

# Dossier

## LES MULTIEXPOSITIONS : POUR L'ADOPTION DES APPROCHES PRÉVENTIVES APPROPRIÉES

Les travailleurs sont continuellement exposés à une grande variété de substances chimiques, des agents biologiques, agents physiques, et/ou autres risques rencontrés dans et en dehors du lieu de travail. Chacun de ces facteurs a le potentiel de causer un effet physiologique. En cas d'exposition à plus d'un facteur de risque professionnel, on parle de co-exposition ou multiexposition. Les multiexpositions couvrent ainsi plusieurs modes d'exposition : (i) exposition à plusieurs agents chimiques, (ii) exposition à un facteur physique (bruit, vibration, rayonnement...) associé à une ou plusieurs substances et (iii) exposition à un facteur physique ou chimique lors d'une activité physique éprouvante. Elles peuvent entraîner des effets aigus ou chroniques, ou une combinaison des effets aigus et chroniques, avec ou sans temps de latence. Les effets produits peuvent être additifs, synergiques ou antagonistes et consister en une exagération des effets attendus ou apparition d'effets inattendus néfastes sur la santé.

Le domaine d'évaluation de ces situations de multiexposition caractérise par le manque de connaissances qui découle de la nature complexe des risques impliqués et leurs conséquences biologiques. En cas de multiexposition chimique, les mélanges non seulement interagissent au sein de l'organisme humain, ils peuvent aussi subir des transformations chimiques dans l'environnement. Des exemples de cette transformation sont la

---

- M. Chatti, F. Ben Salah - *ISST*

- M. Maoua, Housseem Rhif, Aïcha Brahem, N. Mrizek  
*Service de Médecine du Travail - Hôpital Farhat Hached - Sousse*

---

transformation de certains hydrocarbures chlorés en phosgène toxique en présence de lumière ultraviolette ou l'amélioration du transport des radionucléides dans les poumons en présence de la poussière.

Ainsi, ces situations d'exposition amène à se poser plusieurs questions : Quelle est l'attention accordée par les préventions à ces risques connus pour la santé et quelle est leur perception des expositions mixtes en milieu de travail ? Comment estimer l'exposition combinée des salariés à ces différents risques ? Comment mieux évaluer leurs effets combinés sur la santé ? Quelle approche préventive doit-on mettre en œuvre dans de telles situations ?

Des réponses concrètes à ces questions majeures de santé au travail commencent à être apportées par la recherche en la matière qui ne cessent de se développer. Les connaissances acquises déjà mettent l'accent sur la nécessité de la vigilance et l'intérêt de développer les approches et les outils de prévention. On se propose dans ce dossier d'apporter un éclairage sur les acquisitions scientifiques relatives aux effets et aux outils de surveillance et de gestion des risques industriels en cas de multiexpositions.

### **L'environnement professionnel est une source de multiexposition**

Le milieu du travail est une source multifactorielle d'expositions où des nuisances d'origine industrielle,

chimique ou toxique qui interagissent pour produire des effets néfastes sur la santé. A titre d'illustration, on peut citer les quatre exemples suivants :

### **Ex 1 : La multiexposition dans l'industrie**

Il est assez rare que les travailleurs soient exposés à un seul contaminant chimique durant leur journée de travail. Selon l'enquête sumer 2010 (France), 14% des salariés du secteur privé ont été exposés à au moins trois produits chimiques lors de la dernière semaine travaillée précédant leur participation à l'étude et les ouvriers étaient plus concernés par les multiexpositions (32% des ouvriers qualifiés et 23% des ouvriers non qualifiés). A titre d'illustration, dans une entreprise qui produit, transforme et distribue des matériaux pour pôles d'activités : Matériaux Innovants (Matériaux Haute Performance et Vitrage), Produits pour la Construction, Distribution Bâtiment et Conditionnement, le recensement des produits chimiques a permis de répertorier 282 substances toxiques dont 16 cancérogènes, 10 reprotoxiques, 1 cancérogène et reprotoxique. Sur la base de critères précis, la toxicité des autres substances a été considérée comme forte (n = 49), moyenne (n = 110) ou faible (n = 96). Ces substances toxiques ont été reportées par tous les départements, mais la grande majorité par la production. Concernant les multi-expositions, on a dénombré jusqu'à 14 substances toxiques différentes pour certains postes de travail. La silice cristalline et le formaldéhyde étaient ubiquitaires.

### **Ex 2 : La co-exposition aux risques physiques et chimiques**



*L'activité de soudage est l'exemple type d'une multiexposition*

Le soudage est une opération d'assemblage de pièces le plus souvent métalliques par fusion de leurs bords et de celle d'un éventuel métal d'apport dans le joint. La fusion est obtenue par chauffage à très haute température soit au chalumeau (soudage autogène avec utilisation de la flamme d'un mélange d'oxygène et d'acétylène), soit par un arc électrique. Elle est l'exemple type d'une multiexposition, et peut être à l'origine de plusieurs risques physiques et chimiques. Parmi les risques physiques, on peut citer les rayonnements ultraviolets, infrarouges et visibles (lumière bleue), le bruit, la manutention de charges, les postures contraignantes, l'exposition à la chaleur, les risques électriques liés aux pièces nues sous tension et les risques d'explosion avec les gaz. Les risques chimiques sont résumés dans les poussières cancérogènes contenant du chrome VI, du nickel, du béryllium, du thorium et les fumées de soudure incommodes, irritantes ou toxiques, contenant des gaz produits par combustion ou par action sur l'air ambiant (CO, NO, NO<sub>2</sub>) et des flux de brasage (fluor, baryum,...) [6,7].

### **Ex 3 : La multiexposition aux agents ototoxiques**

Plusieurs métiers peuvent être à l'origine d'une co-exposition bruit et solvants ototoxiques tels que la métallurgie, la construction, l'industrie du bois, les manufactures de porcelaine et de céramique.

Les solvants aromatiques comptent parmi les produits chimiques les plus utilisés dans ce type d'industrie. Que ce soit le toluène, qui entre dans la composition de peintures, vernis, encres et agents dégraissants, le styrène, limité essentiellement au processus de fabrication des résines renforcées à la fibre de verre, ou le xylène et l'éthylbenzène.

Toutes les substances inscrites au tableau n° 1, à savoir le toluène, le styrène, le plomb, le trichloréthylène, le mercure, le monoxyde de carbone et le sulfure de carbone, méritent une attention particulière en ce qui concerne leurs propriétés ototoxiques au moment de décider des mesures appropriées de gestion des risques en milieu de travail [11].

Table 1 : Classification des substances toxiques (source l'IRSST)

SUBSTANCE	IRSST (2009)	EU-OSHA (2009)	NEG (2010)
Toluene	ototoxique	confirmed	Category 1
Styrene	ototoxique	confirmed	Category 1
Trichloroethylene	ototoxique	confirmed	Category 3
Mercury	non-conclusive	confirmed	Category 1
Lead	ototoxique	confirmed	Category 1
Carbon disulfide	possibly ototoxic	confirmed	Category 1
Carbon Monoxide	non-conclusive	confirmed	Category 1

#### Ex 4 : La multiexposition du manutentionnaire :

Presque toutes les entreprises sont concernées par la manutention manuelle : BTP, métallurgie, alimentation.... Les principaux risques rencontrés dans ce type de profession sont les facteurs biomécaniques, organisationnels et psychosociaux engendrant une hypersollicitation tendineuse ou nerveuse liée à la charge musculo-squelettique requise par la tâche et induite par la pression temporelle, l'intensification du travail, la diminution du temps de récupération et la diminution des coopérations.

L'intrication de ces nombreux facteurs physiques et psychosociaux sont incriminés dans la genèse des TMS.

#### Ex 5 : L'exposition aux mélanges chimiques des ouvriers agricoles (les pesticides)

L'agriculteur est exposé dans le cadre de sa profession à un mélange de produits phytosanitaires couramment utilisés au traitement et à la conservation des semences, arbres, fleurs, fruits, céréales, contre les atteintes des rongeurs, insectes, champignons, bactéries, virus, afin d'améliorer la production et la qualité de la récolte. Il peut s'agir : d'antiseptiques, d'anticryptogamiques, d'herbicides, de rongicides, d'insecticides, de bactéricides, de virucides, d'engrais, de fertilisants et d'adjuvants de ces produits



Les agents phytosanitaires peuvent contenir de très nombreux produits comme principe actif, (mercure, chrome, dérivés nitrés ou chlorés du phénol, dérivés, l'arsenic, bromure de méthyle, organophosphorés et autres anticholinestérasiques...). Outre de nombreux additifs et conservateurs, les risques sont variables et multiples selon les produits et selon les voies de pénétration. Par ailleurs, ces opérations de traitement sont réalisées dans des conditions qui exposent à de nombreux autres risques : charge physique, UV, vibrations, intempéries...

#### Ex 6 : La multiexposition chimique des opérateurs de décapage thermique des façades

Une étude menée par l'institut universitaire de médecine du travail de Lyon sur quatre chantiers différents de BTP et ciblant trois familles chimiques (les composés métalliques, les aldéhydes et les composés volatils organiques) a relevé que les opérateurs de décapage thermique des façades étaient exposés aux :

- **composés métalliques** : les métaux traces toxiques ( cadmium, plomb) et les métaux allergisants (nickel, cobalt, chrome).
- **aldéhydes** : formaldéhyde, acétaldéhydes, glutaraldéhyde
- **composés volatils organiques (COV)** : 16 substances ont été identifiées et classées en 4 groupes selon 3 critères choisis par l'équipe de l'étude qui sont le caractère CMR, la présence sur les 4 sites de l'étude, et le caractère toxique professionnelle.
  - a) Groupe 1 : les hydrocarbures aromatiques (arènes) ayant une toxicité sur le système nerveux central : benzène, toluène, m-xylène, p-xylène, mésitylène, styrène, naphthalène

- b) Groupe 2 : les dérivés chloralcanes ayant une toxicité sur le système nerveux central : chlorométhane, chlorure de méthyle, dichloréthane, trichloroéthane
- c) Groupe 3 : les alcanes toxiques sur le système nerveux périphérique : hexane.
- d) Groupe 4 : COV ayant une toxicité sur le système nerveux central à forte dose : acétone, butanol, dioxane, cyclohexane

### La multi-exposition dans le domaine de la santé publique - Le cas des effets néfastes des mélanges de pesticides -

Les produits phytosanitaires ou phytopharmaceutiques sont des substances actives ou des préparations (contenant une ou plusieurs substances actives) utilisées pour la prévention, le contrôle ou l'élimination d'organismes (plantes, animaux, champignons, bactéries) pouvant nuire au développement des cultures. Le nom générique «pesticides» peut également être associé à des usages non agricoles. Les effets de faibles doses de ces produits posent de nombreux problèmes de santé pour l'ensemble de la population, qu'elle soit exposée professionnellement ou par l'environnement (air, eau, alimentation). Les principaux effets sanitaires identifiés en lien avec les monoexpositions chroniques aux pesticides étaient les cancers, les troubles de la reproduction et les troubles neurologiques. Outre les préoccupations en rapport avec la monoexposition, les études des effets des combinaisons de pesticides confirment l'amplification des effets des mélanges.

En effet, l'étude des effets des mélanges de trois fongicides (pyriméthanil, cyprodinil et fludioxonil) sur des cellules gliales et neuronales, représentatives du système nerveux central humain, révèlent que les cellules gliales entrent en apoptose (suicide cellulaire) et les cellules neuronales sont également affectées en montrant des signaux d'entrée en apoptose (très forte mobilisation des gènes) sous l'effet du mélange, mais pas des fongicides seuls (sauf le cyprodinil). Cette apoptose, mise en évidence à des concentrations proches de celles trouvées dans nos aliments, est liée à d'énormes stress oxydants les obligeant à stimuler considérablement l'expression de peroxydases et surtout d'enzymes de neutralisation des radicaux oxygène.

Les résultats de cette étude sur une combinaison de trois résidus de pesticide selon une approche classique qu'on peut trouver sur une même grappe de raisin, montrent que l'évaluation du risque ne rend pas compte d'éventuels effets de synergie entre pesticides, ce qui peut conduire à une sous-estimation grave du risque pour l'homme et l'environnement.

(M.D. Coleman & al., «A preliminary investigation into the impact of a pesticide combination on human neuronal and glial cell lines in vitro», PLoS ONE - 2012) -

Source : *Génération futures.*

## Les effets :

### Effets secondaires à l'exposition à des « cocktails » de produits chimiques :

Les interactions que peuvent avoir différentes substances entre elles ou avec d'autres facteurs sont complexes, souvent difficiles à prédire et peuvent influencer les effets sur la santé ainsi que l'interprétation des paramètres de surveillance biotoxicologique. A ce propos, les études expérimentales sur les interactions des produits chimiques étaient d'un grand apport concernant la compréhension des mécanismes d'interaction. Elles ont pu démontrer qu'en cas de multiexposition à des produits chimiques, il y a possibilité d'une :

### Interaction entre le corps et le mélange de nature toxicodynamique ou toxicocinétique :

- Une interaction toxicodynamique caractérise l'influence du mélange sur le corps de l'individu (modification des réactions chimiques présentes de façon normale chez l'individu).
- Une interaction toxicocinétique caractérise l'influence du corps de l'individu sur les substances étrangères présentes dans le mélange.

Dans ce cadre, les effets toxiques associés à l'exposition à plusieurs substances peuvent prendre différentes formes :

- Absence d'interaction entre les substances présentes. L'effet de chaque substance est à être considéré indépendamment l'une de l'autre.
- Forme **additive**, cas où l'intensité de l'effet des deux substances serait équivalente à la somme de l'effet des deux substances prises de façon séparée.
- Forme super-additive (**synergique** ou **potentialisation**). Cette forme est reconnue lorsque l'effet des deux substances combinées est supérieur à celui qui serait issu de l'addition des deux.
- Forme appelée **antagoniste** ou sous-additive. Cette forme se manifeste lorsque l'effet final est inférieur à l'effet qu'aurait été la somme de l'effet des deux substances.

Les effets toxiques associés à l'exposition à plusieurs substances peuvent prendre différentes formes :

Additive :  $1 + 2 = 3$

Synergique :  $1 + 2 = 5$

Potentialisation :  $0 + 3 = 3$

Antagoniste :  $1 + 3 = 2$

Les principales perturbations que le corps peut avoir sur les substances étrangères se situent au niveau des biotransformations et concernent le processus d'Absorption, de Distribution, de Métabolisme et/ou d'Élimination (ADME) ce qui peut engendrer des perturbations enzymatiques qui vont modifier ou non les effets toxiques des substances du mélange. Ces dernières peuvent se traduire par une inhibition (diminution réversible ou irréversible de la vitesse de biotransformation d'une substance) ou par induction (augmentation de la vitesse de biotransformation d'une substance causée par une activité enzymatique accentuée). Plusieurs substances peuvent être à la fois inductrice et inhibitrices, la résultante finale de l'effet doit donc être prise en compte. Ainsi, on peut observer à titre d'illustration au niveau de :

#### L'inhalation

La multi exposition peut accroître l'absorption d'un des agents inhalés. A titre d'exemple, le cyanure d'hydrogène à faible concentration augmente le débit respiratoire et peut ainsi faciliter l'inhalation d'autres aérocontaminants.

#### L'absorption cutanée

Certaines substances peuvent irriter la peau ou entraîner la destruction du film hydrolipidique facilitant ainsi la pénétration d'autres produits. Des études récentes ont montré que l'absorption cutanée de certains pesticides et métaux est amplifiée par la présence simultanée de solvants organiques (triazines en présence de trichloréthylène ; N,N-diéthyl-m-toluamide en présence d'éthanol, ou l'arsenic et le nickel dans les mélanges de solvants organiques).

#### La distribution

Dans certains scénarios d'exposition combinée, un produit chimique peut modifier la solubilité ou les caractéristiques de distribution d'un autre produit chimique. C'est ainsi que les cyanures forment des complexes avec les métaux essentiels et modifient ainsi leur distribution ; ou que les dithiocarbamates forment des complexes lipophiles avec le plomb inorganique facilitant son accumulation dans le système nerveux central.

#### Le métabolisme

Les interactions les plus connues sont celles impliquant les métaux et comportant une alté-

ration enzymatique hépatique résumées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Les altérations enzymatiques hépatiques enregistrées en cas d'exposition métal – substance chimique

Métal	Effet sur la CYP hépatique	Substances pouvant être affectées par cette interaction
Cadmium	Induction des CYP2A6, CYP2C9, CYP2E1	Carbamates médicaments, HC halogénés, COVs, organophosphorés, triazines
Plomb	inhibition des CYP2A6, CYP1A2	Médicaments, COVs, organophosphorés, triazines
Arsenic	Augmentation des CYP1A1	HAP, triazines, COVs
Mélanges métalliques	Altération des CYP1A1/2	HAP, triazines, COVs

Une synthèse des interactions entre les solvants organiques lors du métabolisme est présentée dans la figure 1. Les solvants connectés par une ligne sont les solvants dont des données de la littérature ont prouvé l'existence d'interaction sur des modèles humains ou expérimentaux.

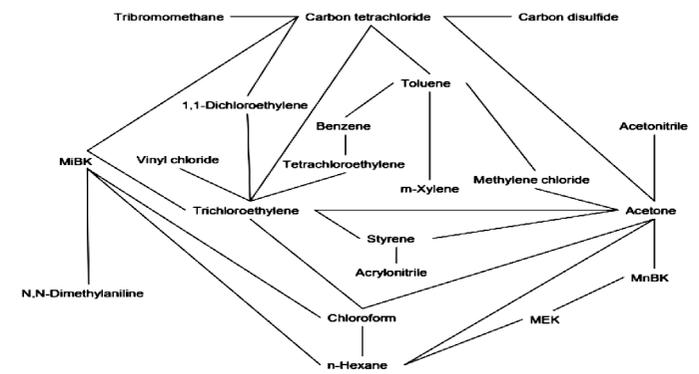


Figure n°1 : Synthèse des solvants organiques ayant des interactions lors du métabolisme

#### L'élimination

Les changements de la clairance physiologique des produits chimiques survenant lors de l'exposition à des mélanges peuvent entraîner soit l'amplification ou la diminution de leur élimination. En conséquence, les variations des taux de filtration glomérulaire, du débit biliaire et de la ventilation alvéolaire peuvent avoir un impact direct sur la quantité excrétée dans les fèces, l'urine et l'air expiré.

La modulation de l'excrétion biliaire est impliquée, à titre d'exemple, dans les interactions lors

de l'exposition simultanée aux sélénium, arsenic et cuivre (augmentation de la concentration tissulaire en cuivre).

*Les interactions entre les produits chimiques survenant lors de l'absorption, la distribution, le métabolisme, ou l'élimination, peuvent entraîner des modifications quantitatives ou qualitatives de la pharmacocinétique au cours des multi-expositions. Ces interactions entraînent généralement des modifications des doses internes souvent responsables d'une amplification des effets pathologiques.*

### Les effets pathologiques des mélanges :

#### Effet multiexplicatif de cancer :

Une expertise pluridisciplinaire sur les mélanges et les trajectoires d'exposition professionnelle aux cancérigènes exploitant à travers des interviews une cohorte de 1017 patients atteints de cancer, pour la majorité broncho-pulmonaires, en Seine-Saint-Denis – France, a permis de noter qu'une majorité de patients (85 %) a connu au moins une période d'exposition professionnelle entre 1930 et 2010 ; La poly-exposition concerne les deux tiers des postes exposants. Quatre cocktails de cancérigènes ont été identifiés : les cocktails bois, métal, peinture et BTP et enfin, différents types de trajectoires d'exposition aux cancérigènes ont également été identifiées selon le genre.

Dans une étude sur les facteurs de risques professionnels et non professionnels du cancer bronchique, une étude incluant 246 cas et 531 témoins, sans différence significative pour les caractéristiques générales entre les deux groupes, à l'exception du tabagisme, a relevé une relation dose-effet significative indépendante avec l'exposition cumulée à l'amiante (OR 1,18 IC 95 % [1,06-1,31]/Ln (années.f/ml + 1)), la silice cristalline (OR 1,07 [1,07 [1,01 -1,14] / Ln (années.u +1), les hydrocarbures aromatiques polycycliques (OR, 1,17 [1,04 – 1,31]/Ln (années.ng/m<sup>3</sup>)), et avec l'exposition aux gaz d'échappement de moteur diesel (OR 1,66 [1,11-2,49]. Les cas sont significativement plus souvent exposés à 3 (29,3 % vs 17,3 %) voire 4 (15,5 vs 5,8 %) de ces 4 cancérigènes que les témoins (p < 0,001). Globalement, la fraction attribuable aux quatre facteurs de risques retrouvés dans cette étude est très élevée (56 % [41 % + 67 %]).

#### Effet potentialisateur de l'hépatotoxicité :

Tel est le cas des solvants cétoniques et des halogénés. Ces derniers halogènes dont le chloroforme (CHCl<sub>3</sub>) sont des hépatotoxiques alors que les solvants cétoniques ne le sont pas. Dans une étude expérimentale, on a relevé que des doses minimales de cinq solvants cétoniques : Acétone, MEK (méthylethylcétone), n-hexane, MBK (méthyl n-butyl cétone) et le 2,5-HD (2,5 hexanedione) potentialisent l'effet du CHCl<sub>3</sub> (chloroforme). Les lésions hépatiques induites par les haloalcanes sont particulièrement sévères dans le cas d'interaction avec le MBK et le 2,5-HD. En cas de co-exposition solvants cétoniques et halogénés autres que le CHCl<sub>3</sub>, l'effet potentialisateur varie selon la puissance hépatotoxique de l'halogéné et la longueur de la chaîne aliphatique des solvants plus la chaîne est longue, plus l'interaction risque de provoquer des effets hépatotoxiques.

Ce constat a été également observé avec des adjuvants utilisés dans la fabrication des matières plastiques qui ont influencé le potentiel hépatotoxique du styrène qui possède un potentiel hépatotoxique peu élevé chez le rat (la capacité métabolique du foie à le détoxifier est élevée en cas de monoexposition). Toutefois, l'analyse de cinq interactions : 1. styrène-acétone ; 2. styrène-acrylonitrile ; 3. styrène-n-butanol ; 4. styrène-méthyle de méthacrylate et 5. styrène-trichloroéthylène a révélé qu'en cas de co-exposition, les adjuvants combinés en ont augmenté la toxicité du styrène et modifié de façon importante le profil d'excrétion urinaire de ses métabolites (ac. mandélique, phénylglyoxylique, hippurique, mercapturique et prémercapturique).

#### Potentialisation ou neutralisation des effets neuro-psychiques :

Les solvants organiques sont des substances hydrocarbonées plus ou moins volatiles, définies par leur capacité de solubiliser les lipides plus que par leurs caractéristiques chimiques qui sont extrêmement diverses. L'affinité des solvants pour le système nerveux central, bien vascularisé et riche en lipides, est connue depuis longtemps.

L'effet neuropsychique des solvants reposerait initialement sur une altération des membranes cel-

lulaires phospholipidiques avec perturbation des flux ioniques transmembranaires. Puis interviendraient des interactions avec les neuromédiateurs, notamment les systèmes dopaminergiques et GABA-ergique. Les effets aigus sont dose dépendants, liés à la concentration cérébrale de la molécule, fonctionnels et réversibles. A long terme, l'exposition répétée à forte dose peut se traduire par une encéphalopathie définitive en rapport avec des lésions anatomiques du système nerveux central.

Lors de mélanges de solvants, leurs effets peuvent se potentialiser ou se neutraliser par l'activation ou l'inhibition d'enzymes. A titre d'exemple l'éthanol en tant que produit d'agrément fréquemment utilisé est d'une importance particulière. Il interagit avec les enzymes microsomaux du cytochrome P450 et renforce ainsi la toxicité d'autres solvants tels que le toluène, l'xylène, le méthyléthylcétone et le trichloréthylène, dont il inhibe l'élimination. A l'inverse, il peut également réduire l'effet toxique d'autres substances par induction enzymatique.

De même, le n-hexane est utilisé comme drogue en raison de son odeur agréable et de son effet euphorisant. Des lésions neurologiques durables induites par les métabolites de l'hexane tels que la 2,5-hexanedione ont été très souvent décrites. Le n-hexane et la méthylbutylcétone ou son métabolite, la 2,5-hexanedione, représentent un risque particulièrement élevé pour le développement d'une polynévrite toxique; l'exposition simultanée à du méthyléthylcétone a un effet potentialisateur.

D'autres solvants sont inhibiteurs enzymatiques ; l'effet antabuse, lors de la prise concomitante d'alcool éthylique et de diméthylformamide, de disulfure de carbone ou du trichloréthylène est dû à une inhibition enzymatique. En effet, en cas de consommation d'alcool, les solvants mentionnés conduisent à une accumulation d'acétaldéhyde mal tolérée.

En cas d'intoxication au méthanol, l'éthanol peut par ailleurs servir d'antidote. L'agent nocif est en l'occurrence le formaldéhyde, métabolite qui provient du méthanol en association avec l'alcool déshydrogénase, l'éthanol est également décomposé par l'alcool déshydrogénase. En cas de concentration suffisante d'éthanol, comme l'alcool déshydrogénase est utilisé en premier lieu pour

l'élimination de l'éthanol et non plus pour celle du méthanol, il ne se produit plus de concentration toxique de formaldéhyde.

### ***Effet perturbateur endocrinien additif voir supra-additif :***

La plupart des études concernant l'effet perturbateur endocrinien des mélanges de produits chimiques se sont focalisés sur trois principaux récepteurs hormonaux : les récepteurs d'oestrogène, de progestérone et d'hormones thyroïdiennes.

#### • **Activation récepteurs d'oestrogènes:**

Charles et al. en 2002 avaient démontré que l'exposition simultanée à des mélanges de benzopyrène, de 1, 2 benzoanthracène, et de chrysène entraînait un effet additif dans les essais expérimentaux. L'exposition à un seul de ces produits entraînait des effets beaucoup plus faibles.

#### • **Effet antagoniste des récepteurs d'androgènes:**

L'exposition à un mélange équimolaire de trois pesticides (deltaméthrin, méthiocarb, prochloraz) entraînait des effets majorés de désactivation des récepteurs androgéniques. La combinaison de ces trois produits avec deux autres pesticides (simazin, tribenuron-méthyl) entraînait une augmentation du poids des glandes adrénorégiques chez des rats castrés. Cet effet n'a pas été constaté lors des expositions séparées à ces agents.

#### • **Suppression de la synthèse in vivo de testostérone :**

Selon l'étude de Howdeshell et al. en 2008, l'exposition des rats femelles enceintes au 18<sup>ème</sup> jour de gestation à des mélanges de cinq phtalates avait pour effet une suppression de la synthèse in vivo de la testostérone chez les fœtus.

Par ailleurs, une large variété de produits chimiques peut entraîner une perturbation des hormones thyroïdiennes. Les plus étudiés sont : les PCDD (polychlorodibenzo-p-dioxine), PCDF (polychlorodibenzofuranes), PCB (polychlorobiphényles). Les études de Crofton et al. En 2005, suggèrent des actions synergiques entre les hydrocarbures halogénés entraînant la réduction des concentrations sanguines en hormones thyroïdiennes.

### **Majoration des effets reprotoxiques :**

Les dangers pour la reproduction sont définis comme étant des agents chimiques, physiques, ou biologiques qui peuvent causer soit une altération de la reproduction soit des effets néfastes sur le développement. Les effets toxiques sur le développement peuvent inclure la mort fœtale, les anomalies structurelles ou les anomalies congénitales, et les anomalies fonctionnelles ou la croissance altérée.

L'exposition périnatale aux mélanges de produits chimiques modifie la différenciation sexuelle et peut nuire au fonctionnement hormonal normal si les produits chimiques agissent comme anti-androgènes, œstrogènes, agonistes des récepteurs des hydrocarbures aromatiques ou des substances toxiques pour les cellules germinales fœtales.

L'activité anti-androgénique a été notée dans un certain nombre de produits chimiques différents : produits pharmaceutiques (hydroxyflutamide), pesticides (procymidone, vinclozoline, o,p'-DDE), fongicides (vinclozoline), et œstrogènes (œstradiol et diéthylstilbestrol). L'exposition périnatale aux anti-androgènes peut entraîner chez les animaux de laboratoire une diminution de la distance ano-génitale, une rétention du mamelon, une hypospadias, un retard de la séparation préputiale, une diminution de poids des glandes sexuelles accessoires, et une inhibition de l'expression du gène endogène.

L'exposition au PCB et au plomb semble également altérer la reproduction.

Certaines études ont montré que l'exposition à un mélange de phtalates chez des rates gestantes perturbe la différenciation sexuelle masculine.

De même, un mélange de trichloréthylène, di-(2-éthylhexyl)-phtalate (DEHP) et heptachlore a un effet synergique sur la prise du poids maternel au cours de la gestation et sur l'hypotrophie fœtale.

L'acide rétinoïque et le cadmium ont un effet tératogène. Ils induisent une augmentation significative de l'incidence et de la gravité des ectrodactylies des membres antérieurs, par rapport aux effets observés avec l'acide rétinoïque ou le cadmium seul.

*Notre capacité à prévenir les maladies résultant de l'exposition à des mélanges chimiques est limitée à la fois par notre capacité d'étudier et de quantifier l'interaction des produits chimiques entre eux et avec les systèmes biologiques, et par notre compréhension incomplète de la complexité de la physiologie humaine [1].*

### **Amplification de l'ototoxicité en cas de co-exposition au bruit et substance chimique ou à des mélanges :**

En 1986, Bergström et Nyström ont publié les résultats d'une étude entamée en 1958 et qui a attiré pour la première fois l'attention vers l'effet néfaste conjoint des solvants et du bruit sur l'acuité auditive. Depuis, la potentialisation de l'effet ototoxique a été décrite lors de l'exposition à plusieurs agents chimiques. L'exemple le plus décrit est celui de la co-exposition à l'éthyl-benzène et les isomères de xylène (Gagnaire et al., 2007).

Le rapport de l'Agence Européenne de la Santé et de la Sécurité au Travail (EU-OSHA) en 2009 avait explicitement impliqué certains secteurs exposant simultanément au bruit et aux agents chimiques et comportant un risque accru de perte auditive à savoir : l'impression, la peinture, la construction navale, la construction, la fabrication de colle, la métallurgie, la fabrication de produits chimiques, l'industrie pétrolière, l'industrie des cuirs, la menuiserie, l'agriculture et l'exploitation minière.

L'amplification de l'ototoxicité a été expliquée par des interactions pharmacocinétiques entre ces substances.

Les solvants rejoignent l'organe de Corti à travers les vaisseaux sanguins où ils empoisonnent les cellules ciliées externes alors que les cellules ciliées internes sont préservées. Les solvants perturbent également le fonctionnement du système nerveux central, en particulier les circuits impliqués dans l'arc du réflexe stapédien.

Un effet similaire est décrit lors de l'exposition à des mélanges de styrène et de trichloréthylène ; lors de l'exposition au cadmium et prise de diurétiques (furosémide) ; ou lors de l'exposition au toluène et consommation d'acide salicylique.

Par un mécanisme différent, l'éthylène est capable, par inhibition compétitive, d'entraîner une augmentation des concentrations du toluène, du xylène ou du styrène augmentant ainsi les probables dommages auditifs.

Le dommage causé par le bruit serait plutôt mécanique et touche principalement les cellules ciliées internes et externes dans la zone de contact (ou de proximité) entre les stéréocils et la membrane tectoriale en causant des dégâts initiaux au sommet de la cellule (stéréocils) avec un impact sur les structures anatomiques (liens croisés) ci-dessus nommées pour régler l'ouverture de voies de transduction, qui permettent l'entrée du calcium et du potassium dans la cellule et entraînent la dépolarisation, responsable d'une interférence sur la localisation des ions sodium-potassium dans les membranes cellulaires. Ce procédé mécanique finit par nuire à la formation du signal et à son seuil. Dans le cas des cellules ciliées externes, la dépréciation de la fonction interfère sur la contraction des cellules de la jonction des stéréocils et sur la capacité de la cochlée à moduler les effets de la stimulation sonore.

De manière expérimentale chez le rat, il a été montré que le styrène agit en synergie avec le bruit. Chez l'homme, les données sont plus rares mais une étude polonaise a montré qu'un groupe exposé au styrène à cinq fois plus de risque de devenir sourd qu'un groupe non exposé, et qu'en cas d'exposition combinée bruit-solvant, ce risque était multiplié par onze.

Outre les solvants, d'autres ototoxiques industriels peuvent amplifier cette ototoxicité, tel le cas du monoxyde de carbone et l'acide cyanhydrique qui comptent parmi les gaz les plus dangereux en milieu professionnel. Il est apparu récemment chez le rat que si ces deux gaz n'engendrent aucune perte auditive par eux-mêmes ; ils peuvent néanmoins potentialiser les effets du bruit. Par ailleurs, il a été montré qu'une exposition sonore non traumatisante peut le devenir lorsque du monoxyde de carbone ou de l'acide cyanhydrique est présent simultanément à l'exposition au bruit [10,11]. Parmi les autres produits chimiques pouvant être rencontrés sur les lieux de travail qui potentialisent l'effet des bruits lésionnels, on cite également les nitriles, et le manganèse.

Les études de Wild et al. en 2005 et de Barone et al. en 1987 indiquent que les fumeurs ont un risque accru de surdité lors de l'exposition au bruit, bien que d'autres études ont noté des résultats non significatifs.

### **Une incidence plus élevée des TMS en cas de co-exposition aux facteurs physiques et risques psychosociaux :**

Les Troubles Musculo-Squelettiques (TMS) sont définis par des lésions inflammatoires et/ou dégénératives des articulations ainsi que des tissus mous péri articulaires résultant de l'action à long terme des contraintes mécaniques souvent modérées soutenues et /ou répétitives. Les TMS sont multifactoriels. Ils résultent par conséquent d'une « multiexposition » à des facteurs biomécaniques, individuels, psychosociaux... Les dernières études ont insisté sur le rôle du stress au travail dans la survenue de ces troubles. Par ailleurs, certaines enquêtes décrivent une incidence plus élevée des TMS lors de l'exposition aux vibrations ou lors de l'exercice professionnel dans une ambiance froide.

Dans la genèse de ces affections, l'hypersollicitation tendineuse liée à la charge, l'amplitude et/ou la fréquence de l'activité physique et nerveuse liée aux facteurs psycho-sociaux jouent un rôle essentiel. Elles entraînent une souffrance tissulaire qui peut dépasser, par manque de temps de récupération et de variations de l'activité gestuelle, les capacités de récupération tissulaire et conduire à des lésions irréversibles sources de douleurs résiduelles et de gêne fonctionnelle.

### **La potentialisation des effets des produits chimiques en cas de co-exposition avec les rayonnements :**

La multiexposition à des agents chimiques et aux rayonnements ultraviolets peut entraîner des effets néfastes dont le plus redoutable est le cancer. C'est ainsi que plusieurs études ont clarifié les effets génotoxiques d'une exposition combinée aux HAP et au rayonnement UV. Il s'agirait d'une action synergique entraînant une oxydation photosensibilisée de l'ADN par les HAP. Par ailleurs, les UV peuvent agir en tant que co-cancérogènes lors de l'exposition à l'arsenic par action synergiques après apparition d'une hyperkératose.

La co-exposition aux UV et aux agents chimiques peut entraîner des intoxications graves telles que lors de la production accidentelle de phosgène. Les UV en présence d'oxygène transforment lentement le chloroforme en phosgène par réaction radicalaire. C'est pourquoi et pour éviter cette photodégradation, le chloroforme devrait être stocké dans des récipients en verre brun. Les composés chlorés utilisés pour retirer la graisse des métaux comme les nettoyeurs de freins de voitures sont transformés en phosgène par l'action des rayons UV produits par les soudures.

Concernant cet effet potentialisateur, on a relevé que l'activité de soudage peut être à l'origine des troubles de reproduction (traduite par une augmentation des délais de procréation parmi les couples dont l'homme est soudeur). L'exposition chronique à un rayonnement thermique a été le premier facteur de risque incriminé. Néanmoins, cette explication n'a pas été suffisante au vu de la diversité des anomalies du spermogramme et de l'anatomie testiculaire décrites dans la littérature. Le bore, le cadmium et l'acide borique, auxquels sont également exposés les soudeurs, peuvent avoir un impact sur la quantité et la qualité du sperme. La reprotoxicité observée dans cette population peut donc résulter de la co-exposition aux rayonnements thermiques et aux substances décrites ci-dessus.

Par ailleurs, il est établi que le rayonnement ionisant est reporté comme la cause la plus anciennement établie de cancer du sein chez l'être humain aussi bien chez la femme que chez l'homme. Des études portant sur des cultures de cellules tumorales in vitro, provenant de cancer du sein de rat et humain indiquent que les oestrogènes pourraient agir en synergie avec le rayonnement pour augmenter la cancérogenèse. Cette situation est particulièrement préoccupante compte tenu de la généralisation de l'exposition aux produits chimiques mimant les oestrogènes dans notre environnement et de la multiplicité des sources de rayonnements ionisants.»

### La potentialisation des effets des agents chimiques par le tabac :

Plusieurs types d'interactions peuvent survenir entre les agents chimiques auxquels sont exposés

les travailleurs et le tabac. Ces interactions peuvent être additives, multiplicatives ou antagonistes.

Les mécanismes d'interactions entre le tabac et les expositions professionnelles sont :

- Les produits toxiques contenus dans le tabac peuvent coexister dans l'environnement professionnel : l'exemple type est celui du monoxyde de carbone ;
- Certains produits chimiques peuvent être transformés en agents plus nocifs sous l'effet du tabac ;
- Le tabac peut entraîner une augmentation de la rétention ou de la délivrance d'un agent chimique ;
- Une BPCO (broncho-pneumopathie chronique obstructive) peut engendrer une rétention pulmonaire des particules respirables sur les lieux du travail.

Les interactions entre tabac et agents chimiques professionnels engendrent particulièrement des :

- **Pathologies pulmonaires malignes :** **Selikoff et col** avaient décrit en 1964 le risque majoré de cancer pulmonaire lors de la co-exposition tabac/amiante. Ce risque est 50 fois plus important que chez un non fumeur/non exposé. Ceci a été aussi décrit pour plusieurs autres agents, à savoir l'arsenic, le cadmium, le chrome, la silice cristalline, le gaz moutarde, le nickel, le radon, les rayonnements ionisants, les huiles minérales et les braies et les graisses
- Plusieurs études avaient montré que l'arrêt du tabac réduisait significativement le risque de cancer pulmonaire chez les travailleurs fortement exposés à l'amiante.
- **Pathologies pulmonaires bénignes :**
  - L'asthme : le tabac peut entraîner une augmentation de la sévérité de la maladie mais l'association causale demeure controversée ou augmenter le risque de sensibilisation à certains agents chimiques professionnels. Ceci a été décrit lors de l'exposition aux

anhydrides d'acides, à la colophane, aux poussières de farine, aux animaux de laboratoire et aux sels de platine.

- La BPCO : parmi les agents chimiques incriminés dans la survenue de BPCO, certains ont été identifiés en tant que amplificateurs de l'effet du tabac ; il s'agit des poussières de charbon, de la silice, des poussières de coton, du cadmium, et des diisocyanates.

- **Pathologies cardiovasculaires** : le tabac est un facteur de risque majeur d'IDM, de pathologies vasculaires périphériques et de décès. Plusieurs facteurs professionnels peuvent majorer ces risques. Il peut s'agir de la co-exposition au **monoxyde de carbone, au sulfure de carbone, au stress professionnel, ou aux dérivés nitrés des phénols**.

Une étude sur la mortalité des travailleurs des tunnels de la ville de New York exposés à 50-400 ppm de CO avait conclu qu'ils avaient une mortalité par cause cardiovasculaire augmentée de 35% par rapport aux témoins. Il s'agissait d'un effet additif entre le CO des cigarettes et celui des gaz d'échappement.

- Cancer de la vessie : le cancer vésical est l'un des cancers professionnels les plus fréquents. La proportion attribuable à l'activité professionnelle dans la survenue de ce cancer est de 21% à 25% pour les hommes, et de 11% pour les femmes aux États-Unis. Les étiologies professionnelles sont multiples : celles dont le tabac majore les effets sont essentiellement les colorants benzoïques, la benzidine, les 2-chloroaniline, le MOCA et le MDA.

### Les nouvelles approches préventives en cas de multiexposition :

Il existe diverses nouvelles approches et de nombreux outils, permettant d'appréhender l'évaluation du risque de multiexposition, d'estimer ses effets potentiels pour les travailleurs ou de le prévenir. Parmi les acquisitions récentes on peut citer à titre indicatif les recommandations relatives à :

### La lecture prudente des fiches toxicologiques qui n'intègrent pas les effets liés à l'interaction entre le principe actif et les additifs :

Les fiches toxicologiques focalisent souvent leurs informations sur les caractéristiques physico-chimiques des principes actifs, leurs effets selon le mode d'exposition (intensité, durée, voie d'absorption) et des conseils pratiques de prévention technique et médicale. L'ensemble de ces données concerne, de manière isolée, la molécule concernée sans prise en considération des adjuvants avec lesquels elle se présente dans le produit final. La toxicité intrinsèque de ces derniers ou celle induite suite à leur interaction avec les différentes composantes du mélange constituant le produit sont considérées par les concepteurs des fiches toxicologiques comme nulles. Cette hypothèse attribuant une toxicité nulle aux additifs, constitue un risque en matière de prévention humaine et environnementale. Tel est le cas des adjuvants des pesticides. En effet, si on se réfère, à titre d'exemple au Glyphosate (commercialisé en Tunisie selon plusieurs noms : Fortin, Kalach 360, Herbolex, Roundup, Buggy, Glyphogan, Glyphotec, Mamba 360 SL, Glifobex) qui est un herbicide systémique, non sélectif et qui est un organophosphoré non inhibiteur des cholinestérases qui est utilisé pour détruire les vivaces à enracinement profond et les herbes annuelles ou bisannuelles dans certaines zones cultivées, mais également pour le désherbage des allées de parcs, jardins publics et trottoirs, on note que selon la fiche toxicologique FT273 de l'INRS (édition 2009), hormis l'irritation oculaire, cutanée et le risque de sensibilisation, la toxicité du glyphosate est faible. Alors que selon Menage R et Séralini G, le Glyphosate peut être à l'origine d'un dommage au niveau des cellules hépatiques, placentaires, embryonnaires et testiculaires. Ces effets ne sont pas liés seulement au glyphosate mais aussi aux adjuvants. Ces derniers sont longtemps considérés comme inertes (3-iodo-2propynyl butyl carbamate, N-Nitrosoglyphosate, 1,4 dioxane, alkylamine polyéthoxylated,...) or des études expérimentales récentes ont montré que le mélange de glyphosate-adjuvants avait une toxicité 1000 fois supérieure à celle du glyphosate seul sur des cellules de mammifères.

### Adoption de méthodes spécifiques pour la surveillance environnementale :

L'évaluation de l'exposition aux mélanges chimiques est généralement compliquée. Elle doit compter sur des simplifications et des hypothèses d'autant plus que la composition est souvent peu connue et les niveaux de composants particuliers peuvent varier avec le temps et les conditions environnementales. Elle repose sur :

- Le regroupement des composés chimiques en se basant sur des similarités structurales.
- Le regroupement en fonction des réponses ou effets biologiques ou toxicologiques.
- L'approche additive des doses ou des concentrations par l'élaboration d'un indice de risque.
- L'approches et actions indépendantes (nature des toxiques, sites d'action...)
- L'évaluation des niveaux supérieurs par modélisation toxicocinétique à base physiologique (modèle PBPK) qui permettent de prédire l'impact potentiel des expositions à des mélanges pour les travailleurs mais restent encore difficiles à appliquer en médecine du travail sur le terrain.

La modélisation pharmaco ou toxicocinétique à base physiologique (modèle PBPK) est basée sur une estimation de la dose interne de chacune des substances d'un mélange. Elle permet de calculer un indice de danger pour un mélange en tenant compte des interactions possibles entre chaque substance au niveau toxicocinétique. Le calcul d'un indice d'exposition  $R_m$  (critère sanitaire) pour un mélange a été élaboré par l'ACGIH (American Conference of Industrial Hygienists). Il correspond à la somme des rapports de la concentration de chaque substance du mélange dans le milieu de travail sur la valeur de la VLEP de chacune de ces substances ( $R_m = C_1/VLE_1 + C_2/VLE_2 + \dots + C_n/VLE_n$ ). Dans le cas où la valeur de  $R_m$  est  $\geq 1$ , le critère sanitaire est dépassé signifiant qu'il existe un risque d'altération pour la santé. Cependant, cette approche n'est valable que dans l'hypothèse d'additivité des effets, c'est-à-dire dans le cas où les effets suspectés sont similaires et affectent les mêmes organes. Une des limites de cette approche est qu'elle ne prend en compte que

l'effet critique qui a été choisi pour le calcul du critère sanitaire d'une substance en particulier et non sur la toxicité potentielle du mélange.

Plus récemment, la modélisation toxicocinétique (modèles PBPK) a été proposée comme une alternative intéressante pour évaluer le risque, à la différence toutefois que l'évaluation est basée sur une estimation de la dose interne de chacune des substances d'un mélange, laquelle est déterminée par le comportement des substances dans l'organisme (ex, absorption, élimination). Des études récentes ont montré qu'il est possible en recourant à cette approche de prédire les changements engendrés à un mélange sur des indicateurs d'exposition interne [ $AUC_{tissu}$  (Aire sous la courbe de la concentration tissulaire versus le temps),  $C_{max}$  (concentration sanguine maximale), métabolites...] ou sur la concentration/qualité de substance toxique dans un tissu cible. Il est alors possible de calculer un indice pour un mélange ( $HI_{mélange}$ ) qui tient compte des interactions possibles au niveau toxicocinétique. Dans ce cas, la valeur de  $HI_{mélange}$  correspond à la somme des rapports  $AUC_{tissu}/AUC_{tissu-VLEP}$  de chaque substance du mélange, où  $AUC_{tissu}$  est l'aire correspondant à sa concentration d'exposition et,  $AUC_{tissu-VLEP} + \dots + AUC_{tissu}/AUC_{tissu-VLEP}$  ( $HI_{mélange} = AUC_{1,tissu}/AUC_{1,tissu-VLEP} + AUC_{2,tissu}/AUC_{2,tissu-VLEP} + \dots + AUC_{n,tissu}/AUC_{n,tissu-VLEP}$ ). Une approche similaire est possible pour les toxiques sans seuil.

Concernant le  $R_m$ , l'IRSST (Institut de Recherche Robert-Sauvé en Santé et en Sécurité du Travail, Québec) a simplifié son calcul à l'aide d'un utilitaire accessible sur internet « miXie », à partir d'une base de données sur la toxicologie de 695 substances et de 32 classes d'effets. Cet outil comporte des fiches informatisées afin d'identifier les organes cibles communs à toutes les substances de l'Annexe 1 du Règlement sur la Santé et la Sécurité du Travail (RSST). Les informations obtenues sur le potentiel d'additivité ou d'interaction entre des substances chimiques d'un mélange retrouvé en milieu de travail permettent de porter un jugement qualitatif sur la nature de l'interaction entre contaminants, pour chaque situation donnée. Disponible en français et en anglais, l'outil « miXie » permet d'accéder à une meilleure connaissance des interactions toxicologiques.



Concepteur : Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail du Québec.

Domaine : Calculer la valeur d'exposition moyenne ajustée (VEMA) d'un mélange de substance.

Objectif : C'est un outil web qui permet d'identifier rapidement les situations d'exposition à des mélanges pouvant donner lieu non seulement à des effets additifs (calcul du Rm) mais également les effets antagonistes et les effets synergiques. Cet outil comporte 695 substances.

Précaution d'emploi :

La présente version de MIXIE utilise les valeurs d'exposition admissible du RSST 2001. Il faut être prudent lors de son utilisation, particulièrement si vous entrez une ou des substances pour lesquelles les VEA auraient pu être modifiées lors du passage du RSST 2001 au RSST 2007. La mise à jour de MIXIE en fonction du RSST 2007 est prévue à moyen terme.

Cet utilitaire est une aide à la décision mise à la disposition des professionnels de la santé au travail. Il permet de les informer du potentiel d'additivité ou d'interaction entre des substances chimiques d'un mélange retrouvé en milieu de travail. Il ne peut se substituer au jugement éclairé d'un professionnel de la santé au travail.

Adresse : [http://www.irsst.qc.ca/media/outils/intertox/jsndx\\_fr.htm](http://www.irsst.qc.ca/media/outils/intertox/jsndx_fr.htm)

### L'appel à la révision des VLE en cas de multiexposition :

Jusqu'à présent la gestion des mono-expositions est à la base de la prévention des risques pour la santé. Pour se prononcer sur ces expositions on se réfère en outre aux valeurs limites d'exposition (VLE) qui sont établies par des comités d'experts en s'appuyant sur des résultats expérimentaux et épidémiologiques. Les VLE tiennent rarement compte de la coexistence de plusieurs produits chimiques qui peut considérablement modifier le métabolisme d'une substance en particulier sa concentration sanguine.

Dans ce contexte, de nombreuses institutions recommandent de revoir la VLE de nombreuses nuisances en cas de multiexposition. Tel est le cas de :

### La VLEP en cas de co-exposition bruit – substance chimique :

L'évolution des normes et réglementations de nombreux pays relatives à l'impact conjoint des substances chimiques et du bruit sur l'audition ont évolué. Ces évolutions sont liées au progrès des connaissances dans ce domaine.

En Europe, la directive 2003/10/CE concernant les prescriptions minimales de sécurité et de santé relatives à l'exposition des travailleurs aux risques dus aux agents physiques (bruit) est en vigueur depuis 2003. Ce texte exige des employeurs qu'ils tiennent compte, lors de l'évaluation des risques professionnels, des effets sur la santé et la sécurité des travailleurs d'éventuelles interactions entre bruit et substances ototoxiques [10]. Dans ce cadre, l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du Travail - ANSES, France précise que la VLEP pour le styrène ne semble pas être suffisamment protectrice pour l'oreille, à la différence de celle pour le toluène alors que la valeur limite de moyenne d'exposition au CO (50 ppm) semble suffisante pour protéger l'audition en cas de coexposition [5].

En Allemagne, les groupes de travail de l'assurance sociale et des accidents allemande (DGUV) ont conclu que le risque d'atteinte auditive peut devenir élevé si les VLEP actuelles allemandes pour les substances ototoxiques sont dépassées [12].

### Les VLEP en cas d'exposition aux mélanges :

L'action toxique des mélanges a été prise en considération par les organismes responsables de la santé et de la sécurité au travail ; en témoigne les valeurs limites proposés pour certains mélanges (et non pas des valeurs limites d'exposition pour chaque composant du mélange). On peut citer les limites proposées par l'OSHA et qui concernent les brais de houille, les poussières de coton, les huiles minérales et les mélanges de solvants

D'autres mélanges complexes sont actuellement étudiés par l'ACGIH afin de déterminer des valeurs limites d'exposition notamment pour les fluides utilisés dans la métallurgie, les HAP et les poussières de bois

## Les VLEP des produits chimiques en cas de travail de nuit :

Certains auteurs indiquent que le travail de nuit, ainsi que le travail posté, doivent être pris en compte dans l'évaluation du risque d'intoxication par des produits chimiques. Ceci serait dû à la fluctuation circadienne de la sensibilité aux xénobiotiques, et à la désynchronisation des mécanismes de détoxification.

Ce constat a été mis en évidence après le désastre du Bhopal (1984), quand des milliers d'habitants autour d'une usine, où une fuite de méthyl isocyanate est survenue la nuit, sont décédés pendant leur sommeil, alors que les travailleurs de nuit adaptés à ce poste (ainsi que des rats de la région ayant une activité nocturne) ont survécu.

Ainsi, ils recommandent de prendre en compte le rythme de travail lors de la détermination des valeurs limites d'exposition et de considérer le travail de nuit comme étant un des facteurs professionnels importants dans un contexte de multi exposition.

### L'adoption d'utilitaire pour le calcul de l'indice d'exposition mixte aiguë (IEMA) :

Lors d'incidents chimiques dans les entreprises (p. ex. déversements, incendies, explosions) ou lors d'incidents routiers ou ferroviaires (transport de matières dangereuses), les travailleurs, les secouristes, les pompiers ou la population peuvent être exposés sur de courtes périodes à d'importantes concentrations atmosphériques de diverses substances chimiques. Pour des expositions de courte durée, des valeurs limites ont été établies par le « National Research Council américain » (NRC) connues sous le nom « Acute Exposure Guideline Levels » (AEGl) qui sont des valeurs plafonds établies en fonction, d'une part, de la durée de l'exposition (10 min, 30 min, 1 h, 4 h et 8 h) et, d'autre part, de trois niveaux de toxicité : i) l'AEGl-1, la limite pour un malaise notable réversible ; ii) l'AEGl-2, la limite pour un effet néfaste potentiellement irréversible ou la limite au delà de laquelle un individu se verra incapable de fuir les lieux contaminés et iii) l'AEGl-3, la limite au delà de laquelle un effet léthal est possible.

Lorsqu'il est question d'interaction entre substances et dans le cas où l'hypothèse de l'additivité des effets toxiques des substances présentes dans un mélange a été retenue, l'utilitaire « Outil de calcul des IEMA d'un mélange » élaboré par l'IRSST permet de calculer l'IEMA d'un mélange de n substances pour un niveau de sévérité (AEGl-1, AEGl-2 ou AEGl-3) et pour une durée (10 min, 30 min, 1 h, 4 h et 8 h) donnés, à l'aide de l'équation suivante :  $IEMA = C_1 / VL_1 + C_2 / VL_2 + \dots + C_n / VL_n$  où  $C_i$  représente la concentration mesurée ou estimée de la substance  $i$  ( $1 = i = n$ ) et  $VL_i$  représente la valeur limite (AEGl) qui s'applique à la substance  $i$  ( $1 = i = n$ ) pour la durée et le niveau de sévérité considérés.

Si l'indice IEMA du mélange excède l'unité (100%), la valeur AEGl du mélange de ces substances est dépassée. L'utilitaire permet le calcul d'un IEMA pour les mélanges de substances et ce pour chacun des niveaux des AEGl.

### L'adaptation des protocoles de surveillance biologique en tenant compte de la nature des mélanges :

#### Cas des solvants cétoniques en présence des halogénés

La vulnérabilité des travailleurs aux agents toxiques peut augmenter en présence d'autres solvants dans le milieu de travail. Ce constat a été objectivé pour les cétones, produits non hépatotoxiques en cas de monoexposition et qui sont capables d'accroître la toxicité d'autres solvants de type halogéné et ce indépendamment de la voie de leur administration. Aussi, la surveillance biologique de la présence de cétones ou de métabolites de cétones dans l'organisme pourrait constituer un outil fiable de prédiction du risque d'interaction de deux solvants.

#### Cas des adjuvants utilisés dans la fabrication des matières plastiques

Les adjuvants utilisés dans la fabrication des matières plastiques ont un effet sur le potentiel hépatotoxique du styrène. De ce fait, les métabolites du styrène ne peuvent servir qu'à mesurer le degré d'exposition à cet agent et ne pourront donc pas constituer un indicateur de risque hépa-

totoxique d'où l'intérêt de compléter le protocole de surveillance par des indicateurs de la cytolyse et de la cholostase.

### **L'interprétation prudente des IBE :**

Le monitoring biologique (marqueurs urinaires ou les indices biologiques d'exposition (IBE)) est meilleur par rapport aux prélèvements atmosphériques. En effet, il permet d'évaluer les expositions et ce quelles que soient les voies de contamination : inhalation, ingestion ou contamination.

La surveillance biologique s'appuie sur les biomarqueurs soit la substance intacte ou ses métabolites suite à une biotransformation qui implique dans une grande majorité de molécules organiques de faible PM (solvants) l'enzyme CYP2E1 dont le maintien de son activité est indispensable à une élimination adéquate de ces molécules.

Selon les substances en cause dans un mélange, les différentes interactions toxicologiques susceptibles de survenir peuvent influencer les biomarqueurs utilisés en surveillance biologique. Par exemple, les interactions que peuvent avoir différents solvants entre eux sont complexes, souvent difficiles à prédire et peuvent aussi agir sur plusieurs aspects. Certains d'entre eux ont un impact sur l'enzyme CYP2E1.

Chez l'animal, la co-exposition au toluène et xylène se traduit par une diminution, comparée à l'exposition à chacun de ces solvants, de l'excrétion urinaire d'acide hippurique et d'acides méthylhippuriques, une augmentation des concentrations sanguines et cérébrales de toluène et de xylène, et une augmentation de l'élimination pulmonaire des deux solvants. Chez les volontaires humains, ces phénomènes ont été observés en cas d'exposition aux concentrations élevées du mélange (toluène 95 ppm, xylène 80 ppm). Ces résultats suggèrent une interaction cinétique entre le toluène et le xylène, probablement de type compétitif, au niveau des voies métaboliques de détoxification. Chez l'humain, il existe un seuil en-dessous duquel l'exposition mixte à des vapeurs de toluène et de xylène ne provoque pas de telle interaction.

Ainsi, les expositions mixtes rendent difficile l'interprétation des données de surveillance biolo-

gique, surtout quand divers agents présents dans l'environnement agissent sur le même organe et sont susceptibles d'influencer mutuellement leur métabolisme. A ce propos, des modèles toxico-cliniques à base physiologique (TCBP) ont été développées qui permettent, grâce à la puissance de l'ordinateur, de produire de façon acceptable le comportement d'une substance chimique dans le corps humain depuis son absorption jusqu'à son élimination, de simuler des expositions à des mélanges et de prédire l'influence de l'exposition à des mélanges sur la valeur des IBE en fonction de différents scénarios d'exposition.

Par ailleurs, l'intensité de la charge de travail est susceptible d'avoir un impact significatif sur les IBE de certains solvants. Elle pourrait contribuer de façon importante à expliquer la variabilité biologique affectant la mesure des indicateurs d'exposition. Cet effet est la résultante de l'influence du niveau d'activité physique sur la ventilation alvéolaire et sur l'absorption pulmonaire des contaminants. Ce facteur doit être pris en considération dans l'interprétation des données de surveillance biologique et également dans la détermination des valeurs de références des IBE.

### **La sélection des équipements de protection individuels en tenant compte des caractéristiques de la multi-exposition**

L'efficacité des EPI (équipements de protection individuelle) est souvent évaluée en laboratoire et on ignore l'efficacité des EPI dans un milieu où règne une exposition combinée telle qu'une ambiance empoussiérée associée à des vibrations, à une charge physique importante ou à une forte chaleur et/ou un mélange de produits chimiques. L'effet combiné de l'ensemble de ces facteurs de risque doit être pris en compte dans l'évaluation de cette efficacité. Des études récentes soulignent cette faiblesse et pointent ainsi l'inadaptation des tests utilisés à l'heure actuelle pour évaluer l'efficacité des EPI. A titre d'illustration, nous développons les constatations relatives aux appareils de protection respiratoire et aux gants :

**Le temps de service des cartouches filtrantes avec des mélanges de contaminants:** le respect de ce temps est une donnée capitale pour prévenir les travailleurs exposés aux risques liés aux

polluants respiratoires. La seule information concernant ce paramètre provient des organismes qui font les essais pour leur approbation et ne concerne souvent qu'un seul contaminant. Toutefois, la recherche autour des mélanges a établi que l'exposition aux mélanges influe les capacités de rétention des cartouches filtrantes et que la durée de vie des APR est limitée et dépend de la surface du charbon actif et des propriétés physico-chimiques des contaminants. Depuis de nombreuses études ont été réalisées en laboratoire et ont démontré qu'il est possible de prédire, à partir de modèles mathématiques, le temps de service de ces cartouches selon n'importe quelle concentration des polluants constituant un mélange. Le modèle proposé par l'IRSST « STURISK » s'appuie sur la détermination du temps de claquage 10% (TC10%), temps auquel la concentration de contaminant à l'intérieur du APR (air inspiré) atteint 10 % de la concentration incidente et qui est utilisé pour changer l'APR qui est un outil informatique.



Concepteur : Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail du Québec

Domaine : Calcul de la durée de vie de masque à cartouches pour les vapeurs organiques

Objectif : Aider l'intervenant en hygiène du travail à déterminer une fréquence de remplacement des cartouches dans le cadre d'un programme de protection respiratoire

Adresse : <http://www.irsst.qc.ca/media/Outils/tsc/tscfvo.html>

**Les gants** : dans diverses industries, les travailleurs doivent utiliser des gants de protection pour manipuler des mélanges de substances chimiques. Cet équipement constitue une barrière imperméable pendant une période donnée contre la pénétration du produit chimique. Or, les études relèvent que l'interaction des substances d'un mélange influence sa diffusion dans la membrane. Ainsi, un gant résistera moins à un mélange produisant une répulsion entre ces substances qu'à chacun des produits purs qui le composent. En effet, il est établi que l'efficacité

de la protection contre un mélange est compromise de manière temporaire (gonflement, lubrification) ou définitive (dégradation) les propriétés de surface et/ou de volume du matériau du gant et par conséquent la protection offerte par celui-ci. La durabilité des gants, ou leur résistance à l'usure, est conditionnée par leur capacité à maintenir leur intégrité physique et leurs propriétés au fur et à mesure de leur utilisation. Ces observations s'appliquent également à d'autres équipements de protection individuelle tels que les combinaisons et les bottes. Dans ce cadre, une équipe conjointe de l'IRSST et de l'INRS a développé un utilitaire « protecPO » qui permet de prédire le comportement de mélanges et permettant aux intervenants en santé et en sécurité du travail de faire le meilleur choix de gants pour la manipulation d'un mélange de substances chimiques.



ProtecPo : Logiciel pour la pré-sélection de matériaux de protection

Concepteur : Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail du Québec et l'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS)

Domaine : Logiciel pour la présélection des EPI (gants, combinaisons et bottes).

L'objectif : Mettre à la disposition des professionnels de la prévention et des entreprises un outil d'aide au choix des matériaux les mieux adaptés pour la protection cutanée, notamment contre les solvants et les mélanges de solvants. ProtecPo permet d'effectuer différents types de recherche: par substance chimique, seule ou en mélange, par famille chimique ou par matériau polymère.

Adresse : <http://protecpo.inrs.fr/ProtecPo/jsp/Accueil.jsp?institut=IRSST>

### Les nouvelles approches pour l'évaluation des effets :

L'évaluation des risques pour la santé des multiexpositions a été évitée jusqu'ici faute d'une méthode appropriée. Toutefois, Au cours des dernières années, la recherche dans ce domaine

a surmonté ces contraintes méthodologiques à travers des études complexes en utilisant des technologies nouvelles en biologie et en sciences informatiques. Ces études ont intéressé particulièrement l'exposition aux mélanges ainsi que la co-exposition bruit-solvant. A ce propos :

### Évaluation des effets de la multi-exposition chimique :

Le risque de la multi-exposition chimique peut être évalué de manière globale, après fractionnement ou en se basant sur les composants individuels du mélange.

### Approches globales d'un mélange chimique :

Si les données de toxicité sur le mélange lui-même sont disponibles, une évaluation quantitative peut être effectuée directement à partir de ces données. Une évaluation peut également être basée sur des données générées avec un mélange de composition assez semblable ou d'un « mélange de substitution ».

Cette approche du mélange dans son ensemble a l'avantage de prendre en considération toutes les matières non identifiées dans le mélange et toutes les interactions entre les composants du mélange et peut être utilisé pour les mélanges mal caractérisés, mais stable et pour les mélanges spécialement conçus.

Si un mélange ne peut être évalué dans son intégralité, il est possible de le séparer en fractions (par exemple, des mélanges d'hydrocarbures pétroliers : fractions aliphatiques et fractions aromatiques) et d'évaluer la toxicité de ces fractions. Cette approche a, été utilisé pour les gaz d'échappement diesel (fractions gazeuses et la fraction de particules).

### Approches basées sur les composants :

Si les composants d'un mélange sont connus, une approche se basant sur les composants est généralement effectuée. Les informations sur le mode d'action doivent être utilisées pour déterminer le type d'action combinée (action indépendante, action similaire) applicable. L'approche optimale pour l'évaluation des risques basée sur les composants des mélanges dépend des :

- Connaissances des modes ou des mécanismes d'action des composants individuels, y compris les données sur le couple dose-effet, ou des
- Informations concernant leur association avec des groupes de produits chimiques qui démontrent des modes d'action similaires ou identiques (groupes d'évaluation). Ces informations peuvent être fondées sur la structure chimique, la modélisation moléculaire, les alertes structurelles ou sur les réponses toxicologiques ou des effets.

### Regroupement des composants d'un mélange basé sur des similarités structurelles :

Les groupes d'évaluation peuvent être formés par le regroupement de composants de mélange et/ou de leurs métabolites sur la base de similarités structurelles.

Si les données toxicologiques font défaut sur les composants individuels d'un mélange et sur le mélange comme tel, les produits chimiques dans un mélange peuvent être regroupés en « groupes d'évaluation » ou « blocs » sur la base de leur structure chimique. Pour chaque groupe (peut être un seul produit chimique), une valeur limite représentative doit être tirée. Sa valeur peut être fondée sur la valeur limite d'une substance représentant le groupe.

### Regroupement en fonction des réponses ou effets biologiques ou toxicologiques :

Dans cette approche, les données sur les risques sont utilisées pour définir et regrouper les produits chimiques qui ont des propriétés similaires et un effet toxique commun. Sont retenus comme des produits à propriétés similaires ceux qui ont pour cibles des organes identiques, des cellules identiques, des pathologies identiques ou des réponses biologiques / biochimiques identiques.

La classification des toxiques est donc abordée de plusieurs points de vue. Elle dépend souvent du domaine d'application, de l'objectif poursuivi par un organisme ou même du champ d'activité d'un individu.

Tableau : Modèle de classification des produits chimiques

Nature de l'effet	Tissu, organe ou système biologique affecté
Asphyxie : • acétylène • monoxyde de carbone	Rein : • diéthylène glycol • mercure
Cancer : • benzène • chlorure de vinyle	Sang : • aniline • benzène
Corrosion : • acide sulfurique • hydroxyde de sodium	Système nerveux : • toluène • xylène
Utilisation du produit	Famille chimique du produit
Colorant : • bleu de méthylène • vert malachite	Acides : • acide acétique • acide sulfurique
Pesticide : • Aldrine • 2,4-D	Hydrocarbures aliphatiques : • éthane • propane
Solvant : • diéthylène glycol • xylène	Hydrocarbures aromatiques : • benzène • xylène

### Approche additive des doses ou des concentrations :

Les méthodes des approches additives pour les doses et les concentrations, les plus fréquemment utilisées, sont l'indice de risque (IR), l'indice du point de référence (ou indice du point de départ), le facteur de puissance relative (FPR), ou le facteur d'équivalence toxique (TEF).

### Évaluation de haut niveau :

Elle est basée sur la modélisation toxicocinétique à base physiologique (modèle PBPK) qui permet de prédire l'impact potentiel des expositions à des mélanges pour les travailleurs mais restent encore difficiles à appliquer en médecine du travail sur le terrain.

### Études épidémiologiques :

Source importante d'information et de prédiction de la toxicité chez les humains. Toutefois, il ne faut pas confondre association statistique et relation causale. La plausibilité biologique d'une association statistique observée doit être démontrée. On a pu montrer par des études épidémiologiques que

l'interaction entre exposition à l'amiante et le tabac est plutôt multiplicative qu'additive.

### Les produits de distorsion acoustique (PDA) :

La cochlée, organe périphérique de l'audition, est capable d'émettre des sons en réponse ou non à une stimulation acoustique. Ces sons sont facilement enregistrables dans le conduit auditif externe grâce à un microphone miniaturisé. La genèse de ces sons provenant de la cochlée, appelés otoémissions acoustiques repose sur le fonctionnement correct des cellules ciliées externes de la cochlée. Ces otoémissions disparaissent en cas de lésions des cellules ciliées de l'organe de Corti.

Il existe trois types d'otoémissions :

- les otoémissions spontanées émises en l'absence de stimulation et absentes chez la plupart des sujets normaux.
- les otoémissions provoquées émises par la cochlée en réponse à un clic
- les produits de distorsion acoustique émis par la cochlée en réponse à une stimulation faite par deux sons purs présentés en même temps.

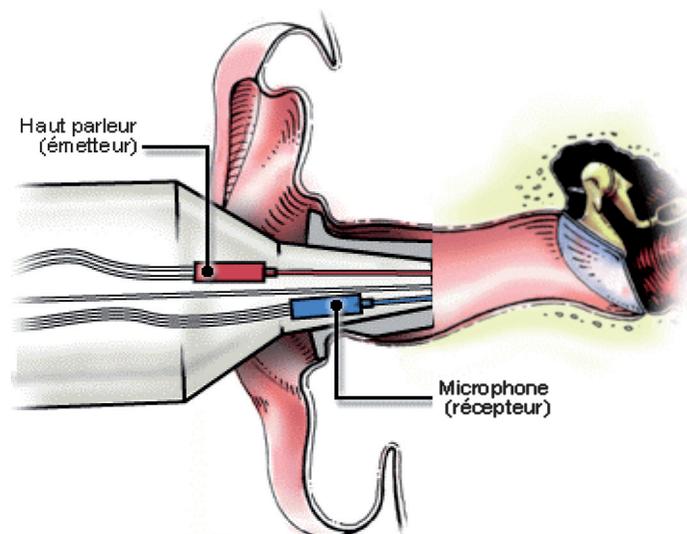
L'intérêt pratique des otoémissions acoustiques provoquées est de constituer la preuve objective du fonctionnement normal de la cochlée. Elles sont donc utilisées comme test de dépistage chez le nouveau-né et l'enfant, et, chez l'adulte, pour confirmer une audition normale (simulateur) ou étudier les effets de certains toxiques sur l'audition.

Les produits de distorsion sont des sons émis en réponse à une stimulation auditive double (présentation simultanée de deux sons purs, de fréquence  $f_1$  et  $f_2$ ). L'étude de ces otoémissions et plus particulièrement des produits de distorsion acoustiques est un test d'exploration spécifique, objectif des cellules ciliées externes. L'échoscan est un appareil conçu à l'INRS qui permet de les mesurer. Ils sont performants pour ce type de prévention. Pour une surveillance efficace, la fréquence des examens devrait être annuelle.

### Un intérêt accru pour l'audiométrie vocale et les produits de distorsion pour la surveillance du risque ototoxique :

L'audiométrie tonale requiert de parfaites conditions d'isolement acoustique, elle souffre également

de deux inconvénients majeurs : la subjectivité d'une part et ne permet pas de tester le réflexe de protection de l'oreille moyenne (ROM). Or, certains solvants sont capables d'altérer l'efficacité du ROM. Ainsi, de nos jours, la prévention médicale de la surdité professionnelle repose essentiellement sur l'audiométrie tonale liminaire : cet examen ne constitue plus le meilleur outil pour l'évaluation de l'audition des salariés travaillant dans un environnement complexe (exposition au bruit et à des ototoxiques). L'audiométrie vocale, et en particulier dans le bruit, serait plus adaptée à un suivi longitudinal des salariés co-exposés. D'autres outils, tels que les produits de distorsion acoustique sont performants pour ce type de prévention. Néanmoins, il est nécessaire de valider ces différents types de mesures en entreprises et d'appuyer la formation des préventeurs et la création de structures spécialisées dans ces types d'examen biologiques et audiométriques.



*L'environnement professionnel représente une source multifactorielle d'exposition dont les effets combinés sont peu connus ou peu documentés (effets additifs, antagonistes et synergiques). Ainsi, quel que soit le risque professionnel considéré, il faut le replacer dans le contexte général de la situation au travail afin de cerner les maladies professionnelles qui lui sont liées et qui ne sont pas spécifiques d'une exposition particulière, mais résultent de l'interaction entre plusieurs facteurs d'exposition.*

La protection contre des risques combinés est une science complexe. Différents outils sont disponibles pour aider à la sélection des équipements de protection individuelle et doivent être consultés si des risques de contact avec des produits chimiques existent.

***Les recherches visant à identifier et caractériser les effets combinés de ces multiexpositions ne cessent d'apporter des connaissances utiles pour mieux orienter les actions de prévention. A ce propos, les recommandations suivantes peuvent servir de lignes directrices pour les préventeurs :***

***- Les professionnels de la santé et de la sécurité au travail devraient être mis au courant des risques posés par les multiexpositions. Les employeurs et les travailleurs devraient être informés en conséquence.***

***- Les mesures de gestion des risques visant à réduire les multiexpositions devraient être encouragées.***

***La multiexposition devrait faire partie des activités d'évaluation des risques et le dépistage de ses effets mesurés par les professionnels de la santé et sécurité au travail.***

***Des outils appropriés devraient être mis au point pour le diagnostic précoce de la surdité induite chimiquement.***

***Des enquêtes scientifiques appropriées sur les multiexpositions devraient être encouragées (études épidémiologiques longitudinales). D'autres recherches devraient se concentrer sur la quantification des effets combinés des substances ototoxiques et du bruit.***

***La multi-exposition professionnelle constitue donc une ressource importante en termes de connaissances et l'exploitation de ces données permettrait d'améliorer le processus de surveillance et de prévention des pathologies professionnelles.***

## Références

1. ACGIH. Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents & Biological Exposure Indices, ACGIH, Cincinnati 2001.
2. Ann-Christin Johnson and Thais C Morata. Occupational exposure to chemicals and hearing impairment. The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. NR 2010;44(4).
3. Barone, J.A., Peters, J.M., Garabrant, D.H., Bernstein, L., Krebsbach, R., 'Smoking as a risk factor in noise-induced hearing loss', *J. Occup. Med.* 29, 1987, pp. 741-745.
4. Bruit et agents ototoxiques. Edition INRS (ED 5028), février 2005
5. Bergström, B., Nyström, B., 'Development of hearing loss during long-term exposure to occupational noise – a 20-year follow-up study', *Scand. Audiol.* 15, 1986, pp. 227-234.
6. Campo P. Bruit et agents ototoxiques Arch mal prof env 2004;65(6): 503-512
7. D. LAFON, F. PILLIERE, P. CAMPO, J.P. MEYER. Risques liés aux multiexpositions conférence INRS 2012 sur la recherche en santé au travail. Edition INRS (TD 189) ; Septembre 2012.
8. Demange V, Chouanière D, Loqueta G, Perrin P, Johnson M.C., Morata TC. Les effets ototoxiques des solvants: revue de la littérature Otorhinolaryngol Nova 2001;11:141-150.
9. 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). *J Off Union Eur.* 2003 ; L 42, 15 février 2003 : 38-44.
10. Eberhard NIES. Ototoxic substances at the workplace: a brief update. *Arh Hig Rada Toksikol* 2012;63:147-152
11. EU-OSHA – European Agency for Safety and Health at Work. Combined exposure to noise and ototoxic substances. 2009.
12. 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* 231, 2007a, pp. 147-158.
13. German Social Accident Insurance (DGUV). Position paper of the "Noise" and "Hazardous Substances" Working Groups of the Occupational Medicine Committee of the DGUV on ototoxic substances, Sankt Augustin: DGUV; 2012 (displayed 6 March 2012) [http://www.dguv.de/inhalt/praevention/fachaus\\_fachgruppen/arbeitsmedizin/documens/popa\\_ototox\\_engl.pdf](http://www.dguv.de/inhalt/praevention/fachaus_fachgruppen/arbeitsmedizin/documens/popa_ototox_engl.pdf).
14. Greim H and Snyder R. Toxicology and risk assessment: a comprehensive introduction. Wiley-Interscience 2008.
15. Gomes J and Meek B (2009). Interactions between Occupational and Environmental Factors in Toxicology, Hazard Evaluation and Risk Assessment. Book chapter in: General, Applied and Systems Toxicology. John Wiley & Sons, Ltd.
16. Ken Sexton. Cumulative Risk Assessment: An Overview of Methodological Approaches for Evaluating Combined Health Effects from Exposure to Multiple Environmental Stressors. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2012, 9, 370-390.
17. L'apporteur de produits phytosanitaires. Editions (INRS) ED 867. (2001)
18. L. FAISANDIER. De la surveillance à la détection des problèmes de santé au travail potentiellement émergents dans un contexte de multi-exposition : Développement de méthodes appliquées au Réseau National de Vigilance et de Prévention des pathologies professionnelles ; Février 2011 [www.theses.fr/151249040](http://www.theses.fr/151249040)
19. L MACI, Sur l'interaction possible entre bruit « professionnel » et substances ototoxiques. *Revue de la santé au travail* ; Janvier- Mars 2012 [www.camip.info](http://www.camip.info).
20. Lasfargues G, Roquelaure Y, Fouquet B, Leclerc A. Pathologies ostéoarticulaires par hypersollicitation d'origine professionnelle, Masson, Paris, 2003 ;
21. Les troubles musculo-squelettiques du membre supérieur (TMS-MS); guide pour les préventeurs. ED 957, INRS, Paris, 2005.
22. M.E. (Bette) Meek. International experience in addressing combined exposures: Increasing The efficiency of assessment. *Toxicology* (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2012.09.015>.
23. M.E. (Bette) Meek a, Alan R. Boobis b, Kevin M. Crofton c, et al. Risk assessment of combined exposure to multiple chemicals: A WHO/IPCS framework. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 60 (2011) S1–S14.
24. Mixed Exposures Research Agenda A Report by the NORA Mixed Exposures Team. DHHS (NIOSH) Publication No. 2005–106. 2004.
25. Mumtaz M, editor. Principles and Practice of Mixtures Toxicology. Weinheim, Germany: Wiley-VCH; 2010.
26. P. CANETTO. Une nouvelle réglementation sur le bruit au travail. Documents pour le Médecin du Travail N° 107 3e trimestre 2006 : 297-307.
27. P CAMPO, D LAFON. Conférence INRS 2012 Sur les risques liés aux multi-expositions (mixed-expo 2012). INRS - hygiène et sécurité du travail - cahiers de notes documentaires - 3e trimestre– 228 ; 2012 : 59-62.
28. P Trilhe, N Motsch. Produits phytosanitaires, Fiche de risque Bossons Futé N°27. Dernière mise à jour : Janvier 2009 [www.bossons-fute.fr/](http://www.bossons-fute.fr/)
29. P Trilhe. Soudeur, Fiche métier Bossons Futé N°48. Dernière mise à jour : Juin 2010 [www.bossons-fute.fr/](http://www.bossons-fute.fr/)
30. Opérations de soudage à l'arc et de coupage. Edition INRS (ED 668). (2007)
31. Roquelaure Y, Note de problématique sur les troubles musculo-squelettiques (TMS) Contribution de Y Roquelaure : août 2007 [ead.univ\\_angers.fr/~leest/IMG/pdf/noteTMS\\_Roquelaure.pdf](http://ead.univ_angers.fr/~leest/IMG/pdf/noteTMS_Roquelaure.pdf)
32. Venet T, Campo P. Echoscan : Dispositif d'évaluation objective des performances des oreilles interne et moyenne. INRS hygiène et sécurité au travail 2011 ; 223/57.
33. Utilisation des produits phytosanitaires en agriculture tropicale. Editions (INRS) ED 870. (2001)
34. WHO. Harmonization Project. DRAFT Document for Public and Peer Review. Risk Assessment of Combined Exposures to Multiple Chemicals : AWHO/IPCS Framework. WHO 2009.
35. WHO. Characterization and application of physiologically based pharmacokinetic models in risk assessment. WHO / IPCS harmonization project n° 9 ; 2010 : p 91.
36. WILLIAM A. SUK, KENNETH OLDEN. Multidisciplinary research: strategies for assessing chemical mixtures to reduce risk of exposure and disease. *IJOMEH* 2004 17(1): 103 — 110.
37. Wild, D.C., Brewster, M.J., Banerjee, A.R., 'Noise-induced hearing loss is exacerbated by long-term smoking', *Clin. Otolaryngol.* 30, 2005, pp. 517-520.