travaux liés aux propriétés ototoxiques des substances ont été menés avec des solvants, des métaux lourds, des substances asphyxiantes et certains médicaments. Les études sur l'exposition combinée à différentes substances ototoxiques ou simultanée à des substances ototoxiques et au bruit ont montré des interactions délétères sur l'audition. Les effets interactifs identifiés étaient additifs ou synergiques. Selon Calabrese (1991) et Greco et al. (1992), les effets interactifs peuvent être définis comme suit :

- un effet additif est un phénomène qui survient lorsque l'effet combiné d'au moins deux agents est égal à la somme des effets de chaque agent pris individuellement (aucune interaction directe,  $1+1 = 2$ )
- Un effet synergique désigne l'interaction entre au moins deux éléments dont les effets combinés sont supérieurs à la somme de leurs propres effets (effets de type «  $1+1 > 2$  »).

### 4.2 Les agents ototoxiques

Alors que l'ototoxicité de certains médicaments est connue depuis un certain temps, ce n'est que depuis les années 1980 que celle des substances chimiques est devenue une préoccupation pour les professionnels de la santé et des chercheurs.

Actuellement, le seul test d'audition requis par l'Organisation de coopération et développement économiques (OCDE) est l'évaluation qualitative du réflexe de sursaut (à 115 dBA). Ce test n'est pas suffisamment sensible pour la détection de l'ototoxicité (Lund, 2004), ce qui explique le nombre limité de substances classées en tant que telle.

Par ailleurs, dans le règlement REACH, il n'y a pas de phrase R pour signifier un effet ototoxique (Sliwiska-Kowalska et al., 2007) et la fiche de données de sécurité (FDS) des produits chimiques ne prévoit rien pour alerter de cet effet. En conséquence, l'ototoxicité peut être considérée comme négligée en hygiène industriel et médecine du travail. Pour identifier les risques d'ototoxicité, les préventeurs doivent chercher par eux-mêmes dans d'autres sources que la FDS par exemple.

Les produits chimiques ayant des propriétés ototoxiques confirmées, et qui sont couramment utilisés en milieu professionnel, sont énumérés dans le Tableau 3.

Les classes de produits chimiques reconnues comme potentiellement ototoxiques comprennent les solvants organiques, les métaux lourds, les nitriles, les organo-staniques les asphyxiants et les pesticides.

Ces produits chimiques ont des structures diverses qui suggèrent la possibilité d'interaction avec de nombreuses cibles du système auditif et des mécanismes sous-jacents différents (Fechter, 1989).

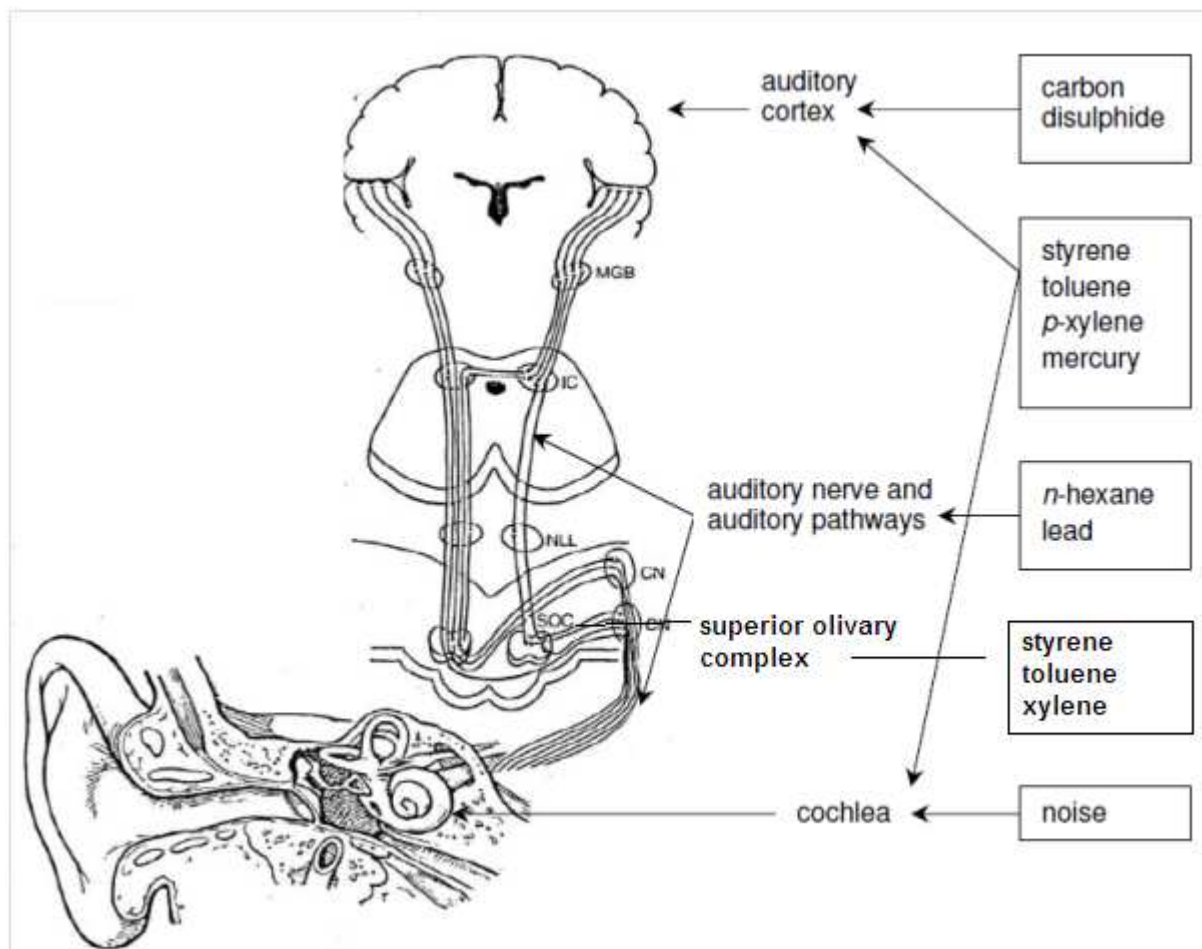
C'est principalement l'ototoxicité des solvants aromatiques qui a fait l'objet de recherche. Certains solvants aliphatiques comme le n-hexane et le n-heptane ont également démontré leur capacité à affecter le système auditif (Nylén et al. 1994 a et b, Vrca et al. 1996), mais dans ces cas, l'effet est directement lié à la neurotoxicité de ces solvants. C'est également le cas du disulfure de carbone, connu comme une substance neurotoxique qui affecte le système auditif central (Morata 1989, Rebert et al. 1982 et 1986).

Classe de substance chimique	Exemples
Solvants organiques	Styrène, toluène, p-xylène, éthylbenzène, chlorobenzène, trichloroéthylène, n-hexane, n-heptane, disulfure de carbone
Métaux	Plomb, mercure, organoétains
Asphyxiants	Monoxyde de carbone, cyanure d'hydrogène, acrylonitrile, 3,3'-iminodipropionitrile
Autres substances	Pesticides (organophosphorés, paraquat, pyrèthrinoides, hexachlorobenzène), polychlorobiphényles

**Tableau 3 : Exemples de quelques substances connues pour leur ototoxicité (NEG 2010)**

#### 4.3 Cibles des agents ototoxiques seuls ou en coexposition avec le bruit

Les différents agents ototoxiques retrouvés en milieu du travail peuvent endommager la fonction auditive de l'oreille par plusieurs mécanismes. Cependant, certains effets sur l'audition peuvent survenir aussi bien suite à une exposition au bruit qu'à une substance chimique. Une des conclusions des nombreuses études est que la perte auditive est neurosensorielle et qu'elle affecte l'oreille interne via la dégénérescence des cellules ciliées de la cochlée. Dans les études animales le bruit aussi bien que l'exposition aux solvants est responsable d'une dégradation des cellules ciliées. Une hypothèse est que ces cellules sont affectées par la formation de radicaux libres appelés communément les espèces réactives de l'oxygène (ERO) (Chen. 2007, Henderson, 2006). D'autres produits chimiques comme les métaux et les pesticides peuvent affecter simultanément la cochlée (Rice, 1997) et les voies auditives centrales (Lasky, 1995a, Otto et al., 1993). La Figure 8 montre l'action de certaines substances chimiques au niveau du système auditif.



**Figure 8 : Schéma du système auditif indiquant les sites d'action de certains produits chimiques. (adapté depuis NEG 2010)**

La perte d'audition due au bruit entraîne une dégénérescence des cellules ciliées sensorielles de la cochlée. Le processus dégénératif commence par la première rangée de cellules ciliées externes, puis par la rangée de cellules ciliées internes avant de toucher les cellules de Deiters. La destruction peut s'étendre sur toute la cochlée, laissant la membrane basilaire nue (NEG 2010).

Des études ont montré que ces effets s'aggravent et que la perte de cellules ciliées augmente avec la durée de l'exposition au bruit (Lim, 1982).

A partir d'études expérimentales réalisées chez des animaux, de nombreuses preuves ont été accumulées pour montrer que l'exposition à des solvants tels que le toluène, le styrène et les xylènes, produit des lésions cochléaires (Campo et al., 2001, Johnson 1994, Pyror 1984, Sullivan 1988). Des études cliniques et en milieu professionnel ont lié l'exposition à certains solvants (styrène, mélanges de solvants et de carburants d'aviation) à des troubles des voies auditives centrales (Abbate 1993, Fuente 2006, Greenberg 1997, Johnson 2006, Laukli 1004, Morata 1993, Möller 1989). Les pesticides ainsi que les métaux tels que plomb et mercure, les composés organophosphorés peuvent affecter à la fois la cochlée (Rice 1992 et 1997) et les voies auditives centrales (Discalzi 1993, Lasky 1995a et b, Otto 1993).

Le trichloroéthylène a été identifié comme portant atteinte aux cellules ciliées internes et à celles du ganglion spiral grâce à des tests électrophysiologiques et des études histopathologiques de la cochlée.

La perte de cellules du ganglion spiral a été significative dans la partie centrale de la cochlée, mais pas au niveau basal. Les données suggèrent que la perte de la fonction auditive peut être due à

une déficience cochléaire et que les cellules du ganglion spiral sont une cible importante de ce solvant (Fechter 1998).

En ce qui concerne les produits chimiques industriels, la potentialisation des effets ototoxiques causés par l'éthylbenzène a été observée chez des rats exposés à un mélange d'isomères du xylène. L'ototoxicité accrue de l'éthylbenzène constatée quand des animaux sont coexposés au p-xylène a été attribuée à des interactions toxicocinétiques entre les substances (Gagnaire et al., 2007b).

Un effet additif ototoxique a été observé chez des rats exposés à un mélange de styrène et de trichloroéthylène (Rebert et al., 1993).

Des expériences avec des rats ont montré que l'exposition combinée au bruit et aux solvants tels que:

- le toluène (Brandt-Lassen, Lund & Jepsen, 2000; Johnson et al, 1988; Lataye & Campo, 1997; Lund & Kristiansen, 2008),
- le styrène (Lataye, Campo & Loquet, 2000; Lataye et al, 2005;.. et al, 2003),
- l'éthyl benzène (Cappaert et al., 2001),
- le trichloroéthylène (Muijser, Lammers & Kullig, 2000)

induit des effets synergiques adverses sur l'audition. Cependant, des niveaux élevés de bruit et de fortes concentrations de solvants ont été utilisés dans la plupart de ces études. En raison de ces conditions particulières, ces données ne peuvent pas être facilement extrapolées aux conditions d'exposition professionnelle (Cary et al., 1997). Toutefois, Lataye et al. (2005) ont trouvé des effets interactifs à un niveau d'intensité relativement faible de bruit (85 dBA) et une concentration d'exposition de 400 ppm de styrène.

Des études récentes ont rapporté que lors d'une coexposition, les solvants inhibent aussi la contraction des muscles impliqués dans le réflexe stapédien (oreille moyenne). La perturbation de ce réflexe permet la pénétration non atténuée de l'énergie acoustique incidente dans l'oreille interne (Campo et al, 2007; Lataye, et al, 2007; Maguin et al, 2009).

Plusieurs études épidémiologiques ont étudié la relation entre déficience auditive et co-exposition au bruit et aux solvants industriels (Chang et al, 2003, 2006; De Barba et al, 2005; Johnson et al, 2006; Kim et al. , 2005; Morata, 1989; Morata et al, 1993, 2002; Morioka et al, 2000; Prasher et al, 2005; Sliwinska-Kowalska et al, 2003; 2005). En raison de facteurs confondants, des conclusions simples n'ont pu être facilement tirées de ces études. Cependant, les effets ototoxiques additifs ou synergiques suite à l'exposition combinée au bruit et aux solvants ne peuvent pas être ignorés (Lawton, 2006; Hoet & Lison, 2008).

Globalement, dans l'exposition combinée au bruit et à certains solvants organiques, les effets interactifs peuvent être observés en fonction des paramètres de bruit (intensité, impulsivité) et les concentrations d'exposition aux solvants. En cas de co-expositions, les solvants peuvent aggraver les déficiences induites par le bruit, même si le Lex,d du bruit est inférieure à la valeur limite admissible.

Dans les modèles animaux de laboratoire le monoxyde de carbone et l'acide cyanhydrique sont capables de potentialiser la perte d'audition due au bruit (Chen et Fechter, 1999; Chen et al, 1999; Fechter et al, 1988, 2000 et 2002; Rao & Fechter, 2000; Young et al, 1987). Cette co-exposition induit des changements de seuil alors que l'exposition au bruit ou au monoxyde de carbone seuls n'ont pas causé de changement de seuil. On a également observé que la perte d'audition induite par le bruit seul peut être partiellement récupérée, mais non celle induite par l'exposition combinée au CO + bruit. Dans ce cas le monoxyde de carbone diminue la capacité de la cellule à réparer les dommages induits par le bruit (Chen, et al 1999).

#### 4.4 Critères pour identifier l'ototoxicité des substances chimiques et mécanismes mis en jeu

Certains critères paraissent nécessaires pour que les solvants aromatiques présentent une ototoxicité. Chez le rat pris comme modèle animal, Gagnaire et Langlais (2005) ont étudié 21 solvants aromatiques différents et constaté que seulement 8 (toluène, para-xylène, éthylbenzène, n-propyl benzène, styrène,  $\alpha$ -méthylstyrène, trans- $\beta$ -méthylstyrène et allylbenzène) ont provoqué une perte de cellules ciliées. Par ailleurs, parmi ces huit solvants, le degré de perte de cellules ciliées différait sans que cela ne puisse être relié à des propriétés physico-chimiques de solubilité ou au coefficient de partage octanol/eau.

En revanche une corrélation entre certaines propriétés structurales des molécules et l'induction d'ototoxicité a été observée. Il semble que les éléments suivants soient nécessaires pour qu'une molécule aromatique induise une ototoxicité :

La présence d'une chaîne latérale unique sur le cycle aromatique qui ne devra ni être ramifiée ni contenir plus de 3 carbones. Une tentative de classement provisoire par ordre décroissant de l'ototoxicité a été effectuée pour ces 8 solvants aromatiques sur la base d'un constat histologique des pertes de cellules ciliées, il montre que : allylbenzène>éthylbenzène, styrène> n-propylbenzène> p-xylène> toluène,  $\alpha$ -méthylstyrène, trans- $\beta$ -méthylstyrène.

Les études portant sur les différences entre les trois isomères du xylène (ortho-, méta-et para-xylène) ont montré que seul le p-xylène est ototoxique (Gagnaire 2001).

Une des hypothèses pour expliquer cela est que les deux autres isomères, o-et m-xylène, conduisent à l'induction d'enzymes hépatiques et sont ainsi éliminés plus rapidement de l'organisme des rats. Le p-xylène est celui qui atteint le niveau le plus élevé dans le sang, il donne également lieu à des intermédiaires potentiellement plus toxiques que les deux autres isomères, ce qui pourrait expliquer pourquoi, il est le seul à être ototoxique (Maguin 2006). Toutefois, Gagnaire et al (2007) ont montré que même en utilisant une concentration d'exposition plus élevée de m-xylène, dans le but d'obtenir dans le sang et le cerveau le même niveau qu'une dose connue ototoxique de p-xylène, aucun effet ototoxique n'est noté. Par conséquent, les différences cinétiques des 3 isomères du xylène ne peuvent être les seules à expliquer la différence d'ototoxicité (Gagnaire 2007). Il semble que la présence de deux groupes méthyle en position para sur le cycle aromatique soit une condition nécessaire pour induire les propriétés ototoxiques de p-xylène (Gagnaire 2001).

Deux mécanismes l'un mécanique l'autre métabolique, peuvent expliquer les atteintes des cellules ciliées dues au bruit comme le montrent plusieurs études (Lieberman 1987, Nordmann 2000, Pujol 1999). D'une part, les stimulations acoustique intenses engendrent des déplacements des stéréocils pouvant aller au-delà de leur coefficient d'élasticité, provoquant des dommages irréversibles qui peuvent conduire à la mort des cellules ciliées par nécrose ou apoptose (Henderson, 2006 ; Le Prell, 2007). D'autre part, une stimulation d'intensité modérée mais de longue durée engendre un épuisement métabolique connu sous le nom d'excito-toxicité glutamatergique (Pujol 1999). Elle se traduit par une vacuolisation post-synaptique qui entraîne le silence électrique de la synapse et lui impose une mise en repos. La répétition de cette excito-toxicité peut se transformer à terme en une perte irréversible.

De telles perturbations cellulaires entraînent un niveau élevé de l'activité métabolique et peuvent initier la formation de radicaux libres (Freeman, 1982). Il a été démontré que les EROs formés dans l'oreille interne suite à une exposition au bruit sont impliqués dans la mort cellulaire (Evans P 1999, Henderson 2006). Il a également été montré que les inhibiteurs d'ERO peuvent réduire l'effet traumatique du bruit sur l'audition (Henderson 2006, Le Prell 2007). Le Prell et al ont également signalé que la formation de radicaux libres après un traumatisme sonore, peuvent continuer à se former jusqu'à 10 jours après la cessation de l'exposition (Le Prell 2007), ce qui pourrait expliquer le constat d'une aggravation de destruction de cellules ciliées alors même que l'exposition a cessé.

Des études ont montré que les dommages cochléaires induits par les solvants touchaient essentiellement les fréquences médium (toluène, styrène, xylènes et trichloroéthylène) (Crofton 1993 et 1994 ; Campo 2001). L'atteinte cochléaire constatée suite à l'exposition à ces solvants est donc différente de celle induite par les aminosides, qui touchent principalement les cellules impliquées dans la discrimination des fréquences élevées. Le mécanisme proposé pour expliquer cette différence se situe dans la voie empruntée par les solvants pour atteindre l'organe de Corti, comme indiqué lors de l'étude du styrène (Campo 2001, Lataye 2001).

La perte d'audition induite par le solvant serait causée par la contamination du sulcus externe plutôt que du nerf auditif. Le liquide céphalo-rachidien et les liquides labyrinthiques de l'oreille n'étaient pas contaminés par les solvants au contraire de l'organe de Corti, des nerfs et du cerveau (Campo et al, 1999 ; Chen, 2007).

La désorganisation des structures membranaires pourrait être le point de départ de l'atteinte cochléaire. Une explication serait la pénétration facile des solvants lipophiles dans les couches de phospholipides, modifiant la structure et fluidité membranaire des cellules ciliées, ce qui modifierait la résistance mécanique au déplacement de l'organe de Corti (Campo et al, 1999). L'analyse histologique montre que les premières cellules touchées sont les cellules de Hensen puis celles de Deiters et enfin la 3<sup>e</sup>, la 2<sup>e</sup> et la 1<sup>ère</sup> rangée de cellules ciliées externes (Loquet et al 1999; Campo et al, 1997, 1998, Johnson & Canlon, 1994a, 1994b). Cette atteinte chimique conduit à la destruction des cellules ciliées externes même après la fin de l'exposition, tandis que les cellules ciliées internes semblent être bien conservées (Campo et al, 2001 ; Loquet 2000).

Chen et al ont mesuré la concentration de styrène dans les différentes régions de la cochlée. Ils ont trouvé une concentration plus élevée de solvant dans la région sensible aux fréquences moyennes et des niveaux plus faibles dans la région apicale (sensible aux basses fréquences) ou basale (sensibles aux fréquences élevées), expliquant ainsi sa plus grande vulnérabilité.

Deux études assez récentes ont recherché les effets du toluène sur les voies auditives centrales du rat. Dans ces expériences, il a été démontré que le toluène peut inhiber les récepteurs cholinergiques du tronc cérébral impliqués dans le réflexe de l'oreille moyenne. (Campo 2007, Lataye 2007). Maguin et al (2009) ont montré que le toluène pouvait inhiber les récepteurs cholinergiques et modifier le voltage transmembranaire des éléments présynaptiques. En modifiant les voltages, le toluène modifie également les canaux calciques voltage dépendants inhibant ainsi la libération de calcium intracellulaire au niveau synaptique. C'est une hypothèse probable que lorsque les solvants bloquent le réflexe de protection de l'oreille moyenne, ils perturbent également le système du tronc cérébral, le bruit sera plus préjudiciable à l'oreille interne, aussi bien seul qu'en présence de solvant.

#### 4.5 Variabilité interespèces

Il a été montré que la perte d'audition induite par un solvant dépend de l'espèce. Le rat est sensible aux solvants, tandis que le cochon d'inde et le chinchilla ne semblent pas affectés. Davis et al (2002) ont rapporté peu ou pas d'effets sur le système auditif du chinchilla suite à l'exposition au toluène seul ou combiné avec le bruit. Les auteurs ont fait valoir que le foie de chinchilla a pu détoxifier le toluène. Des microsomes hépatiques de chinchillas, de rats et d'humains ont été testés pour leur capacité à convertir le toluène en alcool benzylique, composé bien plus soluble dans l'eau. Les chinchillas ont des niveaux plus élevés d'activité du foie et du cytochrome P450 (CYP) que les rats et les humains. Des observations similaires ont été rapportées par Lataye et al (2003) concernant les effets de l'exposition au toluène et au styrène sur le rat et le cochon d'inde. Lataye et al (2003) ont trouvé que la concentration de styrène dans le sang du rat était quatre fois plus élevée que celle retrouvée dans le sang des cochons d'inde. Les auteurs ont indiqué que la différence de sensibilité entre ces espèces pouvait être expliquée par:

- 1) la différence de quantité de solvant transporté par le sang capable d'atteindre l'organe de Corti,
- 2) la différence de métabolisme,
- 3) la différence de glutathion dans l'épithélium sensoriel
- 4) les différences morphologiques des cellules ciliées externes de la cochlée.

Gagnaire et al (2007b) ont étudié la différence dans les taux sanguins et ceux dans le cerveau de p-xylène entre les cochons d'inde et les rats. Le taux sanguin de p-xylène chez le cochon d'inde n'était que la moitié de celui retrouvé chez le rat et le niveau de concentration atteint dans le cerveau d'environ 20-30% par rapport à celui du rat. Le rat avait aussi une élimination quatre fois plus lente que le cochon d'inde. Ainsi, les facteurs toxicocinétiques peuvent illustrer les différences métaboliques entre les rats et les cochons d'inde (Cappaert 2002, Gagnaire 2007b). Le métabolisme des solvants chez les humains est plus proche de celui du rat que de celui du cochon d'inde (Lataye, 2003)

#### 4.6 Identifications des facteurs individuels de risque

Contrairement aux animaux de laboratoire, les humains sont caractérisés par une importante variabilité individuelle face à une exposition au bruit. En conséquence, caractériser les risques, séparer les effets de chaque agent, mesurer avec précision l'interaction entre les agents devient une véritable gageure. Au-delà du bruit et de l'exposition aux substances chimiques, certains facteurs ont été identifiés comme influant l'occurrence et le degré de perte d'audition. Ces facteurs incluent l'âge, une exposition particulière lors du développement fœtal ou néonatal, le genre, l'ethnicité, l'appartenance socioéconomique, le style de vie et la prise de médicaments (Toppila et al. 2000 ; Ecob et al. 2008)

##### 4.6.1 L'âge

C'est un facteur important à considérer lorsqu'on s'intéresse à la perte auditive. Les études animales suggèrent que les plus jeunes sont plus vulnérables face au bruit que les plus âgés (Ohlemiller, 2000 Kujawa et Liberman 2006, Campo et al, 2003).

Chez l'Homme, la presbyacousie est une perte auditive associée à des changements naturels de type dégénératifs inhérents au vieillissement. La plupart de la population âgée souffre d'une perte progressive de l'audition: 60% des personnes âgées de plus 70 ans ont une perte auditive d'au moins 25 dBA (Gratton & Vazquez, 2003). La presbyacousie commence dès l'âge de 20 ans, mais ses effets handicapants se font généralement sentir à partir de 60 ans. Les hommes sont plus souvent et plus fortement touchés que les femmes. Physiologiquement, la presbyacousie se traduit par une rigidification de la membrane basilaire et une perte des cellules ciliées dédiées essentiellement à la discrimination des fréquences élevées. La strie vasculaire, les cellules ganglionnaires, et les noyaux cochléaires peuvent jouer un rôle dans la pathogenèse. Il est également possible que l'exposition au bruit contribue, au moins en partie, à l'apparition précoce et au développement de la presbyacousie. Les fréquences les plus élevées (18 à 20 kHz) sont les premières à être affectées, puis la progression s'étend vers les basses fréquences (EU OSHA, 2009). La variabilité individuelle est considérable. Certaines personnes sont gravement handicapées à 60 ans alors que d'autres gardent une audition encore performante jusqu'à 90 ans. Une étude dans le Wisconsin, basée sur une population de 3753 adultes âgés de 48 à 92 ans a signalé que la prévalence de la perte auditive était de 45,9%. Les risques de perte auditive augmentent avec l'âge (OR = 1,88, IC 95% de 1,80 à 1,97). Les hommes sont plus affectés que les femmes (OR = 4,42, IC à 95% de 3,73 à 5,24). L'excès de risque de perte auditive chez les hommes reste statistiquement significatif après ajustement sur l'âge, l'éducation, l'exposition au bruit, et le travail (OR = 3,65) (Cruickshanks et al, 1998a).



L'interaction entre le bruit comme facteur de perte auditive et la presbycusie est difficile à déterminer. L'hypothèse la plus communément admise est un effet cumulatif du bruit et de l'âge sur l'audition. Cependant, certains auteurs ont émis l'hypothèse d'un effet à la fois infra additif et supra-additif (Rosenhall, 2003). La perte d'audition due au bruit semble masquer les effets de la perte auditive dans les fréquences élevées mais accélère la détérioration de l'ouïe dans les fréquences adjacentes (Rosenhall, 2003).

#### 4.6.2 Développement fœtal et néonatal

Les effets ototoxiques des substances chimiques sur la progéniture ont été clairement démontrés sur des rats exposés lors de la gestation ou les premiers temps de lactation (période au cours de laquelle le système auditif se développe rapidement chez cette espèce) au toluène, ou au plomb, au mercure ou aux PCB (Goldey et al, 1993 et 1995 ; Lasky et al 1995 b, Rice 1988, Hougaard, 1999). De tels effets ont été rapportés chez l'Homme bien que la qualité des données épidémiologiques fût discutable (Campo et Maguin, 2010).

#### 4.6.3 Genre et ethnicité

Il semble que ces deux facteurs puissent être associés pour induire une susceptibilité au bruit. Des études conduites avec des groupes ayant un travail et une exposition similaire ont indiqué que les mâles caucasiens, ont un mauvais seuil d'audition et de ce fait une plus grande prévalence de surdité induite par le bruit. Les femmes afroaméricaines avaient la plus petite prévalence de perte d'audition (Szanto et Ionescu 1983 ; Driscoll et Royster 1984). La question du genre n'est pas bien comprise puisque l'exposition aussi bien environnementale que professionnelle au bruit peut être influencée grandement par le sexe. La moindre susceptibilité des afroaméricains au bruit a été expliquée par le rôle protecteur joué par la mélanine au niveau de l'oreille interne (Barrenas et Lindgren 1991, Barrenas 1997). Eastman et al (1987) ont examiné le rôle de la mélanine suite à l'exposition d'animaux au triméthyl étain mais ils n'ont pas observé de différence significative. En revanche, Bock et Steel, en 1984, ont montré que les animaux albinos étaient plus sensibles que les animaux pigmentés.

#### 4.6.4 Le tabac

En réduisant le flux sanguin et en augmentant la carboxyhémoglobine au niveau de la strie vasculaire, l'ischémie engendrée par le tabagisme peut affecter l'ouïe.

Plusieurs études (Barone et al, 1987 ; Virokannas et al, 1995 ; Cruickshanks et al, 1998b ; Stark et al, 1999 ; Nakanishi et al, 2000 ; Itoh et al, 2001 ; Sharabi et al, 2002 ; Mizoue et al, 2003 ; Palmer et al, 2004) ont démontré que les fumeurs ont un risque accru de perte auditive induite par le bruit.

Une étude épidémiologique sur la perte auditive a conclu (après ajustement pour d'autres facteurs) que les fumeurs étaient 1,69 fois plus susceptibles d'avoir une perte auditive que les non-fumeurs (IC à 95% 1,31 à 2,17). Cette relation est vraie pour des adultes n'ayant pas d'exposition professionnelle au bruit et en excluant de l'analyse ceux dont l'âge pouvait induire une perte auditive due à la presbycusie. Selon l'étude, 25,9% de fumeurs dans le groupe de 48 à 59 ans souffraient d'une perte de l'audition versus 16,1% chez les non fumeurs. 22,7% des ex-fumeurs étaient également concernés. La même tendance a été trouvée dans les groupes plus âgés (Cruickshanks et al, 1998b).

D'autres enquêtes épidémiologiques sur l'exposition aux solvants ont comparé parmi les exposés les fumeurs et les non fumeurs en relation avec une perte d'audition mais les associations trouvées n'étaient pas significatives (Morata et al, 2002 ; Sliwiska-Kowalska et al 2001, 2003).

#### 4.6.5 L'alcool

En plus des interactions métaboliques bien connues au niveau du cytochrome P450, l'éthanol peut favoriser ou inhiber la biotransformation des solvants organiques. L'éthanol provoque des dégâts sur le cerveau qui peuvent influencer les voies auditives centrales. Des études expérimentales suggèrent que l'alcool agit au niveau central, dans la perception des signaux auditifs (Pearson et al., 1999).

Une diminution de la sensibilité du réflexe acoustique se produit après ingestion d'alcool (Robinette & Brey, 1978; Bauch & Robinette, 1978). Selon Murata et al. (2001), boire de petites quantités d'alcool conduit à une réduction des seuils auditifs. Ces auteurs ont observé un seuil auditif significativement réduit dans les 30 minutes suivant l'ingestion de 250 et 500 ml de bière, au moment et juste après le pic de concentration d'alcool dans le sang. Cet effet disparaît 480 min après l'ingestion. Smith et Riechelmann (2004) ont démontré que la consommation chronique d'alcool endommage le tronc cérébral, comme le montre les temps de latence importants sur les potentiels auditifs. Hwang et al. (2003) ont identifié une réduction temporaire des oto-émissions acoustiques après une consommation aiguë d'alcool, sans effet sur le seuil auditif. L'étude épidémiologique de Ribeiro et al., en 2007, a conclu qu'à long terme l'abus d'alcool peut endommager la fonction cochléaire, en particulier les cellules ciliées externes.

Les effets sur la perte auditive ont clairement été démontrés chez le rat (Campo et Lataye 2001). (cf plus loin). En mobilisant les voies de détoxifications hépatiques, l'éthanol augmente la demi-vie sanguine des solvants aromatiques tels que le toluène (Campo et al., 1998) et le styrène (Loquet et al., 2000). Outre le ralentissement avéré des signaux neurisensoriels auditifs, l'éthanol devient dangereux pour l'audition surtout lorsqu'il est associé à des expositions combinées avec des solvants.

#### 4.6.6 L'exercice physique et son influence sur la dose absorbée

L'exercice physique semble augmenter la susceptibilité au bruit (Dengerink et al, 1987 ; Lindgren et Axelsson, 1988). Il a été également démontré que, la concentration de styrène nécessaire pour induire un dommage cochléaire, était nettement plus basse sur des rats actifs par rapport à ceux sédentaires (Lataye et al., 2005). Les études ont montré que la dose totale de styrène absorbée peut augmenter de 6 fois avec l'exercice physique et l'augmentation du rythme respiratoire (Engström, 1978).

#### 4.6.7 Les médicaments et la maladie

La toxicité des médicaments est connue de longue date mais son interaction avec des facteurs d'exposition professionnelle a rarement été étudiée. Une action synergique entre l'acide salicylique et le toluène a été montrée au niveau de l'ouïe par Johnson en 1992.

L'acide salicylique ne cause pas de perte auditive mais potentialise les effets ototoxiques du toluène. Ces résultats sont à prendre en compte puisque l'aspirine à faible dose est un médicament couramment utilisé par tous en particulier les salariés exposés au toluène.

De nombreuses maladies sont associées à la perte d'audition. Environ 1% des 30 000 gènes humains sont impliqués dans l'audition. Des centaines de maladies monogéniques pour lesquelles la perte d'audition est une des manifestations cliniques ont été identifiées (Friedman & Griffith, 2003).

Dans une étude épidémiologie sur la surdité incluant 3571 participants, 344 personnes (69,6 ans  $\pm$  9,5 ans) ont été classées comme ayant un diabète sucré non insulino-dépendant (DSNI). Les sujets atteints du DSNI étaient plus susceptibles d'avoir une perte auditive que les sujets non diabétiques (59% vs 44%). Cependant, après ajustement des résultats sur l'âge, cette différence n'était plus statistiquement significative.

Après que les individus dont la perte auditive pouvait être attribuée à une presbycusie aient été exclus, il y avait une association positive entre le DSNI et perte d'audition (OR 1,41, IC 95% 1.05 à

1.88). Il n'y avait pas d'association entre la durée du diabète ou le contrôle de la glycémie et la perte auditive. Les individus atteints de DSNI et de néphropathie étaient plus susceptibles d'avoir une perte auditive que ceux ayant un DSNI sans néphropathie (Or 2,28, IC à 95% de 1,04 à 5,00).

Les personnes atteintes de diabète et professionnellement exposées au bruit sont plus susceptibles de développer une perte auditive sévère que celles sans DSNI. Ainsi parmi les 83 salariés étudiés, un diabète non insulino dépendant a été rapporté chez 16,4% des hommes diagnostiqués comme ayant une perte auditive sévère due au bruit versus 4,8% d'hommes sans perte auditive sévère (OR 3,9, IC 95% 1.2 à 11.9, P = 0,05) (Ishii et al, 1992).

Certaines études épidémiologiques et expérimentales suggèrent que l'hypercholestérolémie favorise le développement des pertes auditives neurosensorielles, en particulier celles dues au bruit et la presbycusie (Preyer et al, 2001). Des observations sur des cobayes ont montré que l'hypercholestérolémie seule peut provoquer un dysfonctionnement auditif si le cholestérol alimentaire est maintenu à un niveau élevé pendant une longue période. Les altérations attribuées à l'hypercholestérolémie commencent dans la strie vasculaire puis s'étalent vers les cellules ciliées extérieures (Satar et al, 2001).

En conclusion, la perte auditive peut être due à plusieurs facteurs et l'exposition simultanée à ces facteurs peut l'aggraver. C'est pour cette raison, qu'il a été suggéré que les atteintes auditives dues aux solvants sont visibles chez l'Homme à des concentrations bien plus basses que chez l'animal en raison de la combinaison d'une multitude de facteurs (plusieurs expositions combinées, effort physique, tabac, alcool, etc) (Lataye et al, 2005).

## 5 Position du CES vis-à-vis de l'effet ototoxique des substances chimiques

### 5.1 Conclusions de la revue de la littérature

#### 5.1.1 A propos des données animales

Il y a une quantité considérable de preuves provenant d'études animales, utilisant des paramètres et des tests variés pour montrer les effets des solvants et des asphyxiants sur l'audition et l'équilibre. Elles permettent d'avancer les conclusions suivantes.

- ✓ Les substances chimiques peuvent être ototoxiques, causant une perte auditive permanente chez les rats.
- ✓ Il existe des différences des effets sur l'audition qui sont espèces-dépendantes: le cochon d'inde et les chinchillas sont beaucoup moins sensibles que le rat. Le rat a été estimé comme le modèle le plus approprié pour évaluer le risque chez l'Homme et de ce fait il est plausible de transposer les résultats expérimentaux des études chez le rat à l'Homme ;
- ✓ Le scénario d'exposition aux substances chimiques est important à prendre en compte dans les résultats des publications. Le plus souvent les expérimentations sont effectuées sur des animaux au repos, l'absorption plus importante des substances chimiques des salariés lorsqu'ils sont en activité n'est pas prise en compte. De ce fait les doses repères identifiées chez l'animal (NOAEL, LOAEL) sont souvent surestimées.
- ✓ L'exposition aux solvants produit des lésions cochléaires, comme le fait l'exposition au bruit, mais les mécanismes sont différents. La perte d'audition causée par le bruit s'effectue par lésion mécanique des stéréocils. En revanche, les produits chimiques atteignent la cochlée par intoxication des tissus, la région basale de la cochlée et la 3<sup>ème</sup> rangée des cellules ciliées extérieures sont les plus sensibles, sauf pour le trichloroéthylène où ce sont les cellules ganglionnaires spirales qui sont les plus vulnérables. En outre, les solvants organiques sont connus comme étant des substances neurotoxiques et en plus de la toxicité cochléaire, une altération de l'audition liée à une atteinte du système nerveux central est également soupçonnée.
- ✓ La cochlée des mammifères est vulnérable à l'hypoxie induite par des asphyxiants chimiques. Les perturbations en approvisionnement sanguin (ischémie) et la réduction des niveaux d'oxygène disponibles (hypoxie) ont été suggérées comme mécanismes fondamentaux responsables de nombreuses formes d'ototoxicité des asphyxiants.
- ✓ la perte d'audition aux fréquences moyennes est la plus largement rapportée, les pertes d'audition augmentent avec la concentration des substances chimiques, ce qui permet de poser l'hypothèse d'une relation dose dépendante.
- ✓ Les effets ototoxiques des substances chimiques peuvent se poursuivre après l'arrêt de l'exposition.

- ✓ Il existe des preuves que l'exposition combinée à certaines substances chimiques et au bruit a un effet synergique. Cela peut se produire lorsque les niveaux d'exposition sont inférieurs aux limites d'exposition. Il existe un niveau critique à partir duquel cette synergie se produit mais il est difficile à identifier.

### 5.1.2 A propos des études épidémiologiques

L'ensemble des résultats en provenance des études épidémiologiques doit être tempéré par plusieurs incertitudes dont les principales sont listées ci-dessous :

- L'évaluation des effets de l'exposition à une seule substance chimique est particulièrement difficile parce que les salariés sont généralement exposés à des mélanges de produits chimiques de composition et de concentrations très variables. Peu d'études ont abordé le problème de la déficience auditive chez les personnes exposées à une substance spécifique et à une exposition au bruit aux alentours de 87 dB (A) (valeur limite moyenne d'exposition au bruit à ne jamais dépasser).
- il est bien connu qu'une période d'au moins 14 heures sans exposition au bruit doit précéder l'audiométrie pour éviter toute confusion avec le déplacement temporaire du seuil (TTS temporary threshold shift). On pourrait s'attendre à ce qu'une période sans exposition à la substance chimique, en fonction de son temps de rétention dans l'organisme, soit également nécessaire pour évaluer l'ototoxicité, mais cela n'a pas été clairement démontré ni mis en œuvre dans les études.
- une difficulté majeure dans l'épidémiologie est d'obtenir des populations homogènes. Il est essentiel dans les études, mais en même temps très difficile, de bien caractériser les populations et de tenir compte de facteurs qui pourraient modifier la fonction auditive, tels que: l'âge, la durée d'emploi, les antécédents d'exposition au bruit ou aux substances chimiques, le diabète, l'hypertension, les infections, un traumatisme de l'oreille, l'utilisation de produits ototoxiques : médicaments, éthanol, tabac, etc...
- dans certaines études, les niveaux d'exposition aux substances chimiques et au bruit sont mal caractérisés : seuls des intervalles sont fournis ou seuls les niveaux d'exposition actuels sont pris en considération. Ces études ne sont pas appropriées pour déterminer une NOAEL/LOAEL.
- Les analyses statistiques ne sont pas toujours satisfaisantes; par exemple, certaines études ont considéré des variables avec de grands écarts type, ce qui implique une distribution non gaussienne de la population étudiée qui n'est pas toujours prise en compte dans l'analyse statistique

En conclusion, l'association entre l'exposition professionnelle à certaines substances chimiques et une altération de la fonction auditive n'a été suggérée que récemment : les données sont rares et équivoques. L'ototoxicité de ces composés chez l'Homme n'est pas bien caractérisée. Les études épidémiologiques pour identifier l'impact des substances chimiques sur l'audition ne sont pas très nombreuses. Elles permettent tout de même de dégager les conclusions consensuelles suivantes :

- ✓ une forte probabilité de l'effet ototoxique de certaines substances chimiques surtout parmi les solvants organiques ;

- ✓ les pertes auditives identifiées sont permanentes et les lésions peuvent se situer à la fois au niveau du système nerveux périphérique et central ;
- ✓ les pertes auditives peuvent se produire à des niveaux d'exposition proche de la VLEP-8h ;
- ✓ une relation dose-réponse a pu être identifiée entre la hausse des seuils auditifs et les niveaux d'exposition à certaines substances chimiques ;
- ✓ un effet synergique du bruit et de l'exposition aux solvants, même à des niveaux inférieurs aux VLEP a été noté pour certaines substances. Dans certains cas les données permettent d'affirmer que la VLEP-8h construite protège de l'ototoxicité, celle-ci n'apparaissant qu'à un niveau de concentration bien plus élevé. Mais parfois rien ne permet d'indiquer qu'associée au bruit aux alentours de la valeur limite de celui-ci, la VLEP-8h choisie est protectrice de l'atteinte auditive ;
- ✓ un faisceau d'informations indique que la perte auditive se produit plus tôt et qu'elle est plus importante chez les salariés coexposés à des substances ototoxiques et au bruit en comparaison de ceux exposés au bruit uniquement ;
- ✓ certaines données expérimentales notamment concernant le styrène permettent de penser que les effets de certains solvants sur l'audition se poursuivent après que l'exposition cesse. Le temps d'exposition nécessaire pour qu'une substance chimique en coexposition ou non avec le bruit puisse causer une perte auditive n'a pas été caractérisé. Certains chercheurs estiment que les personnes en contact avec des produits chimiques ototoxiques peuvent commencer à présenter une perte auditive deux à trois ans après le début de l'exposition à ces substances, tandis que les personnes exposées au bruit ne présenteraient des symptômes similaires qu'après environ quatre à cinq ans ;
- ✓ il existe une très grande variabilité individuelle dans la survenue d'une perte auditive. Elle est liée à des facteurs d'âge, de sexe, de génétique, de mode de vie (tabac, alcool, etc) et d'état de santé.

## 5.2 - Recommandations du CES VLEP

Considérant que :

- un nombre important de salariés est exposé aux substances chimiques dans un environnement bruyant ;
- la perte auditive est une atteinte professionnelle des plus fréquentes, insidieuse et sans douleur, elle entraîne une gêne dont les conséquences sociales peuvent être importantes ;
- une fois la perte d'audition engagée, le processus est irréversible et peut se poursuivre même après cessation de l'exposition à l'agent chimique causal ;
- la variabilité individuelle dans la susceptibilité des salariés à subir des pertes d'audition est grande et l'éventail de substances chimiques auxquelles ils sont exposés qui pourraient contribuer à cette perte large ;
- les préventeurs et l'ensemble des professionnels de la santé au travail ne sont actuellement pas assez sensibilisés à une perte auditive liée à des expositions aux substances chimiques, contrairement à celle liée à l'exposition au bruit ;

- la directive européenne 2003/10/CE concernant les prescriptions minimales et les exigences de sécurité relatives à l'exposition des travailleurs au bruit précise que l'employeur doit prendre en compte - entre autres-, *lors de l'évaluation des risques, les effets sur la santé des travailleurs qui pourraient résulter d'interactions entre le bruit et les substances ototoxiques* ;
- les données scientifiques existantes sont insuffisantes pour proposer des limites d'exposition qui prendraient en compte une exposition combinée au bruit et à une substance ;

le CES VLEP estime nécessaire d'accorder une attention particulière aux effets de la coexposition aux substances chimiques et au bruit.

Le CES recommande :

- d'introduire une mention « ototoxique », signalant un risque d'atteinte auditive en cas de coexposition au bruit et à la substance en dessous des limites d'exposition recommandées afin que les préventeurs mettent en place des mesures appropriées (collective, individuelle et/ou médicale) ;
- d'attribuer cette mention aux substances chimiques pour lesquelles il existe un certain niveau de preuve sur leur éventuel effet ototoxique en cas de coexposition au bruit ;
- de conduire des recherches afin de mieux caractériser les risques associés à la coexposition au bruit et aux agents ototoxiques ;
- de mener des études complémentaires afin de déterminer clairement les limites d'exposition, les effets de pics de concentration, le type de surveillance médicale à proposer et les intervalles entre les tests auditifs nécessaires pour toute substance identifiée comme ototoxique.

**Date de validation du rapport d'expertise collective** : le 9 juillet 2013

Au nom des experts du Comité d'experts spécialisé,

François Paquet,

**Président du CES**

## 6 Références

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.

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.

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. Otoneurological 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: risqué auditifs et extra-auditifs encouris 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. Vilette V., Roure R., Barthelemy C. Combines 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-, meta and 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., Pösch, G., Sühnel, J., Kundi, M., Bödeker, W., 'Consensus of concepts and terminology for combined action assessment: the Saarisekka 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, Muijser 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, Tataru 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, Polanski 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.bag.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.

## Annexes



## Annexe 1 : Point réglementaire sur le bruit au travail

De nombreux textes de réglementation sur le bruit en milieu professionnel sont disponibles et fournissent des prescriptions concernant la protection des salariés, les valeurs d'exposition, le traitement acoustique des locaux de travail, etc

Dans le cadre de ce rapport, il est particulièrement important de prendre en compte :

**l'Article R4433-5** : Lorsqu'il procède à l'évaluation des risques, l'employeur prend en considération les éléments suivants :

- 1° Le niveau, le type et la durée d'exposition, y compris toute exposition au bruit impulsif ;
- 2° Les valeurs limites d'exposition et les valeurs d'exposition déclenchant l'action de prévention fixées au chapitre Ier ;
- 3° Toute incidence sur la santé et la sécurité des salariés particulièrement sensibles à ce risque, notamment les femmes enceintes ;
- 4° Compte tenu de l'état des connaissances scientifiques et dans la mesure où cela est techniquement réalisable, toute incidence sur la santé et la sécurité des salariés résultant d'interactions entre le bruit et des substances toxiques pour l'ouïe d'origine professionnelle et entre le bruit et les vibrations ;**
- 5° Toute incidence indirecte sur la santé et la sécurité des salariés résultant d'interactions entre le bruit et les signaux d'alarme ou d'autres sons qu'il importe d'observer afin de réduire le risque d'accidents ;
- 6° Les renseignements sur les émissions sonores, fournis par les fabricants d'équipements de travail, en application des règles techniques de conception mentionnées à l'article R. 4312-1 ;
- 7° L'existence d'équipements de travail permettant de réduire les émissions sonores et susceptibles d'être utilisés en remplacement des équipements existants ;
- 8° La prolongation de l'exposition au bruit au-delà des heures de travail, dans des lieux placés sous la responsabilité de l'employeur ;
- 9° Les conclusions du médecin du travail concernant la surveillance de la santé des salariés ;
- 10° La mise à disposition de protecteurs auditifs individuels ayant des caractéristiques adéquates d'atténuation.

La réglementation du bruit au travail donne les valeurs d'exposition suivantes:

Valeurs d'exposition	Niveau d'exposition
1° Valeurs limites d'exposition	Niveau d'exposition quotidienne au bruit de 87 dB (A) ou niveau de pression acoustique de crête de 140 dB (C)
2° Valeurs d'exposition supérieures déclenchant l'action de prévention prévue à l'article R. 4434-3, au 2° de l'article R. 4434-7, et à l'article R. 4435-1	Niveau d'exposition quotidienne au bruit de 85 dB (A) ou niveau de pression acoustique de crête de 137 dB (C)
3° Valeurs d'exposition inférieures déclenchant l'action de prévention prévue au 1° de l'article R. 4434-7 et aux articles R. 4435-2 et R. 4436-1	Niveau d'exposition quotidienne au bruit de 80 dB (A) ou niveau de pression acoustique de crête de 135 dB (C)

- Article R4432-1 du Code du travail relatif aux principes de prévention : L'employeur prend des

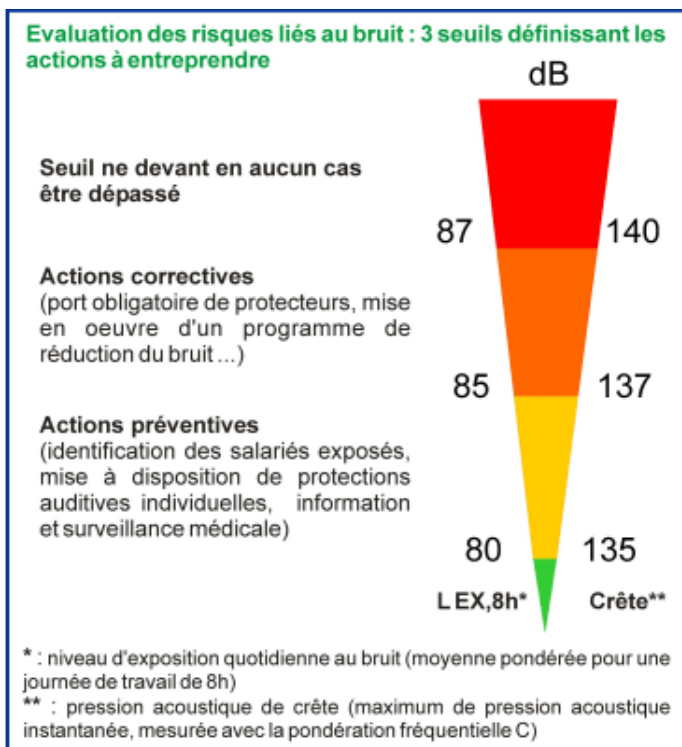
mesures de prévention visant à supprimer ou à réduire au minimum les risques résultant de l'exposition au bruit, en tenant compte du progrès technique et de la disponibilité de mesures de maîtrise du risque à la source.

- Article R4433-1 relatif à l'évaluation des risques liés au bruit : L'employeur évalue et, si nécessaire, mesure les niveaux de bruit auxquels les salariés sont exposés. Cette évaluation et ce mesurage ont pour but :

1- De déterminer les paramètres physiques définis à l'article R. 4431-1 ;

2- De constater si, dans une situation donnée, les valeurs d'exposition fixées à l'article R. 4431-2 sont dépassées.

- Article R4433-2 et suivants : L'évaluation des niveaux de bruit et, si nécessaire, leur mesurage sont planifiés et réalisés par des personnes compétentes, avec le concours, le cas échéant, du service de santé au travail. Ils sont réalisés à des intervalles appropriés, notamment lorsqu'une modification des installations ou des modes de travail est susceptible d'entraîner une élévation des niveaux de bruit. En cas de mesurage, celui-ci est renouvelé au moins tous les cinq ans



EXTRAIT De La DIRECTIVE 2003/10/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 6 février 2003 concernant les prescriptions minimales de sécurité et de santé relatives à l'exposition des travailleurs aux risques dus aux agents physiques (bruit)

### Article 3

Valeurs limites d'exposition et valeurs d'exposition déclenchant l'action

1. Aux fins de la présente directive, les valeurs limites d'exposition et

les valeurs d'exposition déclenchant l'action par rapport aux niveaux d'exposition quotidiens au bruit et à la pression acoustique de crête sont fixées à :

- a) valeurs limites d'exposition: LEX,8h = 87 dB(A) et p<sub>crête</sub> = 200 Pa (1) respectivement;
- b) valeurs d'exposition supérieures déclenchant l'action: LEX,8h = 85 dB(A) et p<sub>crête</sub> = 140 Pa (2) respectivement;
- c) valeurs d'exposition inférieures déclenchant l'action: LEX,8h = 80 dB (A) et p<sub>crête</sub> = 112 Pa (3) respectivement.

2. Pour l'application des valeurs limites d'exposition, la détermination de l'exposition effective du travailleur au bruit tient compte de l'atténuation assurée par les protecteurs auditifs individuels portés par le travailleur.

Les valeurs d'exposition déclenchant l'action ne prennent pas en compte l'effet de l'utilisation de ces protecteurs.

6. Conformément à l'article 6, paragraphe 3, de la directive 89/391/CEE, l'employeur prête une attention particulière, au moment de procéder à l'évaluation des risques, aux éléments suivants:

- a) le niveau, le type et la durée d'exposition, y compris toute exposition au bruit impulsif;
- b) les valeurs limites d'exposition et les valeurs d'exposition déclenchant l'action fixées à l'article 3 de la présente directive;
- c) toute incidence sur la santé et la sécurité des travailleurs appartenant à des groupes à risques particulièrement sensibles;
- d) dans la mesure où cela est réalisable sur le plan technique, toute incidence sur la santé et la sécurité des travailleurs résultant d'interactions **entre le bruit et des substances ototoxiques** d'origine professionnelle et entre le bruit et les vibrations;
- e) toute incidence indirecte sur la santé et la sécurité des travailleurs résultant d'interactions entre le bruit et les signaux d'alarme ou d'autres sons qu'il importe d'observer afin de réduire le risque d'accidents;
- f) les renseignements sur les émissions sonores fournis par les fabricants des équipements de travail conformément aux directives communautaires en la matière;
- g) l'existence d'équipements de travail de remplacement conçus pour réduire les émissions sonores;



## Annexe 2 : Estimations de la population exposée professionnellement au bruit

Il est difficile d'estimer le nombre de salariés exposés en même temps à des substances chimiques et au bruit que ce soit en France, en Europe ou dans le monde. La plupart des études scientifiques se concentrent sur les niveaux de bruit dans les lieux de travail sans penser à croiser ceux de l'exposition à certains produits chimiques.

En 2000, une enquête a été menée dans les 15 pays de l'Union européenne (UE) et en 2001 dans les 9 Etats membres qui allaient rejoindre l'UE en 2004. Les résultats des questions sur l'exposition du bruit au travail de ces enquêtes ont été publiés par l'Agence européenne pour la Sécurité et santé au travail (EU-OSHA, 2005). Les niveaux de bruit étaient auto-estimés et étaient jugés préoccupant voire dangereux lorsque à la question: «Est il nécessaire pour vous de crier pour converser avec quelqu'un à 2 mètres de vous dans votre lieu de travail » la réponse était affirmative. Les enquêtes ont montré qu'en 2000, environ un tiers de la population active en Europe (29% dans l'UE-15 et 35% dans l'UE-9) a été exposée à des bruits préjudiciables à l'audition pendant au moins 25% de leur temps de travail. Les chiffres pour une exposition préjudiciable à l'audition pendant toute une journée de travail concernaient 11% des salariés pour l'UE-15 et 15% pour l'UE-9.

L'enquête SUMER 2003 évalue à 7 % le nombre de salariés déclarant être exposés à un bruit supérieur à 85 dB(A) pendant plus de 20 heures (ce que l'étude considère comme équivalent à une exposition quotidienne), ce qui représente environ 1,2 million de personnes [1]. En 2004, 1221 cas d'atteintes auditives ont été reconnus comme maladies professionnelles en France, et ont représenté un coût direct de 96,4 M € pour les entreprises.

Dans une publication récente, une estimation de la proportion de la population mondiale exposée professionnellement au bruit a été réalisée Nelson et al (2005a) Les calculs ont été effectués à l'aide des données du NIOSH (1998). Entre 1981 et 1989, le NIOSH a mené au niveau national des enquêtes dans lesquelles les inspecteurs de travail ont visité et effectué des mesures de bruit sur différents lieux de travail aux États-Unis. Ces enquêtes ont fourni la base d'une estimation de la proportion de salariés exposés au bruit supérieur à 85 dBA. Les données suggèrent que 12% des salariés dans les services, 20% des pêcheurs, agriculteurs, 18-22% de salariés dans la construction et la fabrication et 85% des salariés dans l'industrie des mines ont été fréquemment exposés à des niveaux de bruit supérieurs à 85 dBA pendant leur journée de travail. Nelson et al (2005a) ont combiné ces données avec plusieurs études scientifiques sur l'exposition professionnelle au bruit provenant de pays en voie de développement et des valeurs de distribution ajustées aux différents milieux professionnels et régions du monde ont été estimées selon une méthode établie par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) (Nelson et al (2005b)). En général, les niveaux de bruit dans les pays en voie de développement ont été plus élevés que ceux fournis par les données américaines. La proportion de salariés exposés a été estimée être plus importante ; même si le critère de perte d'audition due au bruit a été fixé à une perte > 41 dB .

### Estimations de la perte auditive due au bruit

En Europe, 4 068 cas de pertes d'audition dues au bruit ont été reconnues comme maladie professionnelle en 2001 dans dix des États membres. L'extrapolation de ces données pour l'UE-15 permet d'estimer ce chiffre à 6 700 cas par an (Karjalainen A, Niederlaender, 2004). Ainsi, les pertes d'audition dues au bruit est la 4ème cause la plus fréquente de maladies professionnelles reconnues en Europe. La prévalence totale est d'environ 4,7 pour 100 000 salariés, ce chiffre est teinté d'incertitude puisque les pays ont des critères différents pour reconnaître et déclarer la surdité en maladie professionnelle.

Nelson et al estime que la prévalence de la perte d'audition induite par le bruit (> 41dBA) attribuable à l'exposition professionnelle dans le monde est de 16% de la population active (22%

chez les hommes et 11% chez les femmes, tous âges et régions confondus) allant de 9% en Europe et Etats-Unis à 18-19% en Afrique et en Asie du Sud Est. Les plus fortes prévalences ont été retrouvées dans les groupes d'âge entre 15 à 30 ans, dans les Pays d'Europe de l'est, les pays de l'ex-Union soviétique, la Chine et l'Asie du sud Est (Nelson et.al 2005).

- *Arnaudo B, Magaud Camus I, Sandret N, Coutret T et al. – Exposition aux risques et aux pénibilités du travail de 1994 à 2003. Premiers résultats de l'enquête SUMER 2003. Études et enquêtes TF 137.Doc Med Trav. 2005 ; 101 : 31-41.*
- *European week for safety and health at work 2005. Reducing the risks from occupational noise. Bilbao : European Agency for Safety and Health at Work ; 2005 : 85 p.*
- *Karjalainen A, Niederlaender E. Occupational diseases in Europe 2001. Statistics in Focus. Population and Social conditions. No 15. European Communities, 2004.*
- *Nelson DI, Concha-Barrientos M, Driscoll T, Steenland K, Fingerhut M, Punnett L, Pruss-Ustun A, Leigh J, Corvalan C. The global burden of selected occupational diseases and injury risks: methodology and summary. Am J Ind Med 2005b;48:400-418.*
- *Nelson DI, Nelson RY, Concha-Barrientos M, Fingerhut M. The global burden of occupational noise-induced hearing loss. Am J Ind Med 2005a;48:446-458.*
- *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.*

## Annexe 3 : Méthode de mesure de l'audition

Notre oreille perçoit des sons dont la fréquence se situe entre 20 et 20 000 Hz mais on teste classiquement les fréquences entre 125 et 8 000 Hz, Les fréquences de la parole se situent entre 500 et 2000 Hz.

L'audiométrie est la méthode d'examen universellement utilisée pour mesurer l'audition. Elle utilise des instruments qui produisent des sons et des mots que le patient doit écouter. Ces sons ont une certaine fréquence et une intensité que l'on peut faire varier. L'audiométrie utilise aussi des listes de mots que le patient doit répéter. Cela permet de mesurer assez précisément le seuil d'audition pour les principales fréquences du spectre de l'audition humaine. Les résultats obtenus sont inscrits sur une courbe appelée audiogramme.

Deux types de tests principaux sont habituellement effectués : l'audiométrie dite tonale qui utilise des sons purs pour tester l'audition et l'audiométrie dite vocale qui utilise des mots d'une ou deux syllabes. L'audiométrie tonale va permettre d'apprécier le seuil de détection des sons tandis que l'audiométrie vocale va permettre d'apprécier le niveau de compréhension des mots, en faisant aussi participer le cerveau.

L'audiométrie tonale : le son est envoyé par un casque dans l'une des oreilles puis dans l'autre. Cela permet de mesurer la conduction du son par voie aérienne, c'est-à-dire par le tympan et les osselets. Dans un deuxième temps, le son est envoyé par un petit vibreur osseux posé derrière l'oreille. Cet examen va permettre d'étudier la conduction osseuse du son à travers les os du crâne. Le résultat de ce test donne ainsi deux courbes par oreille. L'interprétation de ces courbes permet de mesurer différents paramètres dont le degré de perte de l'audition et le type de surdité. L'audiométrie tonale permet aussi de mesurer le seuil d'inconfort, c'est-à-dire le niveau sonore à partir duquel le son devient inconfortable, voire douloureux. Elle permet encore de rechercher la fréquence des acouphènes.

L'audiométrie vocale complète très souvent l'audiométrie tonale. Elle consiste à faire répéter des mots, soit envoyés par le casque dans une oreille, soit envoyés par un haut-parleur placé devant la personne. L'audiométrie vocale va confirmer les résultats obtenus lors de l'audiométrie tonale. Lorsqu'elle ne correspond pas à l'audiométrie tonale, une lésion au niveau des voies nerveuses auditives ou du cerveau peut être suspectée

### Audiométrie objective

Electroencéphalographie : Cette technique consiste à mesurer la résultante cérébrale des sons émis et apportés par les voies auditives.

Electrocochléographie : Cette technique, pratiquée à partir d'un an, permet d'enregistrer l'activité électrique du nerf auditif.

Oto-Emissions Acoustiques (OEA) : Cette technique permet d'identifier les réponses de la cochlée à une stimulation acoustique.

Les oto-émissions acoustiques sont le reflet d'une activité spontanée de l'oreille qui va non seulement entendre des sons mais également en produire, notamment en réponse à une stimulation sonore extérieure. Les OEA peuvent donc être définies comme des sons émis par l'oreille. La genèse de ces OEA repose sur la normalité du fonctionnement des cellules ciliées externes de l'organe de Corti. Il existe aussi des sons émis spontanément par l'oreille nommés OEA spontanées, tandis que les autres s'appellent OEA provoquées transitoires. Ce sont

essentiellement les OEA provoquées transitoires qui sont utilisées dans l'examen clinique. Les OEA sont enregistrées par une petite sonde placée dans le conduit auditif externe. Leur mesure nécessite un appareillage particulier. Le résultat est représenté par une courbe. Il s'agit d'un test dit objectif car il ne demande pas la participation du patient. Si les oto-émissions acoustiques sont présentes cela veut dire que l'audition ne présente pas de surdité supérieure à 30-40 dBA.

#### Les potentiels évoqués auditifs (PEA)

Les potentiels évoqués auditifs recherchent une réponse électrophysiologique spontanée des voies auditives menant au cerveau lors de l'exposition à des bruits d'intensité variable. L'enregistrement des PEA se fait avec des électrodes placées à des endroits précis sur le crâne, notamment sur la mastoïde et au niveau du front. Les résultats enregistrés sont représentés par une courbe. Cet enregistrement requiert donc une instrumentation complexe. Ce test a l'avantage de ne pas nécessiter la collaboration du patient. L'enregistrement des PEA est surtout utilisé pour confirmer, infirmer ou préciser une surdité; et aussi pour mettre en évidence certaines lésions du nerf auditif et des voies auditives

La tympanométrie : ce n'est pas un moyen de mesure du seuil de perception auditive, elle ne renseigne que sur l'état pressionnel qui règne dans l'oreille moyenne.



## Annexe 5 : 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

<b>IF</b>	Intérêts financiers dans le capital d'une entreprise
<b>IP-A</b>	Interventions ponctuelles : autres
<b>IP-AC</b>	Interventions ponctuelles : activités de conseil
<b>IP-CC</b>	Interventions ponctuelles : conférences, colloques, actions de formation
<b>IP-RE</b>	Interventions ponctuelles : rapports d'expertise
<b>IP-SC</b>	Interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais, etc.
<b>LD</b>	Liens durables ou permanents
<b>PF</b>	Participation financière dans le capital d'une entreprise
<b>SR</b>	Autres liens sans rémunération (relatifs à un parent)
<b>SR-A</b>	Autres liens sans rémunération)
<b>VB</b>	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	<b>Pierre</b> 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 de des intérêts
AMZAL  Analyse Anses :	<b>Billy</b> Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine /	13/07/2010 29/11/2012
BARIL  Analyse Anses :	<b>Marc</b> Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine /	24/02/2010 17/12/2012
BERODE  Analyse Anses :	<b>Michèle</b> Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine /	11/02/2010
BINET  Analyse Anses :	<b>Stéphane</b> Aucun lien déclaré /	23/02/2010 02/04/2013
BRETON  Analyse Anses :	<b>Patrick</b> Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine /	02/07/2010 09/11/2012
ELGHISSASI  Analyse Anses :	<b>Fatiha</b> Aucun lien déclaré /	02/03/2010 03/04/2013
FALCY  Analyse Anses :	<b>Michel</b> Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine /	18/02/2010 07/02/2013
FONTANA	<b>Luc</b>	24/02/2010

	Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	18/02/2011 15/05/2013
<b>Analyse Anses :</b>	/	
<b>IWATSUBO</b>	<b>Yuriko</b> Aucun lien déclaré	24/02/2010 06/05/2013
<b>Analyse Anses :</b>	/	
<b>LEPOITTEVIN</b>	<b>Jean-Pierre</b> Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	31/01/2011 23/10/2012
<b>Analyse Anses :</b>	/	
<b>PAQUET</b>	<b>François</b> Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	16/02/2010 07/11/2012
<b>Analyse Anses :</b>	/	
<b>PERSOONS</b>	<b>Renaud</b> <b>IP</b> rapports sur l'exposition atmosphérique aux particules et métaux pour des entreprises des secteurs « Déchets », « soudage » et « fonderies ».	16/02/2010 25/05/2013
<b>Analyse Anses :</b>	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport au champ de la saisine	
<b>PILLIERE</b>	<b>Florence</b> Aucun lien déclaré	21/02/2011 05/11/2012
<b>Analyse Anses :</b>	/	
<b>VERNEZ</b>	<b>David</b> <b>LD</b> membre du comité scientifique de la Commission MAK (commission VME Suisse) (depuis 2010 – Pas de rémunération)	26/01/2011 22/02/2013
<b>Analyse Anses :</b>	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport au champ de la saisine	
<b>VIAU</b>	<b>Claude</b> <b>LD</b> <b>Expert ACGIH (depuis 2003 – Pas de rémunération)</b> Rédaction d'un rapport sur fond public sur la thématique	29/07/2010 26/11/2012
<b>Analyse Anses :</b>	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport au champ de la saisine	



<b>VINCENT</b>	<b>Raymond</b> Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	23/02/2010 28/03/2013
<b>Analyse Anses :</b>	/	
<b>VYSKOCIL</b>	<b>Adolf</b> Rédaction d'un rapport sur fond public sur la thématique	05/02/2010 27/10/2012
<b>Analyse Anses :</b>	<b>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport au champ de la saisine</b>	







Agence nationale de sécurité sanitaire  
de l'alimentation, de l'environnement et du travail  
27-31 avenue du général Leclerc  
94701 Maisons-Alfort Cedex  
[www.anses.fr](http://www.anses.fr)