

Les effets ototoxiques des solvants: revue de la littérature

Valérie Demange^a Dominique Chouanière^a Gérard Loquet^a
Philippe Perrin^b Ann-Christin Johnson^{c,d} Thaïs Morata^e

^aInstitut National de Recherche et de Sécurité (INRS) pour la prévention des accidents et des maladies professionnelles, Vandœuvre-lès-Nancy, ^bService d'ORL, Hôpital d'enfants, Vandœuvre-lès-Nancy, France;

^cNational Institute for Working Life, Solna, ^dKarolinska Institute, Stockholm, Suède, et

^eNational Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, Ohio., USA

Résumé

Les solvants organiques sont d'utilisation courante en milieu industriel, et l'exposition combinée au bruit et aux solvants purs ou mélangés concerne de nombreux salariés de divers secteurs. Si les effets neuro-centraux des solvants organiques sont maintenant bien connus, leurs effets neuro-sensoriels et en particulier auditifs, constituent un axe de recherche en développement. En effet, l'expérimentation chez l'animal a montré que la coexposition solvants-bruit a des effets ototoxiques synergiques et que les lésions du système auditif seraient à la fois cochléaires et rétrocochléaires. Chez l'homme, nous ne disposons que de quelques études épidémiologiques en milieu professionnel qui suggèrent un effet ototoxique de solvants particuliers et des mélanges de solvants avec, quand elle a été étudiée, une interaction avec le bruit.

Key Words

Organic solvents · Noise · Ototoxicity · Neurotoxicity · Toluene · Styrene · Trichloroethylene · Xylene · Carbon disulfide

Otoneurotoxic effects of solvents:

Review of the Literature

Organic solvents are used in the industrial environment, and the combined exposure to noise and solvents (pure or in mixtures) is of concern to numerous workers from various economic sectors. Although the effects of organic solvents on the central nervous system are well known, their sensorineural effects, particularly in the auditory system, constitute a new area for research. Studies conducted with experimental animals have shown that the combined exposure to solvents and noise results in a synergistic effect on the auditory system, and that the lesions can be both cochlear and retro-cochlear. In humans, there is now evidence from epidemiological studies in the occupational environment suggesting an ototoxic

effect of some single solvents and solvent mixtures, as well as evidence of an interaction between noise and solvents on the auditory function.

Copyright © 2002 S. Karger AG, Basel

Ototoxische Wirkung der Lösungsmittel: Übersicht der Literatur

Der Einsatz organischer Lösungsmittel in der Industrie ist stark verbreitet, so dass zahlreiche Arbeitnehmer von der gleichzeitigen Belastung durch Lärm und reine Lösungsmittel oder Lösungsmittelmischungen betroffen sind. Während die Auswirkungen organischer Lösungsmittel auf das zentrale Nervensystem mittlerweile ziemlich gut bekannt sind, entwickelt sich die Untersuchung ihrer sensorineuralen Effekte, insbesondere ihrer Auswirkungen auf das Gehör, zu einem Forschungsschwerpunkt. Im Tierversuch hat sich nämlich herausgestellt, dass die Parallelbelastung durch Lösungsmittel und Lärm synergetische ototoxische Wirkungen hat und dass die Gehörschädigungen sowohl kochleärer als auch retrokochleärer Art sein dürften. Was den Menschen betrifft, so verfügen wir lediglich über wenige epidemiologische Untersuchungen im beruflichen Umfeld, die eine ototoxische Wirkung besonderer Lösungsmittel und Lösungsmittelmischungen vermuten lassen, wobei eine Interaktion mit dem Lärm besteht, sofern dies überhaupt untersucht wurde.

Introduction

Les solvants organiques purs tel que le sulfure de carbone, le toluène, le xylène, le trichloréthylène, le chlorure de méthylène, le styrène, ou mélangés tel que le white-spirit sont des produits largement utilisés dans les encres

d'imprimerie, les peintures, les laques, les colles, les dégraissants, les détachants. Leur utilisation dans certaines branches industrielles peut s'accompagner d'une exposition à de hauts niveaux sonores. Ainsi, en France, l'enquête SUMER 1994 [1] a recensé 2,4 millions de salariés exposés, dans le cadre de leur travail, aux solvants, et parmi ceux-ci certains sont exposés à un double risque ototoxique: bruit et solvants.

Les solvants organiques sont généralement des composés volatiles qui pénètrent dans l'organisme essentiellement par voie pulmonaire et dans une moindre mesure par voie cutanée. Leur caractère lipophile favorise leur absorption puis leur concentration dans le tissu cérébral et est à l'origine d'effets sur le système nerveux central (SNC).

C'est un médecin français, Delpech [2], qui, le premier, a décrit, dès les années 1860, et ce avec une grande précision, les troubles psychiques que présentaient des ouvriers exposés au sulfure de carbone lors de la vulcanisation à froid du caoutchouc. Travaillant dans de petits ateliers mal ventilés, ces ouvriers étaient sujets à «des troubles intellectuels (affaiblissement de la mémoire, vague et confusion des idées), des difficultés sexuelles, des troubles du sommeil (insomnie, agitation nocturne, rêves pénibles, réveils en sursaut), une somnolence diurne (avec abattement, état de torpeur et d'inertie) et des accès alternatifs de gaieté et de déchaînements de rage folle parfois responsables de défenestration».

Jusqu'en 1960, les publications sont des rapports de cas cliniques. Dans les années 1970, une neuropsychologue, Helena Hanninen, initie les premières études épidémiologiques sur les effets toxiques pour le SNC des métaux et du sulfure de carbone [3]. Très rapidement l'intérêt se porte sur les solvants organiques et le nombre de publications sur la neurotoxicité des solvants augmente de façon spectaculaire [4]. Ces multiples travaux ont permis d'établir une typologie clinique (Classification de Raleigh, 1985 [5]) qui différencie deux effets des solvants, les effets immédiats que ressentent, par exemple, les peintres après une journée de travail et les effets qui persistent même après une longue soustraction au risque.

Les effets aigus des solvants sur le SNC ont pu facilement être établis. Ils ont été suspectés lors d'intoxications accidentelles (professionnelles ou domestiques) ou addictives: après usage de doses massives de solvants, comme le toluène ou le «trichlo», de nombreux toxicomanes présentaient des séquelles sévères et irréversibles: paralysie des nerfs crâniens, syndrome parkinsonien, ataxie, atrophie cérébelleuse, démence, tremor [6].

Dans le cas des expositions à de faibles doses, les effets aigus ont été mis en évidence par des études expérimentales en chambre d'exposition, autorisées dans de nombreux pays. Des volontaires sains sont exposés à des doses croissantes de solvant dans l'air ambiant et leurs perfor-

mances intellectuelles sont mesurées et comparées à celles qu'ils ont sans exposition.

Les manifestations cliniques d'une intoxication professionnelle aiguë aux solvants organiques débutent par des vertiges, des troubles de l'équilibre et de la coordination, des céphalées, des nausées, une somnolence et des troubles du sommeil dans la nuit qui suit l'exposition. Ils s'aggravent quand l'exposition augmente, pouvant évoluer vers un état narcotique puis comateux jusqu'au décès.

En France, dans le cadre d'une exposition professionnelle, les effets de quelques solvants connus pour leur neurotoxicité centrale aiguë sont soumis à réparation: 9 tableaux de maladies professionnelles du Régime Général de la Sécurité Sociale (SS) leur sont consacrés [7].

La connaissance des effets neurotoxiques aigus des solvants et de leurs relations dose-effet a également permis de définir des normes de concentration admissible (VLE = valeur limite d'exposition à court terme) dans l'ambiance de travail, propres à chaque produit [8].

La reconnaissance des effets neuro-centraux chroniques des solvants, qui persistent même après élimination du solvant de l'organisme a longtemps alimenté des débats scientifiques. La classification de Raleigh a finalement fait l'objet d'un consensus: les premiers symptômes (atteinte de la mémoire et troubles du caractère à type d'irritabilité) constituent le syndrome psycho-organique. Si l'exposition se prolonge dans le temps, ce syndrome d'abord réversible évolue vers une encéphalopathie toxique présentant toutes les caractéristiques d'une démence.

La plupart des pays européens ont adopté une législation reconnaissant les effets chroniques neuro-centraux des solvants comme maladie professionnelle. En France, cette réparation est très restrictive ne concernant que le sulfure de carbone (Tableau des Maladies Professionnelles du Régime Général de la SS No. 22 [7]) et les dérivés halogénés des hydrocarbures aliphatiques: chloroforme, trichloréthylène, chlorure de méthylène, perchloréthylène (Tableau des Maladies Professionnelles du Régime Général de la SS No. 12 [7]). Pour de nombreux solvants et leurs mélanges, les effets neuro-centraux, qu'ils soient aigus ou chroniques, ne sont pas reconnus.

L'établissement d'une relation dose-effet dans le cas d'une exposition chronique a également permis de définir les valeurs limites de moyenne d'exposition (VME). Les seuils réglementaires sont propres à chaque pays et la France a une position différente de celles de ses homologues européens. Ainsi, la VME du toluène est de 100 ppm en France alors qu'elle est de 50 ppm en Allemagne et aux USA et de 50 ppm pour le styrène contre 20 ppm pour d'autres pays [8].

Plus récemment, des équipes de recherche se sont intéressées aux effets neurosensoriels et en particulier à l'atteinte auditive en cas d'exposition aux solvants. Des recherches expérimentales chez l'animal et épidémiologi-

ques chez l'homme au travail ont permis de mettre en évidence des effets ototoxiques d'une telle exposition, de préciser, dans certains cas, la relation dose-effet et d'envisager certains des mécanismes physiopathologiques de cette ototoxicité.

C'est dans le cadre du développement récent de cette discipline que nous proposons la revue de la littérature ci-après.

Nous évoquerons, dans un premier temps, les connaissances sur l'ototoxicité des solvants, acquises grâce à l'expérimentation animale, puis celles issues des études chez l'homme, que l'exposition aux solvants, soit aiguë ou chronique, qu'ils soient seuls ou mélangés ou combinés à une exposition au bruit.

L'expérimentation animale

Exposition aux solvants seuls

Toluène. Ce composé est un solvant organique aromatique dont la structure chimique est proche de celle du benzène. Plusieurs auteurs ont montré, à l'aide de techniques comportementales ou électrophysiologiques, que l'inhalation ou l'ingestion de toluène entraîne des déficits auditifs permanents chez le rat [9–19]. Ces pertes auditives ont tout d'abord été localisées dans la région cochléaire discriminant les hautes fréquences [10, 14] puis plus récemment dans les fréquences moyennes [16, 20, 21], c'est-à-dire dans la gamme de meilleure sensibilité auditive pour le rat. Il s'agissait probablement d'une atteinte périphérique puisque l'exposition au toluène n'entraînait pas de modification des latences des potentiels évoqués auditifs (PEA) au niveau du tronc cérébral [14]. Les produits de distorsion des otoémissions enregistrés chez des rats exposés à des vapeurs de toluène ont présenté des amplitudes réduites [22], ce qui traduisait une altération du fonctionnement des cellules ciliées externes (CCE). Ceci a été confirmé par les études morphologiques qui ont montré des pertes de CCE, graduellement de la 3e vers la 1re rangée [9, 15]. Les effets du toluène ont été opposés aux pertes cellulaires induites par le bruit [39] ou les aminoglycosides [24], par exemple, qui endommageaient d'abord la 1re rangée, puis les 2e et 3e rangées.

McWilliams et al. [25] se sont intéressés à l'ototoxicité aiguë du toluène chez le cochon d'Inde, à des doses d'exposition inférieures à celles utilisées d'habitude dans les études du déficit auditif permanent chez le rat. Des dysfonctions auditives transitoires ont été objectivées pour des doses de 250 ppm; elles étaient associées à une baisse temporaire de l'activité enzymatique de la succinate déshydrogénase des CCE de la région cochléaire qui discriminent les moyennes fréquences. Aucune anomalie morphologique telle que la mort de cellule ciliée n'a été observée. L'ototoxicité du toluène existe même à de faibles doses

chez le cochon d'Inde et se traduit par une baisse de l'activité énergétique des cellules ciliées.

Styrène. La structure chimique du styrène est proche de celle du toluène et son ototoxicité a été mise en évidence chez le rat [20, 26]. L'allure du traumatisme est en tout point identique à celle induite par le toluène [27] mais avec des concentrations deux fois moins importantes. En conséquence, le styrène semble deux fois plus ototoxique que le toluène [26, 27]. Les analyses morphologiques cochléaires ont montré une disparition progressive des CCE de la 3e vers la 1re rangée [27, 28] tandis que les cellules ciliées internes (CCI) étaient relativement bien préservées. Le styrène endommage également les corps cellulaires des neurones situés dans les ganglions spiraux médian et basal [29]: le styrène est donc un solvant ototoxique potentiellement neurotoxique, comme le suggère Arlien-Soborg [4] dans ses conclusions.

Le styrène provoque également une atteinte vestibulaire chez l'animal. En effet, chez le lapin, Larsby et al. [30] ont montré que l'injection de styrène dans la veine jugulaire provoquait l'apparition d'un nystagmus de position, c'est-à-dire un nystagmus lié à la position de la tête dans l'espace. Chez le rat, Tham et al. [31, 32] ont mis en évidence une modification du réflexe vestibulo-oculaire après injection de styrène, qui se traduit par un allongement de la durée du nystagmus au cours d'épreuves d'accélération rotatoire.

Xylène. La structure chimique du xylène est proche de celles du toluène et du styrène. L'exposition de rats à différents mélanges de xylènes (ortho-, méta- et paraxylène) a provoqué, soit des déficits auditifs permanents dans la gamme des fréquences moyennes [20], soit peu ou pas de modifications de la fonction auditive [18, 19]. Ces différences résultaient probablement des proportions entre les trois isomères dans les mélanges utilisés.

Trichloroéthylène. Différents auteurs ont rapporté les effets ototoxiques du trichloroéthylène chez le rat [20, 33–38]. Cependant, à la différence des solvants aromatiques, les pertes auditives induites par le trichloroéthylène n'apparaissaient qu'après exposition à des concentrations élevées (≥ 2000 ppm, 6–18 h/jour pendant 1–12 semaines). Les pertes auditives étaient localisées dans la région des fréquences moyennes [20] et résultaient d'une atteinte préférentielle des corps cellulaires des neurones spiraux situés dans le ganglion spiral médian [37]. L'ototoxicité du trichloroéthylène est donc d'origine neuronale. Certains auteurs ont montré que le trichloroéthylène a également un effet sur le système vestibulaire [38, 39]. Il provoque notamment l'apparition d'un nystagmus de position et une augmentation de la durée des phases lentes.

Autres solvants. Le chlorobenzène et l'éthylbenzène sont d'autres solvants dont la structure chimique est proche de celle du toluène et sont ototoxiques chez le rat [40, 41].

Le n-hexane (solvant aliphatique) et le disulfure de carbone (composé inorganique) sont des agents neurotoxiques qui ont été associés à une diminution de la sensibilité auditive. En fait, les études réalisées chez le rat ont montré un effet sur les latences et les amplitudes des PEA au niveau du tronc cérébral [42–44]. Ces données plaident en faveur d'une ototoxicité d'origine rétrocochléaire.

Mécanismes possibles de l'ototoxicité des solvants aromatiques. Les études d'ototoxicité réalisées avec les solvants ont montré que la région cochléaire discriminant les fréquences moyennes était la première endommagée. La tonotopie du traumatisme est donc très différente de celle obtenue avec d'autres agents ototoxiques tels que les aminoglycosides [45, 46] ou les antitumoraux [47] qui endommagent en premier lieu la base de la cochlée, c'est-à-dire les hautes fréquences. Les solvants altèrent le fonctionnement des cellules de l'organe de Corti et en particulier les CCE qui disparaissent progressivement de la 3e vers la 1re rangée [27]. Ce type d'altération est vraisemblablement dû au mode d'atteinte de la cochlée qui s'effectuerait, selon Campo et al. [48], par voie sanguine, à partir de la strie vasculaire, via les cellules du sulcus externe. Compte tenu de la capacité des solvants à modifier la fluidité membranaire [49–51], la contamination des CCE serait susceptible de provoquer une déstructuration des membranes de ces cellules [52]. La motilité des CCE serait alors perturbée et la transduction mécanosensorielle altérée. Par ailleurs, les altérations du ganglion spiral observées lors d'exposition au styrène et au trichloroéthylène suggèrent également l'existence d'une atteinte rétrocochléaire par voie neuronale.

En ce qui concerne les effets des solvants sur le système vestibulaire, les travaux effectués ont montré que le réflexe vestibulo-oculaire était altéré [39, 53, 54]. En fait, selon certains auteurs, ce serait la connexion GABAergique entre le vestibule et le cervelet qui serait affectée [53, 55].

Exposition combinée aux solvants et au bruit

Toluène-bruit. La première étude des effets combinés bruit-solvants chez l'animal a été réalisée par Johnson et al. [56, 57]. Ils ont successivement exposé des rats au bruit et au toluène. Une synergie des effets a alors été mise en évidence. Une interaction synergique a également été observée chez des rats après exposition successive au toluène puis au bruit [58]. Cette interaction a été mise en évidence pour des niveaux d'exposition au toluène assez élevés (1000, 1500 et 2000 ppm). Les pertes auditives n'étaient pas plus importantes à 2000 qu'à 1500 ppm, indiquant un effet-plafond. L'effet synergique est maximal quand le toluène est encore présent dans la cochlée (quand l'exposition au bruit survient 30 jours après l'exposition au toluène). En revanche, dans le cas d'une exposition successive au bruit puis au toluène, on n'observe qu'une simple addition des effets.

L'exposition simultanée bruit-toluène a été réalisée par Lataye et Campo [59] et a confirmé l'existence d'une interaction entre ces deux agents. Après exposition combinée, les pertes auditives et les pertes de cellules ciliées étaient supérieures à la somme des pertes induites par chaque agent seul ce qui suggère l'existence d'une interaction synergique entre le toluène et le bruit. Sur le plan morphologique, les cochlées de ces animaux présentaient à la fois des pertes de CCE, caractéristiques d'une pathologie due au toluène, et des destructions des stéréocils, caractéristiques d'un traumatisme dû au bruit.

Styrène-bruit. L'exposition combinée au styrène et au bruit a été réalisée par Lataye et al. [60] chez le rat et a montré des pertes auditives et cellulaires supérieures à la somme des pertes induites par chaque agent seul. Il s'agissait donc d'une synergie des effets due à la coexistence de pathologies d'origine chimique, due au styrène, et d'origine mécanique, due au bruit.

Trichloroéthylène-bruit. L'exposition combinée au trichloroéthylène et au bruit réalisée chez le rat par Muijsers et al. [61] a montré que l'amplitude des pertes auditives était également supérieure à la somme des pertes induites par chaque agent seul. Malheureusement, aucune analyse morphologique n'a été effectuée.

L'expérimentation animale suggère que les solvants ont des mécanismes ototoxiques divers et qu'il y a un effet synergique de l'exposition combinée au bruit et aux solvants, pour des doses d'exposition relativement importantes [62]. Ceci est suffisamment préoccupant pour que des études épidémiologiques soient menées, notamment en milieu professionnel, où la coexposition est une situation fréquente, même si les doses d'exposition aux solvants sont généralement beaucoup plus faibles.

Les études chez l'homme

Exposition aux solvants seuls

Exposition aiguë

Dans la littérature on ne retrouve que peu d'études sur les effets auditifs de l'exposition aiguë aux solvants seuls. Une seule a mis en évidence une diminution d'amplitude de la deuxième onde des potentiels évoqués auditifs précoces après une exposition à 50 ppm de trichloroéthylène pendant 3.5 h [63].

Les études sur l'exposition aiguë aux solvants se sont essentiellement centrées sur les atteintes cognitives et vestibulaires [64–66] potentiellement à risque d'accidents du travail. En effet, dans une logique de sécurité professionnelle à court terme, il semble légitime de se préoccuper en premier lieu des atteintes psychomotrices, de l'attention ou de l'équilibre, dangereuses dans un contexte de travail sur machine ou sur échafaudage. Ainsi, trois études ont

mis en évidence, en cas d'exposition aiguë aux solvants [64–66], une atteinte de l'équilibre, telle qu'une perturbation du test de Romberg et du test optokinétique, une altération de la dextérité manuelle, une accélération de la vitesse des saccades oculaires, et une perturbation de la suppression des mouvements oculaires sur fauteuil rotatoire.

Exposition chronique

Les publications sur les atteintes auditives dues à l'exposition chronique aux solvants sont plus nombreuses.

Sulfure de carbone. Les PEA de 75 salariés d'une usine fabriquant de la viscose, exposés au sulfure de carbone, ont été comparés à ceux de 40 salariés d'une usine fabriquant du nylon, non exposés. Les exposés ont été répartis en trois groupes selon la durée et l'actualité de l'exposition professionnelle: en cours depuis plus de 240 mois (34 salariés), interrompue et ayant duré plus de 120 mois (16 salariés) et actuelle, entre 24 et 84 mois (25 salariés). Les latences du pic V ainsi que les intervalles entre les pics III-V et I-V étaient significativement plus longs dans le groupe pour lequel la durée d'exposition était la plus longue. L'allongement significatif de la latence entre les pics III-V suggère que l'exposition chronique au sulfure de carbone altère les voies auditives ascendantes du tronc cérébral. La récupération semble possible, les PEA du groupe où l'exposition a été interrompue n'étant pas significativement altérés par rapport à ceux du groupe témoin [67].

Styrène. Une perte d'audition pour des fréquences supérieures à 16 kHz chez 59 travailleurs exposés à des doses de styrène de 14 à 33 ppm depuis 9 ans en moyenne a été retrouvée chez les salariés les plus exposés comparés aux moins exposés [68]. L'exposition chronique à ce solvant peut également induire des atteintes du cervelet et du tronc cérébral: 18 travailleurs de l'industrie du plastique de bateaux de plaisance, exposés à des doses de styrène de 6 à 23 ppm pendant 11 ans en moyenne, ont présenté une augmentation des oscillations posturales en condition yeux ouverts et yeux fermés et des anomalies au test de suppression visuelle sur fauteuil rotatoire. Pour 7 personnes, l'audiométrie vocale avec interruptions périodiques et les potentiels tardifs cognitifs étaient perturbés [69].

Toluène. Des PEA précoces ont été réalisés chez 49 salariés d'une imprimerie, exposés à de faibles doses de toluène pendant une durée moyenne de 20 ans et chez 59 témoins [70]. Le niveau d'exposition au toluène a été évalué dans les deux groupes par la concentration sérique en toluène et par la concentration urinaire en acide hippurique et ortho-crésol. Les auteurs ont observé, chez les exposés, une diminution significative d'amplitude pour toutes les ondes, un retard significatif à l'apparition de P₁ et une augmentation de l'intervalle inter-pics P₃–P₅, suggérant que la réponse du tronc cérébral était affectée en cas d'exposition chronique à de faibles doses de toluène [70].

Abbate et al. [71] ont rapporté des résultats similaires 3 ans plus tôt. Parmi 300 travailleurs de l'imprimerie, exposés à des niveaux moyens de toluène de 97 ppm, pendant 12–14 années, 40 salariés, exempts de toute atteinte auditive, ont été sélectionnés. Un groupe-témoin de 40 salariés a été constitué. Les PEA tardifs étaient altérés chez les salariés exposés.

Les résultats de ces deux études sont à interpréter avec prudence du fait de la sélection des salariés et de l'absence de prise en compte de l'exposition au bruit [70, 71].

Trichloréthylène. Chez 40 travailleurs exposés au trichloréthylène, 26 présentaient des pertes auditives bilatérales, neuro-sensorielles dans les hautes fréquences. L'électronystagmographie mettait en évidence des troubles de l'équilibre [72].

Mélange de solvants. Des tests périphériques et centraux de l'audition ont été réalisés chez des salariés exposés à divers solvants industriels [73]. Les résultats des tests périphériques étaient normaux pour la plupart des salariés. Pour les tests centraux (reconnaissance du discours filtré et réponses cognitives), des anomalies d'importance diverse ont été observées.

Des PEA ont été réalisés chez 40 salariés d'une usine produisant du caoutchouc. Des anomalies de type allongement des latences des pics ou des latences entre les pics ont été observées chez les salariés exposés par rapport aux non-exposés [74].

Les fonctions vestibulaires, oculo-motrices et auditives de 53 travailleurs exposés à des solvants aromatiques ont été explorées. L'exposition professionnelle était interrompue depuis au moins 4 ans et le temps moyen d'exposition était de 15 ans. Des troubles de l'équilibre ont été observés chez 19 personnes ainsi qu'une asymétrie des réactions vestibulaires au test calorique pour 8 d'entre elles. Dix personnes présentaient un nystagmus spontané pathologique et des anomalies au test des saccades ont été mises en évidence chez 25 personnes. La performance au test de suppression visuelle sur fauteuil rotatoire était altérée chez 17 personnes. En ce qui concerne les performances audiolinguistiques, 31 patients ont présenté des scores de discrimination diminués à l'audiométrie vocale avec interruptions périodiques. Audiométrie tonale liminaire, audiométrie vocale, réflexes stapédiens et test de fatigabilité étaient normaux compte tenu de l'âge [75].

Quarante-huit personnes exposées à des solvants contenus dans les peintures pendant 20 ans en moyenne et 40 témoins non exposés ont bénéficié de PEA, électronystagmographie et posturographie. Les exposés présentaient plus souvent des anomalies que les non exposés, ainsi que les personnes consommant de l'alcool par rapport aux personnes n'en consommant pas, mais de façon non significative dans les deux analyses [76].

Une altération des performances aux tests d'audiométrie vocale avec interruptions périodiques et une augmen-

tation de latence de PEA tardifs a été mise en évidence chez 10 travailleurs parmi 16 présentant une encéphalopathie toxique légère induite par un mélange de solvants aromatiques et aliphatiques [77–79].

Les mêmes altérations de performance au test d'audiométrie vocale avec interruptions périodiques ont été observées chez la plupart des patients souffrant d'encéphalopathie toxique [80].

Cette littérature établit, avec des degrés de certitude différents selon les produits, que parmi les quelques solvants explorés, 5 sont sûrement ou probablement ototoxiques. Il s'agit du sulfure de carbone, du toluène, du styrène, du xylène et du trichloréthylène [81].

Le délai de latence minimal pour observer des effets auditifs après exposition aux solvants a été évalué à 2–3 ans, mais il pourrait être écourté en cas de coexposition solvants-bruits [82]. Jacobsen et al. [83] l'ont estimé à 5 ans. Cependant, pour cet aspect également, les données sont insuffisantes et la latence paraît essentiellement déterminée par le produit et les modalités de l'exposition (intensité, existence de pics, exposition continue ou intermittente [82].

Exposition combinée aux solvants et au bruit

Les effets aigus sur le système auditif de la coexposition solvants et bruit n'ont pas fait l'objet, à notre connaissance, de publications. En revanche, on dispose de données, chez l'homme, sur les effets à long terme d'une exposition professionnelle répétée aux solvants et au bruit.

Sulfure de carbone-bruit. Des pertes auditives induites par les solvants sur des fréquences bien supérieures à celles attendues pour cette activité professionnelle ont été observées chez 258 travailleurs d'une industrie textile, exposés au sulfure de carbone et au bruit [84].

Styrène-bruit. Johnson et al. [85] ont étudié la perte auditive de travailleurs exposés au bruit et au styrène. Ils ont réalisé une étude préliminaire auprès de 14 travailleurs exposés et 10 témoins. Malgré la faiblesse des effectifs, des différences entre exposés et nonexposés ont été observées sur les performances du test d'intelligibilité dans le bruit et du PMTF.

L'effet de l'exposition professionnelle à de faibles niveaux de styrène et de bruit a été étudié à grande échelle par la même équipe 2 ans plus tard [86]. Trois groupes d'exposition ont été constitués: coexposition styrène-bruit ($n = 150$), exposition au bruit seul ($n = 75$) et groupe témoin non exposé ($n = 60$). Soixante pour cent environ des salariés des deux premiers groupes étaient exposés au bruit en dessous des limites légales en vigueur en Suède (85 dB) et l'exposition était similaire dans les deux groupes (de 75 à 116 dB). L'exposition au styrène était faible: 3,5 ppm en moyenne. Des pertes auditives, définies par les auteurs comme une diminution du seuil auditif de plus de 25 dB, ont été observées pour des fréquences de plus de

2 kHz chez 47% des exposés au styrène et au bruit et chez 42% des exposés uniquement au bruit. Des seuils d'audition étaient significativement plus élevés à 2, 4 et 6 kHz chez les travailleurs exposés au styrène par rapport aux exposés au bruit seul et aux témoins. L'âge, l'exposition au bruit actuelle et passée et les niveaux de l'acide mandélique urinaire étaient significativement associés à l'existence d'une perte auditive. L'odds ratio estimé pour la perte auditive était 2,4 fois supérieur pour l'augmentation d'une millimole d'acide mandélique par gramme de créatinine [intervalle de confiance à 95% (IC): 1,01–5,88], 1,18 fois supérieur pour l'augmentation de l'exposition sonore actuelle de 1 dB (IC: 1,01–1,38), et 1,19 fois supérieur pour un vieillissement d'une année (IC: 1,11–1,28). Lorsque les auteurs ont défini l'exposition qualitative-ment en retenant comme exposés, les salariés dont la concentration urinaire en acide mandélique en fin de poste était supérieure à 800 mg/g créatinine qui correspond à la valeur limite d'exposition recommandée par l'American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH), l'odds ratio de l'analyse de l'effet de l'exposition sur la perte auditive était de 12. L'interaction entre le bruit et le styrène n'était pas significative, suggérant un effet au plus additif de ces deux facteurs.

En Pologne, les résultats d'une étude réalisée selon un protocole similaire à celui de l'étude ci-dessus, confirment les résultats précédents [87]. Un groupe de salariés exposés au styrène et au bruit ($n = 171$, dose moyenne d'exposition au styrène sur 8 h de 11 à 38 ppm, niveau sonore de 78 à 86 dB) a été comparé à un groupe de salariés exposés au bruit et à d'autres solvants ($n = 216$) ainsi qu'à un groupe témoin non exposé ($n = 159$). Des pertes auditives de 25 dB pour des fréquences de plus de 2 kHz ont été observées chez 70% des exposés au styrène et au bruit et chez 16% des non-exposés. Des seuils d'audition étaient significativement plus élevés à 2, 4 et 6 kHz chez les exposés au styrène par rapport aux exposés au bruit seul et aux témoins. Le risque de présenter une perte auditive était 12 fois supérieur dans le groupe exposé au styrène par rapport au groupe témoin (IC: 5,7–19,2).

Sass-Kortsak et al. [88] ont évalué les effets de l'exposition au styrène et au bruit chez 299 travailleurs dans l'industrie des fibres renforcées. Le niveau sonore d'exposition était de 85 à 90 dB, celui de l'exposition au styrène inférieur à 50 ppm. La perte auditive était mesurée par les seuils d'audition en audiométrie tonale liminaire. Seule l'association entre exposition au bruit et perte auditive a été retrouvée, l'association entre exposition au styrène et déficit auditif étant négative.

Toluène-bruit. La fonction auditive de 188 imprimeurs, exposés au bruit et au toluène, a été examinée, à un an d'intervalle, à l'aide d'une audiométrie tonale liminaire. Au premier examen, aucun effet de l'intensité de l'exposition n'a été observé, alors que la durée d'emploi

était associée à une perte d'audition. Au second examen, ni l'intensité de l'exposition ni la durée d'emploi n'étaient associées à une perte d'audition. En revanche, une perte auditive était significativement associée à une coexposition à ces deux facteurs. Il semble que la durée d'exposition intervienne, dans la perte auditive, plus que le niveau d'exposition, et que l'exposition au toluène soit un facteur aggravant de la perte auditive liée à l'exposition au bruit [89].

Mélanges de solvants-bruit. Jacobsen et al. [83] ont étudié la relation entre l'exposition au bruit et aux solvants et la fréquence des troubles de l'audition autodéclarés par 3284 travailleurs industriels. Le risque relatif de trouble auditif, ajusté sur l'âge, les traumatismes sonores, les infections de l'oreille moyenne et les antécédents familiaux, était de 1,4 (IC: 1,1–1,9) chez les travailleurs exposés aux solvants depuis au moins 5 ans et non exposés professionnellement au bruit. Les travailleurs exposés au bruit depuis 5 ans et plus présentaient un risque relatif de 1,9 (IC: 1,7–2,1). Chez les travailleurs exposés à la fois au bruit et aux solvants, l'effet du bruit était prédominant et aucun effet supplémentaire des solvants n'a été observé. Une audiométrie tonale liminaire a été réalisée sur un sous-échantillon de 51 personnes et le déficit auditif a été confirmé chez 20 des 21 travailleurs déclarant en souffrir. La portée des résultats de cette étude est limitée par l'absence de mesures objectives du déficit auditif sur l'ensemble du groupe d'étude.

Des tests audiologiques ont été effectués chez des salariés exposés au bruit et à un mélange de solvants contenant principalement du styrène et du toluène [90, 91]. En 1999, les salariés dont l'exposition au bruit excédait 85 dB ont été exclus [90]. En 2000, trois groupes d'exposition ont été constitués: un groupe témoin non exposé, un groupe exposé à de faibles doses de styrène (2,9–28,9) et de bruit (69–76 dB) et un groupe exposé à des niveaux sonores de 82 à 86 dB [91]. Aucun effet des solvants n'a été mis en évidence par l'audiométrie tonale liminaire. Les seuils d'audition des hautes fréquences étaient augmentés chez les travailleurs exposés depuis 5 ans ou plus et cet effet était associé aux concentrations de styrène dans l'air et de l'acide mandélique dans les urines.

Niklasson et al. [92] se sont intéressés aux perturbations otoneurologiques et audiologiques chez des patients admis dans un service de pathologie professionnelle pour suspicion d'encéphalopathie chronique toxique aux solvants. Soixante hommes ont bénéficié de deux batteries, vestibulaire et audiolgogique. Dix-huit travailleurs non exposés, ni aux solvants ni au bruit, ont également subi les tests audiologiques. La capacité de suppression des mouvements visuels sur fauteuil rotatoire des exposés était réduite et les latences des saccades lors de mouvements oculaires volontaires standardisés étaient prolongées. Des anomalies posturographiques ont été notées et portaient

sur l'intégration centrale des stimulations sensorielles et la coordination des mouvements. Les pourcentages de discrimination au test de l'audiométrie vocale avec interruptions périodiques et les latences de PEA tardifs étaient significativement altérés par rapport aux témoins.

La fonction auditive a été surveillée pendant 20 ans chez 319 travailleurs de différents secteurs de l'industrie. Presque un quart des travailleurs du secteur chimie présentait une perte auditive marquée alors que 5–8% seulement des travailleurs des autres secteurs étaient concernés. Les niveaux d'exposition au bruit étaient bien moindres dans le secteur de chimie que dans les autres secteurs, suggérant un rôle non négligeable de l'effet des solvants dans la perte auditive [93].

Morata et al. [94] ont étudié les effets de l'exposition professionnelle aux solvants (mélange de toluène, acétate d'éthyle et éthanol) et au bruit sur l'audition de 124 salariés de l'imprimerie exposés depuis 7 ans en moyenne. Les tests réalisés étaient l'audiométrie tonale liminaire aérienne et osseuse, la tympanométrie, les seuils du réflexe stapédien et l'étude de la fatigabilité de ce réflexe. Quarante-neuf pour cent des imprimeurs présentaient des pertes auditives bilatérales dans les hautes fréquences. L'âge et un marqueur urinaire du toluène (l'acide hippurique) étaient significativement associés aux pertes auditives.

L'étude de référence nous semble être celle de Morata et al. [95] qui ont étudié les effets de la coexposition professionnelle aux solvants et au bruit sur les performances auditives de 190 imprimeurs et peintres. Quatre groupes ont été constitués: 50 non-exposés, 50 exposés au bruit, 51 exposés au bruit et au toluène et 39 exposés à un mélange de solvants. Les quatre groupes étaient comparables quant à l'âge, la carrière professionnelle, l'exposition antérieure au bruit et aux produits chimiques et la consommation d'alcool, de tabac. Une audiométrie tonale liminaire, une tympanométrie, les seuils du réflexe stapédien et l'étude de la fatigabilité de ce réflexe ont été réalisés chez tous les salariés. Les dysfonctionnements auditifs non imputables à l'effet des solvants (comme l'atteinte de la transmission et les pertes unilatérales), ont été classés, pour l'analyse statistique, dans la catégorie «absence de troubles de l'audition». La fréquence des pertes auditives bilatérales dans les hautes fréquences (3–8 kHz) à l'audiométrie tonale liminaire était de 53% chez les exposés au bruit et au toluène, 26% chez les exposés au bruit, 18% chez les exposés à un mélange de solvants et 8% chez les non-exposés. Le risque relatif d'altération de la fonction auditive est, par rapport aux non-exposés, 11 fois supérieur chez les exposés au bruit et au toluène, 5 fois supérieur chez les exposés au mélange de solvants et 4 fois supérieur chez les exposés au bruit. Les salariés exposés au bruit présentaient, de façon significative, un phénomène de recrutement plus fréquent que les salariés des 3 autres groupes, évoquant l'origine cochléaire de la perte auditi-

ve. Les exposés au bruit et au toluène avaient un réflexe stapédien plus fréquemment fatigable suggérant une atteinte du tronc cérébral. Ces résultats mettent en évidence que le bruit seul serait responsable d'atteintes cochléaires alors qu'une coexposition bruit et toluène serait responsable d'atteintes du tronc cérébral.

Conclusion

Les études épidémiologiques qui étudient l'effet combiné du bruit et des solvants se heurtent à des problèmes méthodologiques particuliers [82]. En effet, ces études doivent s'attacher à constituer des groupes dont l'exposition aux différents facteurs d'intérêt est comparable et si possible à quantifier ces expositions [62]. Elles nécessitent, en outre, que chaque groupe d'exposition ait des effectifs importants et équivalents. Elles doivent, comme toutes les autres études, prendre en compte les facteurs potentiels de confusion qui sont ici très nombreux [82]. Ces contraintes ont été, dans les études présentées précédemment, peu souvent prises en compte [94].

Par ailleurs, ces études n'ont pas souvent recouru à des batteries audiologiques complètes. Or la mise en évidence d'un risque ototoxique dépend très fortement du choix

des tests auditifs. Le site des lésions dues à l'exposition aux solvants étant multiple, l'audiométrie tonale liminaire et l'utilisation des seuils moyens d'audition peuvent conduire à une sous-estimation de l'atteinte. Un compromis doit être trouvé entre une batterie idéale complète et la simple audiométrie tonale liminaire, l'exploration des voies centrales de l'audition apparaissant, de toutes les façons, incontournable [81, 82].

Néanmoins, malgré ces insuffisances, la littérature existante suggère que, dans un processus évolutif neurotoxique, l'atteinte neurosensorielle semble précoce. L'expérimentation animale a permis de cerner les mécanismes physiopathologiques à l'œuvre. La potentialisation bruit-solvants apparaît dans les études expérimentales animales récentes et se retrouve, chez l'homme, comme un nouveau risque professionnel. Dans ces conditions, il semble légitime de poser la question de la pertinence des valeurs réglementaires d'exposition au bruit dès lors qu'il est associé à une exposition aux solvants [81, 96]. Mais la première étape, pour développer un tel champ de recherche, est de disposer d'outils d'exploration audiolinguistique utilisables en recherche et standardisés (pour permettre les comparaisons entre études) malgré les barrières linguistiques. Ce développement fera l'objet d'une prochaine publication.

Bibliographie

- 1 Direction de l'animation de la recherche, des études et des statistiques: Enquête SUMER 1994. Résultats par nuisance. Paris, DARES, 1999.
- 2 Delpéch MA: Industrie du caoutchouc soufflé. Recherches sur l'intoxication spéciale que détermine le sulfure de carbone. *Ann Hyg Publique* 1863;14:165-177.
- 3 Hanninen H: Psychological picture of manifest and latent carbon disulphide poisoning. *Br J Ind Med* 1971;28:374-381.
- 4 Arlien-Soborg P: Styrene; dans Arlien-Soborg P (éd): *Solvent Neurotoxicity*. Boca Raton. CRC Press, 1992, pp 129-153.
- 5 Johnson BL: Prevention of Neurotoxic Illness in Working Populations. Chichester, Wiley, 1987, pp 140-147.
- 6 Cassitto MG: Organic solvents and the nervous system; dans de Wollfe FA (éd): *Handbook of Clinical Neurology*, I. Intoxication of the Nervous System. Amsterdam, Elsevier Science, 1994, vol 20, pp 39-61.
- 7 Abadia G, Delemotte B, Delepine A, Guez M, Guillemey N, Leprince A: Les maladies professionnelles. Guide d'accès aux tableaux du régime général et du régime agricole. Paris, MSA, INRS, 1999 (mise à jour 1er novembre 1999).
- 8 Institut National de Recherche et de Sécurité: Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France. *Cah Notes Docum Hyg Secur Trav* 1999;174:59-77.
- 9 Campo P, Lataye R, Cossec B, Placidi V: Toluene-induced hearing loss: A mid-frequency location of the cochlear lesions. *Neurotoxicol Teratol* 1997;19:129-140.
- 10 Pryor GT, Dickinson J, Howd RA, Rebert CS: Transient cognitive deficits and high-frequency hearing loss in weanling rats exposed to toluene. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1983;5:53-57.
- 11 Pryor GT, Dickinson J, Feeney EM, Rebert CS: Hearing loss in rats first exposed to toluene as weanlings or as young adults. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1984;6:111-119.
- 12 Pryor GT, Rebert CS, Dickinson J, Feeney EM: Factors affecting toluene-induced ototoxicity in rats. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1984;6:223-238.
- 13 Pryor GT, Rebert CS, Kassay K, Kuiper H, Gordon R: The hearing loss associated with exposure to toluene is not caused by a metabolite. *Brain Res Bull* 1991;27:109-113.
- 14 Rebert CS, Sorensen 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.
- 15 Sullivan MJ, Rarey KE, Conolly RB: Ototoxicity of toluene in rats. *Neurotoxicol Teratol* 1989;10:525-530.
- 16 Mattsson JL, Gorzinski SJ, Albee RR, Zimmer MA: Evoked potential changes from 13 weeks of simulated toluene abuse in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1990;36:683-689.
- 17 Johnson AC: Auditory sensitivity in rats exposed to toluene and/or acetyl salicylic acid. *Neuroreport* 1992;3:1141-1144.
- 18 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* 1994;74:124-129.
- 19 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* 1994;74:116-123.
- 20 Crofton KM, Lassiter TL, Rebert CS: Solvent-induced ototoxicity in rats: An atypical selective midfrequency hearing deficit. *Hear Res* 1994;80:25-30.
- 21 Lataye R, Campo P, Loquet G: Toluene ototoxicity in rats: Assessment of the frequency of hearing deficit by electrocochleography. *Neurotoxicol Teratol* 1999;21:267-276.
- 22 Johnson AC, Canlon B: Progressive hair cell loss induced by toluene exposure. *Hear Res* 1994;75:201-208.
- 23 Robertson D, Johnstone BM: Acoustic trauma in the guinea pig cochlea: Early changes in ultrastructure and neural threshold. *Hear Res* 1980;3:167-179.

- 24 Aran JM, Erre JP, Guilhaume A, Arousseau C: The comparative ototoxicities of gentamicin, tobramycin and dibekacin in the guinea pig. A functional and morphological cochlear and vestibular study. *Acta Otolaryngol Suppl* 1982;390.
- 25 McWilliams ML, Chen GD, Fechter LD: Low-level toluene disrupts auditory function in guinea pigs. *Toxicol Appl Pharmacol* 2000;1: 18-29.
- 26 Pryor GT, Rebert CS, Howd RA: Hearing loss in rats caused by inhalation of mixed xylenes and styrene. *J Appl Toxicol* 1987;7:55-61.
- 27 Loquet G, Campo P, Lataye R: Comparison of toluene-induced and styrene-induced hearing losses. *Neurotoxicol Teratol* 1999;21:689-697.
- 28 Yano BL, Dittener DA, Albee RR, Mattsson JL: Abnormal auditory brainstem responses and cochlear pathology in rats induced by an exaggerated styrene exposure regimen. *Toxicol Pathol* 1992;20:1-6.
- 29 Lataye R, Campo P, Barthélémy C, Loquet G: Cochlear pathology induced by styrene. *Neurotoxicol Teratol* 2001;23:71-79.
- 30 Larsby BM, Tham R, Odkvist LM, Hydén D, Bunnfors I, Aschan G: Exposure of rabbits to styrene. *Scand J Work Environ Health* 1978;4: 60-65.
- 31 Tham R, Larsby B, Eriksson B, Bunnfors I, Odkvist LM, Liedgren C: Electronystagmographic findings in rats exposed to styrene or toluene. *Acta Otolaryngol* 1982;93:107-112.
- 32 Tham R, Bunnfors I, Eriksson B, Larsby B, Liedgren S, Odkvist LM: Vestibulo-ocular disturbances in rats exposed to organic solvents. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1984;54: 58-63.
- 33 Rebert CS, Day VL, Matteucci MJ, Pryor GT: Sensory-evoked potentials in rats chronically exposed to trichloroethylene: Predominant auditory dysfunction. *Neurotoxicol Teratol* 1991; 13:83-90.
- 34 Crofton KM, Zhao X: Mid-frequency hearing loss in rats following exposure to trichloroethylene: Evidence from reflex modification audiometry. *Neurotoxicol Teratol* 1993;15:413-423.
- 35 Crofton KM, Zhao X: The ototoxicity of trichloroethylene: Extrapolation and relevance of high-concentration, short-duration animal exposure data. *Fund Appl Toxicol* 1997;38:101-106.
- 36 Jaspers RMA, Muijsers H, Lammers JHCM, Kulig GM: Mid-frequency hearing loss and reduction of acoustic startle responding in rats following trichloroethylene exposure. *Neurotoxicol Teratol* 1993;15:407-412.
- 37 Fechter LD, Liu Y, Herr DW, Crofton KM: Trichloroethylene ototoxicity: Evidence for a cochlear origin. *Toxicol Sci* 1998;42:28-35.
- 38 Tham R, Larsby B, Odkvist LM, Norlander B, Hydén D, Aschan G, Bertler A: The influence of trichloroethylene and related drugs on the vestibular system. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1979;44:336-342.
- 39 Niklasson M, Tham R, Larsby B, Eriksson B: Effects of toluene, styrene, trichloroethylene, and trichloroethane on the vestibulo- and opto-ocular motor system in rats. *Neurotoxicol Teratol* 1993;15:327-334.
- 40 Rebert CS, Schwartz RW, Svendsgaard DJ, Pryor GT, Boyes WK: Combined effects of paired solvents on the rats auditory system. *Toxicology* 1995;105:345-354.
- 41 Cappaert NLM, Klis SFL, Muijsers H, de Groot JCMJ, Kulig BM, Smoorenburg GF: The ototoxic effects of ethyl benzene in rats. *Hear Res* 1999;137:91-102.
- 42 Rebert CS, Becker E: Effects of inhaled carbon disulfide on sensory-evoked potentials of Long-Evans rats. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1986; 80:533-541.
- 43 Rebert CS, Sorensen SS, Pryor GT: Effects of intraperitoneal carbon disulfide on sensory evoked potentials of Fischer-344 rats. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1986;8:543-549.
- 44 Pryor GT, Rebert CS: Interactive effects of toluene and hexane on behaviour and neurophysiologic responses in Fischer-344 rats. *Neurotoxicology* 2000;13:225-234.
- 45 Aran JM: Current perspectives on inner ear toxicity. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 112:133-144.
- 46 Forge A, Schacht J: Aminoglycoside antibiotics. *Audiol Neurotol* 2000;5:3-22.
- 47 Laurell G, Engström B: The combined effect of cisplatin and furosemide on hearing function in guinea pigs. *Hear Res* 1989;38:19-26.
- 48 Campo P, Loquet G, Blachère V, Roure M: Toluene and styrene intoxication route in the rat cochlea. *Neurotoxicol Teratol* 1999;21: 427-434.
- 49 Naskali L, Engelke M, Tähti H, Diehl H: The effects of selected organic solvents on rat synaptosomal membrane fluidity and integral enzyme activities. *Neurosci Res* 1993;13:27-35.
- 50 Sikkema J, De Bont JAM, Poolman B: Interactions of cyclic hydrocarbons with biological membranes. *J Biol Chem* 1994;269:8022-8028.
- 51 Engelke M, Tähti H, Vaalavirta L: Perturbation of artificial and biological membranes by organic compounds of aliphatic, alicyclic and aromatic structure. *Toxicol in Vitro* 1996;10: 111-115.
- 52 Campo P, Lataye R, Loquet G, Bonnet P: Styrene-induced hearing loss: a membrane insult. *Hear Res* 2001;154:170-180.
- 53 Tham R, Larsby B, Eriksson B, Niklasson M: The effect of toluene on the vestibulo- and opto-ocular motor system in rats, pretreated with GABAergic drugs. *Neurotoxicol Teratol* 1990; 12:307-311.
- 54 Magnusson AK, Sulaiman MR, Dutia MB, Tham R: Effects of toluene on tonic firing and membrane properties of rat medial vestibular nucleus neurons in vitro. *Br Res* 1998;779: 334-337.
- 55 Odkvist LM, Larsby B, Tham R, Aschan G: On the mechanism of vestibular disturbances caused by industrial solvents. *Adv Otorhinolaryngol* 1979;25:167-172.
- 56 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.
- 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.
- 58 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;9:33-44.
- 59 Lataye R, Campo P: Combined effects of a simultaneous exposure to noise and toluene on hearing function. *Neurotoxicol Teratol* 1997; 19:373-382.
- 60 Lataye R, Campo P, Loquet G: Combined effects of noise and styrene exposure on hearing function in the rat. *Hear Res* 2000;139:89-96.
- 61 Muijsers H, Lammers JHCM, Kulig BM: Effects of exposure to trichloroethylene and noise on hearing in rats. *Noise Health* 2000;6:57-66.
- 62 Cary C, Clarke S, Delic J: Effects of combined exposure to noise and toxic substances. Critical review of the literature. *Br Occup Hyg Soc* 1997;41:455-465.
- 63 Winneke G: Acute behavioural effects of exposure to some organic solvents-psychophysiological aspects. *Acta Neurol Scand Suppl* 1982;92: 117-129.
- 64 Odkvist LM, Astrand I, Larsby B, Käll C: Gerstyrene störningar i människans balansapparat? Arbete och Hälsa 1980;2.
- 65 Stewart RD, Dodd HC, Baretta ED, Schaffer AW: Human exposure to styrene vapor. *Arch Environ Health* 1968;16:656-662.
- 66 Odkvist LM, Larsby B, Tham R, Ahlfeldt H, Andersson B, Eriksson B, Liedgren SRC: Vestibulo-oculomotor disturbances in human exposed to styrene. *Acta Otolaryngol* 1982;94: 487-493.
- 67 Hirata M, Ogawa Y, Okayama A, Goto S: A cross-sectional study on the brainstem auditory evoked potential among workers exposed to carbon disulfide. *Int Arch Occup Environ Health* 1992;64:321-324.
- 68 Muijsers H, Hoogendijk EMG, Hooisma J: The effects of occupational exposure to styrene on high-frequency hearing thresholds. *Toxicology* 1988;49:331-340.
- 69 Möller C, Odkvist LM, Larsby B, Tham R, Ledin T, Bergholtz L: Otoneurological findings in workers exposed to styrene. *Scand J Work Environ Health* 1990;16:189-194.
- 70 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.
- 71 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.
- 72 Szulc-Kuberska J, Tronczynska J, Latkowski B: Otoneurological investigations of chronic trichloroethylene poisoning. *Minerva Otorinolaryngol* 1976;26:108-112.
- 73 Laukka E, Hansen PW: An audiometric test battery for the evaluation of occupational exposure to industrial solvents. *Acta Otolaryngol* 1995;115:162-164.
- 74 Kumar V, Tandon OP: Neurotoxic effects of rubber factory environment. An auditory evoked potential study. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1997;37:469-473.
- 75 Pollastrini L, Abramo A, Cristalli G, Baretta F, Greco A: Early signs of occupational ototoxicity caused by inhalation of benzene derivative industrial solvents. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 1994;14:503-512.
- 76 Antti-Poika M, Ojala M, Matikainen E, Vaheri E, Juntunen J: Occupational exposure to solvents and cerebellar, brainstem and vestibular functions. *Int Arch Occup Environ Health* 1989;61:397-401.

- 77 Odkvist LM, Arlinger SD, Edling C, Larsby B, Bergholtz LM: Audiological and vestibulooculomotor findings in workers exposed to solvents and jet fuel. *Scand Audiol* 1987;16:75–81.
- 78 Odkvist LM, Bergholtz LM, Larsby B, Tham R, Eriksson B, Edling C: Solvent-induced central nervous system disturbances appearing in hearing and vestibulo-oculomotor tests. *Clin Eco* 1985;3:149–153.
- 79 Odkvist LM, Möller C, Thuomas KA: Otoneurologic disturbances caused by solvent pollution. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;106:687–692.
- 80 Bergholtz LM, Odkvist LM: Audiological findings in solvent exposed workers. *Acta Otolaryngol* 1984;109.
- 81 Morata TC, Dunn DE: Occupational exposure to noise and ototoxic organic solvents. *Arch Environ Health* 1994;49:359–365.
- 82 Morata TC, Lemasters GK: Epidemiologic considerations in the evaluation of occupational hearing loss. *Occup Med* 1995;10:641–656.
- 83 Jacobsen P, Hein H, Suadicani P, Parving A, Gyntelbeg F: Mixed solvent exposure and hearing impairment: An epidemiological study of 3284 men. The Copenhagen male study. *Occup Med (Lond)* 1993;43:180–184.
- 84 Morata TC: Study of the effects of simultaneous exposure to noise and carbon disulfide on worker's hearing. *Scand Audiol* 1989;18:53–58.
- 85 Johnson AC, Morata TC, Andersson B, Nylén P, Hagerman B, Lindh T, Svensson EB: Hearing loss after exposure to styrene and noise: A pilot study. *Biological effects of noise*; in Prasher D, Luxon L (éds): 1998, vol 1, pp 280–294.
- 86 Johnson AC, Morata T, Nylén P, Svensson E: Hearing loss in workers exposed to styrene and/or noise: Description of audiologic test battery and preliminary results. Abstracts of the 23th Midwinter Research Meeting of the Association for Research in Otolaryngology, St Petersburg Beach, Fla., février 2000.
- 87 Skiwinska-Kowalska M, Zamyslowska-Szmytko E, Kotylo P, Wesolowski W, Dudarewicz A, Fiszer M, Pawlaczyk-Luszczynska M, Polanski P, Bilski B: Effects of occupational exposure to noise and organic solvents on hearing. Abstracts PAN 99 Conference. Ototoxicity, noise, chemicals and hearing loss, Zakopane, mars 1999.
- 88 Sass-Kortsak AM, Korey PN, Robertson JM: An investigation of the association between exposure to styrene and hearing loss. *Ann Epidemiol* 1995;5:15–24.
- 89 Demes P, Willer H, Zupanic M, van Thriel C, Golka K, Seeber A: Untersuchung des Hörvermögens an 332 Beschäftigten von Druckereien. Poster présenté à la 38e Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltsmedizin, Wiesbaden 1998.
- 90 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.
- 91 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.
- 92 Niklasson M, Arlinger S, Ledin T, Möller C, Odkvist L, Flodin U, Tham R: Audiological disturbances caused by long-term exposure to industrial solvents. Relation to the diagnosis of toxic encephalopathy. *Scand Audiol* 1998;27:131–136.
- 93 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.
- 94 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. *Scand J Work Environ Health* 1997;23:289–298.
- 95 Morata TC, Dunn DE, Kretschmer LK, Lemasters GK, Keith RW: Occupational exposure to organic solvents and noise on hearing. *Scand J Work Environ Health* 1993;19:245–254.
- 96 Morata TC: Assessing occupational hearing loss: Beyond noise exposures. *Scand Audiol* 1998;27:111–116.