



HAL
open science

Neurotoxicité sur la fonction d'équilibration d'une exposition chronique aux solvants

Guillaume Herpin

► **To cite this version:**

Guillaume Herpin. Neurotoxicité sur la fonction d'équilibration d'une exposition chronique aux solvants. Médecine humaine et pathologie. Université Henri Poincaré - Nancy 1, 2008. Français. NNT : 2008NAN10065 . tel-01748449

HAL Id: tel-01748449

<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01748449>

Submitted on 29 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARE, NANCY-UNIVERSITE

Ecole Doctorale « Biologie – Santé – Environnement »

THESE

Présentée et soutenue publiquement par

Guillaume HERPIN
Inserm ERI 11 [EP]²R

en vue de l'obtention du
DOCTORAT D'UNIVERSITE
Santé Publique et Epidémiologie

Neurotoxicité sur la fonction d'équilibration d'une exposition chronique aux solvants.

JURY :

Rapporteurs :

- M. Pierre DENISE, Professeur, Université de Caen Basse Normandie
- Mme Dominique VIBERT, ORL, Privat Docent, Inselspital, Université de Berne

Directeur de thèse :

- M. Philippe PERRIN, Professeur, Université Henri Poincaré, Nancy-Université

Membres :

- M. André CHAYS, Professeur, Université de Reims Champagne Ardenne
- M. Gérome GAUCHARD, Maître de Conférences, HDR, Université Henri Poincaré, Nancy-Université
- M. Denis ZMIROU-NAVIER, Professeur, Université Henri Poincaré, Nancy-Université, Directeur de l'INSERM ERI 11 [EP]²R

Membre invité :

- M. Jean-Marie MUR, ancien Adjoint au directeur des études et des recherches, INRS

24 octobre 2008

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	4
I – INTRODUCTION	6
I - 1 – DEFINITION ET DESCRIPTION DES SOLVANTS ORGANIQUES.....	6
I - 2 – TOXICOLOGIE.....	8
I - 2.1 – Exposition aiguë.....	10
I - 2.2 – Exposition chronique	10
I - 2.3 – Moyens de prévention	11
I - 3 – SOLVANTS ORGANIQUES ET FONCTION D’EQUILIBRATION.....	12
I - 3.1 – Définition de la fonction d’équilibration	12
I - 3.2 – Solvants organiques et contrôle postural.....	13
I - 3.3 – Solvants organiques et stabilisation du regard.....	14
I - 4 – PROBLEMATIQUE.....	16
II – ANATOMIE DESCRIPTIVE ET FONCTIONNELLE DE LA FONCTION D’EQUILIBRATION	18
II - 1 – LES DIFFERENTES ENTREES SENSORIELLES.....	18
II - 1.1 – Extéroception plantaire	18
II - 1.2 – Proprioception.....	19
II - 1.3 – Système vestibulaire.....	20
II - 1.4 – Système visuel.....	23
II - 2 – ORGANISATION CENTRALE DE L’EQUILIBRATION	27
II - 2.1 – Au niveau médullaire.....	27
II - 2.2 – Au niveau du tronc cérébral	27
II - 2.3 – Au niveau des ganglions de la base.....	28
II - 2.4 – Au niveau cortical.....	28
II - 2.5 – Contrôle cérébelleux.....	29
III – METHODE	30
III - 1 – POSTUROGRAPHIE.....	31
III - 1.1 – Plate-forme de posturographie dynamique informatisée (EquiTest, Neurocom).....	31
III - 1.1.1 – Test d’organisation sensorielle (SOT).....	32
III - 1.1.2 – Test de contrôle moteur (MCT).....	36
III - 1.2 – Plate-forme ambulatoire	38
III - 2 – VIDEONYSTAGMOGRAPHIE	42
III - 2.1 – Dispositif.....	42
III - 2.2 – Epreuves oculomotrices	43
III - 2.2.1 – Etude des saccades oculaires	43
III - 2.2.1 – Etude de la poursuite oculaire lente sinusoïdale.....	46

IV – PROTOCOLE 1 : EFFETS NEUROTOXIQUES D’UNE EXPOSITION PROFESSIONNELLE AUX SOLVANTS SUR LA FONCTION D’EQUILIBRATION 47

IV - 1 – RAPPEL.....	47
IV - 2 – SUJETS ET METHODE.....	48
IV - 2.1 – <i>Participants</i>	48
IV - 2.2 – <i>Méthodologie</i>	50
IV - 2.3 – <i>Procédure</i>	51
IV - 2.4 – <i>Agréments</i>	52
IV - 2.5 – <i>Statistiques</i>	52
IV - 3 – RESULTATS	53
IV - 4 – DISCUSSION.....	58
IV - 5 – CONCLUSION	64

V – PROTOCOLE 2 : EFFETS D’UNE EXPOSITION CHRONIQUE ET SUBCHRONIQUE AUX SOLVANTS ORGANIQUES SUR LE CONTROLE POSTURAL 67

V - 1 – RAPPEL.....	67
V - 2 – SUJETS ET METHODE	68
V - 2.1 – <i>Participants</i>	68
V - 2.2 – <i>Méthodologie</i>	70
V - 2.3 – <i>Procédure</i>	70
V - 2.4 – <i>Statistiques</i>	71
V - 3 – RESULTATS.....	71
V - 4 – DISCUSSION	75
V - 5 – CONCLUSION	80

VI – DISCUSSION GENERALE ET PERSPECTIVES 81

VII – CONCLUSION GENERALE 87

VIII – BIBLIOGRAPHIE 88

ANNEXES 106

ANNEXE 1 : <i>QUESTIONNAIRE NEUROPSYCHOLOGIQUE SUR LA SOMNOLENCE DIURNE</i>	107
ANNEXE 2 : <i>QUESTIONNAIRE NEUROPSYCHOLOGIQUE (PSQI)</i>	108
ANNEXE 3 : <i>QUESTIONNAIRE DE QUALITE DE VIE (SF12)</i>	111
ANNEXE 4 : <i>NEUROTOXICITY RESEARCH,2008;13:185-196</i>	115

REMERCIEMENTS

Je souhaite en tout premier lieu remercier le **Professeur Philippe PERRIN** de m'avoir accueilli au sein de son laboratoire. Au cours de ce troisième cycle, vous m'avez guidé et soutenu afin que mon travail puisse se concrétiser. Vos conseils avisés et votre expérience m'ont permis de remettre constamment en question mes connaissances et d'acquérir la rigueur et l'esprit critique qui incombent à tout chercheur. Vous êtes à l'origine aujourd'hui de toutes mes ambitions et de mon orientation professionnelle.

Pour toutes ces raisons, soyez assuré, Professeur PERRIN, de mon profond respect et de mon éternelle reconnaissance.

Je souhaite également remercier le **Professeur Denis ZMIROU-NAVIER**, Directeur de l'équipe INSERM ERI 11 [EP]²R pour m'avoir accepté au sein de cette équipe. Votre aide précieuse sur le plan scientifique et méthodologique est en grande partie à l'origine de la qualité de mon travail. Vous m'avez intégré dans votre équipe de recherche et m'avez permis financièrement de mener à terme mon doctorat.

Pour toutes ces raisons, soyez assuré, Professeur ZMIROU-NAVIER, de mon estime et de ma reconnaissance.

Je souhaite également remercier le **Docteur Gérome GAUCHARD** pour m'avoir éclairé de son expérience scientifique et méthodologique. Son esprit critique, son extrême disponibilité et sa gentillesse ont été des atouts majeurs pour l'ensemble de mes travaux de recherche.

Pour toutes ces raisons, soyez assuré, Docteur GAUCHARD, de mon estime et de ma reconnaissance.

MERCI :

A Monsieur le **Docteur Jean-Marie MUR**

A Madame **Aline BERTHELIN**

A Monsieur **Alain BAROT (LICE)**

A tout le personnel du Service de Santé au Travail du CHU de Nancy, en particulier à Madame le **Docteur Marie-Line LEPORI**

A tout le personnel des laboratoires d'anatomie et cytologie pathologiques et de parasitologie, en particulier à Madame **Corinne BONNET**

A toute l'équipe du laboratoire « Eau, Energie et Environnement » à Sfax, en particulier à Monsieur le **Docteur Imed GARGOURI**

A tout le personnel des deux entreprises tunisiennes pour leur disponibilité et leur volontariat, en particulier à leur directeur.

Je souhaiterais enfin dédier cette thèse à ma compagne **AURELIE** et à mes **PARENTS** pour leurs conseils, leur soutien inconditionnel et l'amour qu'ils me portent chaque jour. Ce travail, représentant l'aboutissement de mes études universitaires, n'aurait pu se faire sans vous. Avec tout mon amour et ma reconnaissance.

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

Mes remerciements vont également au Conseil Régional de Lorraine, qui, en retenant ce projet, a permis le financement de mes années de thèse, ainsi qu'au CHU de Nancy, qui a été promoteur de l'un des axes de ce travail, auquel il a contribué au financement dans le cadre d'un Contrat de Recherche Clinique.

I – INTRODUCTION

I - 1 – Définition et description des solvants organiques

Des millions de travailleurs subissent une exposition aux solvants organiques durant leur vie active. En France, l'enquête SUMER 2003 (Surveillance Médicale des Risques Professionnels) a recensé une exposition professionnelle aux solvants chez 14,7% des salariés dans le cadre de leur travail (DARES, 2004). En effet, le nombre de salariés se déclarant exposés aux solvants a augmenté entre 1994 (12,3 %) et 2003 (14,7 %), en particulier dans l'industrie et la construction (DARES, 2004). Les solvants constituent un ensemble de produits chimiques variés, généralement liquides, ayant pour caractéristiques techniques essentielles un fort pouvoir solubilisant associé à une volatilité en général élevée induisant majoritairement une exposition respiratoire. Cette faculté de dissolution dépend de la nature des groupements chimiques composant la molécule de solvant et des produits dissous. Ces groupements peuvent conférer au solvant des propriétés hydrophiles (solubilisant les mêmes catégories de produits que l'eau) ou lipophiles (solubilisant les graisses) ou encore amphiphiles (à la fois hydrophiles et lipophiles). De nombreuses applications requièrent des solvants organiques. En effet, ces solvants sont utilisés industriellement lorsque les opérations de fabrication nécessitent un dégraissage, un nettoyage, une extraction à partir d'un autre produit, une séparation, une purification, une modification de texture d'un produit, lors de stockage ou de transport sous forme liquide. Ainsi, ces propriétés en font des auxiliaires difficilement contournables dans l'industrie chimique, mais aussi dans des secteurs extrêmement variés tels l'industrie du nettoyage (teinturerie, nettoyage des sols...), l'industrie des plastiques, l'industrie métallurgique (traitement des surfaces, dégraissage des métaux...), l'industrie alimentaire ou

pharmaceutique (extraction des huiles), l'agriculture ou le bâtiment (utilisation de peintures, de colles, de diluants...).

Les solvants organiques les plus utilisés peuvent être classés en quatre grandes familles selon leur structure chimique (INRS, 2005a) :

- les solvants oxygénés : alcools (méthanol, éthanol...), cétones (acétone, méthyléthylcétone...), éthers de glycol (série éthylénique et propylénique), éthers (éther éthylique...) et esters (acétates, agrosolvants...),
- les solvants hydrocarbonés : hydrocarbures aromatiques (benzène, toluène...) et solvants pétroliers (hors aromatiques : essences spéciales, *n*-hexane, White-spirit...),
- les solvants halogénés : hydrocarbures halogénés (dichlorométhane, perchloroéthylène...),
- les autres solvants : solvants particuliers (amines, amides, terpènes...).

Parmi ces quatre familles, les solvants oxygénés représentent 52 % de la consommation totale des solvants organiques (dont 59 % d'alcools, représentés pour la moitié par l'éthanol) et les solvants hydrocarbonés représentent 41 % de la consommation totale de solvants organiques, dont 72 % pour les solvants pétroliers (hors aromatiques) et 28 % pour les hydrocarbures aromatiques (DARES, 2004 ; INRS, 2005b). Les solvants organiques peuvent avoir un effet néfaste sur la santé humaine lorsqu'ils pénètrent dans l'organisme par inhalation de vapeurs, par contact direct cutané ou oculaire, ou par ingestion.

La qualité de l'air à l'intérieur des locaux ou habitations est fortement dépendante de la qualité de l'environnement extérieur proche (voirie, industries...) et de la nature et de l'intensité des sources internes de polluants. Cette qualité est également très liée à la ventilation et à la climatisation. La maison concentre des gaz et polluants dégagés par ses matériaux et son ameublement. En effet, les isolants et peintures utilisés lors de la construction peuvent diffuser pendant de très longues périodes des gaz provenant de colles ou de diluants, exposant ainsi ses résidents. Les travaux de bricolage effectués sans protection peuvent être à l'origine

d'émissions très nettement supérieures à celles observées dans les entreprises industrielles, où des consignes strictes d'utilisation sont imposées. Ainsi, il a été démontré dans certaines habitations la présence de solvants organiques : acétone, benzène, toluène, xylène. Des concentrations en toluène de quelques dizaines à plus de 1000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ont été rencontrées dans des habitations particulièrement mal ventilées (Zmirou *et al.*, 2000).

I - 2 – Toxicologie

Dans l'organisme, après absorption d'un solvant, une partie est exhalée par la respiration sans aucune biotransformation, alors que, en raison du caractère lipophile de ce type de produit, la majeure partie est distribuée dans les organes et les tissus riches en lipides. Certains solvants ont une toxicité spécifique portant sur un ou plusieurs organes cibles : foie, rein, moelle osseuse, système nerveux périphérique. La substance chimique va subir des biotransformations et créer des intermédiaires de réactivités variables qui s'attaqueront aux constituants essentiels des cellules (protéines, lipides, acides nucléiques...), provoquant une intoxication (ECETOC, 1996). Cette intoxication, propre à chaque produit, peut consister en une simple réaction allergique, voire générer des lésions tissulaires ou cancéreuses en particulier au niveau broncho-pulmonaire. En effet, des solvants, tels le benzène, peuvent causer une leucémie ou un lymphome non Hodgkinien ; le tétrachloroéthylène a été incriminé dans le cancer de la vessie et le trichloroéthylène dans la maladie de Hodgkin, des leucémies ou des cancers rénaux ou hépatiques ([<http://www.inrs.fr/dossiers/risquecancerogene.html>] INRS, 2007). Les effets immédiats d'une exposition par inhalation peuvent être une sensation de vertige, d'ébriété ou de fatigue. Ainsi, la plupart des solvants organiques a été reconnue comme susceptible de provoquer des maladies professionnelles (Maladies professionnelles du Régime

Général ; modification du tableau n° 84, Décret n° 2007-457 du 25 mars 2007 ; JO du 28 mars 2007).

Si certains dangers des solvants et certaines des affections qu'ils peuvent provoquer sont connus depuis longtemps (inflammabilité des hydrocarbures, syndrome ébrieux ou narcotique, dermites, troubles neurologiques et hépatorénaux dus aux solvants chlorés...), de nouvelles propriétés toxicologiques ou écotoxicologiques ont été mises en évidence pour nombre d'entre eux ces quinze dernières années, notamment concernant les effets neurotoxiques, et leur données peuvent encore être parfois insuffisantes (DARES, 2004). La neurotoxicité est à l'origine d'un syndrome dont la désignation a évolué du syndrome psycho-organique vers la notion d'encéphalopathie toxique chronique (Ledin *et al.*, 1989 ; Ödkvist *et al.*, 1992 ; Claussen *et al.*, 1995), comportant des troubles de la mémoire, de la vigilance et de l'équilibre. Cette progression de la connaissance sur des produits parfois jugés initialement peu dangereux, associée à l'ubiquité de l'exposition, en fait aujourd'hui une préoccupation majeure en santé au travail.

De plus, l'action du solvant sur l'organisme humain différera en fonction des modes d'exposition : intoxications aiguës et intoxications chroniques. Les effets aigus sont dus à une exposition à une dose suffisamment élevée, variable suivant le type de solvant organique, et sont caractérisés par des symptômes plus transitoires, dont la disparition est rapide après l'exposition (Xiao et Levin, 2000). Les effets chroniques sont dus à une exposition répétée aux solvants et caractérisés par des symptômes apparaissant après une période d'exposition et des effets se poursuivant même lorsque l'exposition a cessé (Olsen et Sabroe, 1980).

I - 2.1 – Exposition aiguë

En ce qui concerne la neurotoxicité aux solvants, de nombreux travaux ont été consacrés aux conséquences d'une exposition aiguë à ces composés, en particulier aux solvants hydrocarbonés tels que le benzène, le toluène, le styrène... (Niklasson *et al.*, 1993 ; Niklasson *et al.*, 1997 ; Bowen *et al.*, 2006 ; Bushnell *et al.*, 2007). Plus particulièrement, suite à une exposition au toluène, une baisse de la vigilance (Baelum *et al.*, 1990) et des perturbations de l'audition ont été observées (Morata *et al.*, 1995), malgré la difficulté de pouvoir dissocier la contribution de l'exposition au toluène de celle de la nuisance sonore souvent présente dans les entreprises industrielles (Chouaniere *et al.*, 2001 ; Demange *et al.*, 2001a et 2001b ; Campo et Maquin, 2007 ; Hoet et Lison, 2008 ; Lund et Kristiansen, 2008). Cependant, les effets constatés après une exposition aiguë ne démontrent pas que les solvants peuvent produire des atteintes réversibles ou non au niveau du système nerveux central (SNC) ; c'est pourquoi l'évaluation d'effets permanents sur le SNC suite à une exposition chronique est une nécessité.

I - 2.2 – Exposition chronique

Ainsi, différents auteurs se sont intéressés à l'exposition chronique aux solvants et ont montré une neurotoxicité altérant les différentes structures des systèmes nerveux périphérique et central, ainsi que certaines fonctions cognitives (Baker, 1994 ; White et Proctor, 1997 ; Xiao et Levin, 2000). De manière générale, l'exposition chronique à des solvants organiques entraîne des atteintes cérébrales irréversibles, associés à des troubles intellectuels et à une baisse des performances motrices, des altérations vestibulaires, une perte auditive ainsi que des troubles de l'humeur (Morrow *et al.*, 1990 ; Bazydlo-Golinska, 1993 ; Kishi *et al.*, 1993 ; Ellingsen *et al.*, 1997). Les doléances les plus couramment relevées sont des vertiges et des

troubles de l'équilibre (Kishi *et al.*, 1993 ; Indulski *et al.*, 1996 ; Lee *et al.*, 2003), les anomalies se situant au niveau des voies vestibulaires, du cervelet, du thalamus ou des ganglions de la base (Arlie-Søborg *et al.*, 1981 ; Caldemeyer *et al.*, 1996 ; Miyagi *et al.*, 1999 ; Sulkowski, 2002 ; Ayadin *et al.*, 2003 ; Rigdway *et al.*, 2003). De plus, l'exposition aux solvants organiques augmente le risque d'accidents professionnels, particulièrement les maladroites et chutes (Hunting *et al.*, 1991). Ces types d'accident pourraient être dus à un déficit dans les fonctions impliquées dans la vigilance et le contrôle postural (Vouriot *et al.*, 2004).

I - 2.3 – Moyens de prévention

La prévention des maladies d'origine professionnelle recommande que l'exposition des personnes aux polluants présents dans l'air des lieux de travail soit évitée ou réduite au niveau le plus faible possible. Concrètement, il est nécessaire de définir pour les concentrations atmosphériques des niveaux à ne pas dépasser, appelés valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) (Courtois, 2007). La valeur limite d'un composé chimique représente sa concentration dans l'air que peut respirer une personne pendant un temps déterminé sans risque d'altération pour sa santé, même si des modifications physiologiques réversibles sont parfois tolérées. Aucune atteinte organique ou fonctionnelle de caractère irréversible ou prolongé n'est raisonnablement prévisible (Loménède, 1988). Toutefois, l'expérience montre que de nouvelles pathologies continuent à être découvertes ; c'est pourquoi il convient que les moyens de prévention retenus visent à abaisser les niveaux d'exposition à des valeurs aussi basses que raisonnablement possible. Pour respecter ces seuils limites de concentrations sont mis en oeuvre des moyens de prévention collectifs (réduction à la source de l'exposition par l'aération des pièces, par la ventilation utilisant l'aspiration et par le stockage des produits dans

une pièce adaptée) et éventuellement individuels (gants, lunettes, blouse, masque). La substitution d'un produit toxique par un produit ayant des propriétés techniques similaires mais non toxiques est à ce jour le meilleur moyen de prévention. Par exemple, le benzène, solvant classé dans le groupe I (agent cancérigène pour l'homme), est désormais remplacé par des solvants chlorés moins dangereux, mais plus difficiles à manipuler et plus coûteux. Malgré toutes ces recommandations, l'exposition professionnelle aux solvants, toujours présente, restera une préoccupation quant à son impact sur la santé de l'homme au travail.

I - 3 – Solvants organiques et fonction d'équilibration

I - 3.1 – Définition de la fonction d'équilibration

La fonction d'équilibration assure la gestion du positionnement du corps dans l'espace par la stabilisation de la posture et du regard, à travers le traitement central d'informations neurosensorielles visuelles, vestibulaires et somatokinesthésiques, et d'informations quant à la planification et la programmation de mouvements volontaires (Diener *et al.*, 1984a ; Horak et Nashner, 1986 ; Massion, 1994). L'efficacité des mécanismes de régulation posturale est toujours plus cruciale lors de la complexification des situations à gérer, en particulier lors de conflits sensoriels. En effet, les afférences neurosensorielles participant au contrôle postural ont chacune un poids relatif qui varie d'un individu à l'autre, et selon l'âge, voire d'un instant à l'autre selon les difficultés d'équilibration à résoudre (Mirka et Black, 1990 ; Assaiante et Amblard, 1995 ; Lacour *et al.*, 1997 ; Perrin *et al.*, 1997 ; El-Kahky *et al.*, 2000).

I - 3.2 – Solvants organiques et contrôle postural

Concernant la stabilisation de la posture, la dépendance visuelle augmente avec l'âge (Pyykkö *et al.*, 1990, Perrin *et al.*, 1997) et s'associe à une détérioration des cellules sensorielles vestibulaires (Johnsson et Hawkins, 1972 ; Rosenhall et Rubin, 1975 ; Richter, 1980) et à une diminution de la qualité de l'information proprioceptive (Skinner *et al.*, 1984), induisant ainsi une dégradation de la qualité du contrôle postural (Perrin *et al.*, 1997). La contribution de ces afférences peut également varier en fonction de pathologies atteignant soit les centres nerveux supérieurs (Diener *et al.*, 1984b ; Horak et Nashner, 1986 ; Norré, 1990 ; Horak, 1992), soit directement les capteurs sensoriels (Roques *et al.*, 1992), ou en fonction de l'expérience et des apprentissages moteurs. En effet, la pratique des activités physiques et sportives semble modifier ou améliorer le contrôle postural (Mesure et Crémieux, 1992 ; Mesure *et al.*, 1994 ; Crémieux *et al.*, 1995 ; Mesure *et al.*, 1997), en permettant le maintien de la sensibilité de certains capteurs (Hu et Woollacott, 1994 ; Perrin *et al.*, 1998 ; Gauchard *et al.*, 2003 ; Gauchard *et al.*, 2004) et la mise en place de nouveaux comportements moteurs (Lord et Castell, 1994 ; Wolfson *et al.*, 1996 ; Buchner *et al.*, 1997).

Les solvants peuvent induire des troubles spécifiques du contrôle postural et de l'équilibration (Ledin *et al.*, 1989 ; Moller *et al.*, 1990). En effet, une altération de la voie cérébello-vestibulaire est une des conséquences de l'exposition aiguë aux solvants organiques (Niklasson *et al.*, 1993). De plus, l'étude des effets neurotoxiques sur le système nerveux central d'une exposition chronique à certains solvants organiques à de faibles concentrations a mis en évidence des perturbations de la fonction d'équilibration, notamment de la stabilisation de la posture, chez des salariés exposés (Ledin *et al.*, 1989 ; Kuo *et al.*, 1996 ; Yokoyama *et al.*, 1997 ; Aylott et Prasher 2002 ; Iwata *et al.*, 2005 ; Vouriot *et al.*, 2005); par exemple, une exposition chronique à de faibles concentrations au toluène peut engendrer des altérations au niveau des fonctions vestibulo-proprioceptives se traduisant par une diminution de la qualité du

contrôle postural (Smith *et al.*, 1997). Ces perturbations pouvant être des facteurs de risque favorisant les accidents du travail.

I - 3.3 – Solvants organiques et stabilisation du regard

Concernant la stabilisation du regard, fonction participant au maintien postural gérée par l'équilibration, de nombreux travaux ont également été conduits. La stabilisation du regard est une fonction permanente permettant la coordination entre le mouvement des yeux et celui réalisé simultanément par la tête (Gaymard *et al.*, 2000 ; Hess et Angelaki, 2003 ; Ono et Ujike, 2005). La stabilisation du regard est ainsi permise par les réflexes vestibulo-oculaire (Crane et Demer, 1997 ; Paige *et al.*, 1998) et visuo-oculaire (Schweigart *et al.*, 1995). Cependant, certaines situations peuvent entraîner un conflit et non une synergie entre ces réflexes, provoquant des sensations vertigineuses telles celles rencontrées dans le mal des transports (Griffin et Newman, 2004 ; Bronstein, 2005). L'orientation du regard est définie par les mouvements oculaires qui saisissent une cible se trouvant dans le champ visuel. Ce mouvement oculaire a pour but d'amener la région centrale de la rétine, la fovéa, dont la discrimination est fine, sur une cible d'intérêt (Lewis *et al.*, 2003 ; Hopp et Fuchs, 2004). Le déplacement de la fovéa est permis grâce au système oculomoteur permettant la combinaison de mouvements rapides, les saccades, et de mouvements lents et lisses, les poursuites (Krauzlis *et al.*, 1999 ; Gardner et Lisberger, 2001 ; Erkelens, 2005). Ce mécanisme, propice à une observation simple et précise, est le reflet de nombreux mécanismes neuronaux. En effet, l'oculomotricité est un programme moteur primaire se caractérisant par une activité motrice acquise par apprentissage et constitue une motricité fonctionnelle impliquant de nombreuses aires corticales dans la régulation et la mise en place des réponses visuo-oculomotrices (Young, 1995 ; Gaymard *et al.*, 1998 ; Pierrot-Deseilligny *et al.*, 2004 ; Ettinger *et al.*, 2005 ; Neggers *et al.*, 2005 ; Milea *et*

al., 2005). En ce sens, des différences dans les performances oculomotrices sont présentes selon le stade de développement ontogénétique (Moschner et Baloh, 1994 ; Kramer *et al.*, 2005 ; Kerber *et al.*, 2006) et sont constatées aussi bien pour les saccades, qu'elles soient réflexes ou volontaires (Fischer *et al.*, 1997 ; Butler *et al.*, 1999 ; Klein et Foerster, 2001), que pour les poursuites (Kanayama *et al.*, 1994 ; Tajik-Parvinchi *et al.*, 2003). Une lésion ou déficit d'une ou plusieurs des aires cérébrales intervenant dans l'oculomotricité peut alors entraîner une dégradation des réponses oculomotrices (Pierrot-Deseilligny, 1994 ; Heide *et al.*, 1996 ; Heide et Kompf, 1998) ; tel est le cas des sujets atteints de maladie d'Alzheimer (Hutton *et al.*, 1984) ou de maladie de Parkinson (Armstrong *et al.*, 2002 ; Chan *et al.*, 2005). La fatigue entraîne des altérations similaires aux différentes pathologies ou autres déficits neuronaux par une baisse de la vigilance (Bahill et Stark, 1975 ; Yuan et Semmlow, 2000). Dans l'étiologie de vestibulopathies bilatérales périphériques, avec absence de réponses nystagmiques lors de la stimulation aux épreuves caloriques, peuvent parfois être incriminées des infections virales, des pathologies systémiques (cardiovasculaire, thyroïdienne, asthme), immunitaires, mais également une exposition à des agents neurotoxiques (Vibert *et al.*, 1995a et 1995b). Cependant, certaines substances neurotoxiques sont connues pour modifier la réponse visuo-oculomotrice.

Ainsi, l'expérimentation animale a montré d'une part, qu'une exposition aiguë au toluène, styrène ou trichloréthylène, induisait une altération du réflexe optocinétique et de la génération de saccades (Niklasson *et al.*, 1993), ainsi qu'une augmentation de la durée du nystagmus post-rotatoire (Morata *et al.*, 1995) et d'autre part, qu'une intoxication aux solvants perturbait l'arc réflexe vestibulo-oculomoteur en bloquant l'inhibition du réflexe vestibulo-oculaire exercée par le cervelet (Ödkvist *et al.*, 1983). Cependant, chez l'homme, l'exposition au styrène et au toluène n'entraîne pas de nystagmus positionnel, mais engendre une augmentation de la vitesse des saccades et une diminution du nystagmus provoqué par le

réflexe vestibulo-oculaire (Ödkvist *et al.*, 1983 ; Moller *et al.*, 1990). De plus, une exposition chronique aux solvants organiques est aussi reconnue pour altérer la discrimination des couleurs (Gobba et Cavalleri, 2003) et le contrôle du regard (Nylén *et al.*, 1991 ; Aylott et Prasher, 2002). Il est également reconnu que le contrôle du regard, en particulier par les saccades oculaires, est en rapport avec la vigilance et l'attention aux éléments de l'espace (Bocca et Denise, 2006 ; Fischer et Weber, 1993). Du fait de ces mêmes manifestations chez des sujets atteints de tumeurs cérébelleuses, le cervelet semble être la partie la plus vulnérable du système nerveux central aux solvants (Ödkvist *et al.*, 1983).

I - 4 – Problématique

L'exposition chronique aux solvants engendre des déficits au niveau du SNC et plus particulièrement au niveau du cervelet, centre régulateur de l'équilibre postural. Ainsi, la fonction d'équilibration, gouvernant le contrôle postural et la stabilisation du regard, semble être dégradée. Cependant, peu d'études se sont intéressées aux effets neurotoxiques induits par une exposition chronique à des solvants organiques sur le contrôle postural par une évaluation posturographique, cette technique étant reconnue comme un moyen d'investigation performant pour déterminer les effets neurotoxiques sur le SNC (Ledin *et al.*, 1991 ; Kuo *et al.*, 1996 ; Yokoyama *et al.*, 1997 ; Iwata *et al.*, 2005 ; Vouriot *et al.*, 2005), et sur la qualité de l'oculomotricité (Ödkvist *et al.*, 1987 ; Ödkvist *et al.*, 1992 ; Pollastrini *et al.*, 1994 ; Niklasson *et al.*, 1997). De plus, en grande majorité, ces études portant sur l'exposition chronique ont été réalisées avec des concentrations proches ou supérieures aux VLEP aux agents chimiques dans les entreprises en France.

Ainsi, l'objectif de ce travail a été de rechercher, dans une population professionnellement exposée, l'existence de troubles de l'équilibre et de l'oculomotricité qui pourraient constituer des signes précoces d'une atteinte du système nerveux central.

Cette recherche a contribué à l'exploration des relations entre l'exposition de populations à des agents physico-chimiques présents dans l'environnement et leurs conséquences biologiques, fonctionnelles ou cliniques précoces, c'est-à-dire avant l'installation de signes pathologiques avérés. La mise en évidence de tels effets précoces pourra contribuer à la compréhension de la nature des menaces environnementales et permettre le développement d'actions de prévention. Cette thèse témoigne de l'étroite intrication des problématiques et approches visant à l'évaluation des risques d'origine professionnelle et environnementale générale. L'hypothèse principale est qu'une exposition professionnelle aux solvants organiques à de faibles concentrations est susceptible d'altérer la fonction d'équilibration notamment au niveau de l'oculomotricité et du contrôle postural des salariés, pouvant ainsi contribuer à la survenue d'accidents du travail.

Cette étude permettra de rechercher des différences entre des sujets exposés et non exposés par l'utilisation d'outils d'exploration fonctionnelle posturographiques ambulatoires ou non, et de la vidéonystagmographie, afin de mieux appréhender les risques environnementaux auxquels sont soumis quotidiennement des salariés exposés dans des laboratoires d'analyses et dans une entreprise de fabrication de colle. Enfin, une synthèse des travaux menés tentera de mettre en avant l'implication de nos résultats dans le domaine de la santé publique et plus particulièrement dans l'exploration fonctionnelle chez l'homme au travail.

II – ANATOMIE DESCRIPTIVE ET FONCTIONNELLE DE LA FONCTION D'EQUILIBRATION

Le système nerveux central, plus exactement le tronc cérébral, intègre de manière continue des informations provenant de capteurs sensoriels (vision, oreille interne, proprioception et extéroception) qui vont être comparées entre elles, mais aussi avec le vécu antérieur du sujet, de manière à élaborer une réponse motrice effectrice, visant à stabiliser d'une part le regard et d'autre part la posture (Perrin et Lestienne, 1994).

L'homme, en position érigée, est soumis aux lois inéluctables de la gravité (Perrin et Lestienne, 1994). Du fait de son appui bipodal, le rapport entre la surface d'appui et la taille de l'homme est faible du à l'étroitesse du polygone de sustentation et à la situation haute du centre de gravité. L'homme doit donc réguler en permanence la projection de la verticale passant par son centre de gravité qui subit des microdéplacements dans ce polygone de sustentation (Perrin et Lestienne, 1994). Le maintien de la posture, beaucoup plus instable que celle des quadrupèdes fait intervenir des mécanismes complexes contrôlés par le SNC et implique un système de régulation tonique postural (Massion et Woollacott, 1996).

II - 1 – Les différentes entrées sensorielles

II - 1.1 – Extéroception plantaire

L'homme vit sur le sol terrestre dans une posture érigée et en raison du champ de gravité et des lois de la mécanique, son pied est astreint à être sa surface d'appui pour maintenir cette posture et par conséquent son équilibre.

Le pied contient des récepteurs sensoriels susceptibles d'informer avec précision le système nerveux central sur la situation du point d'application de la force de pression au niveau de la surface d'appui et d'assurer son contrôle permanent grâce à des boucles de rétroaction rapide. Ces récepteurs articulaires et musculaires, dont la quasi-totalité est sous la dépendance du nerf tibial postérieur (Do *et al.*, 1990), font du pied une véritable plate-forme dynamométrique chargée d'analyser les variations de pression à la base du corps humain (Enjalbert *et al.*, 1993).

Les informations extéroceptives de la voûte plantaire sont indispensables au contrôle postural (Okubo *et al.*, 1980 ; Diener *et al.*, 1984b ; Magnusson *et al.*, 1990) et peuvent devenir prépondérantes lors de défaillances des systèmes visuel et vestibulaire (Perrin et Lestienne, 1994).

II - 1.2 – Proprioception

Les informations proprioceptives relatives aux mouvements des articulations, aux déformations des tissus musculaires et cutanés, jouent un rôle important dans le maintien de l'équilibre (Roll et Roll, 1987 ; Perrin et Lestienne, 1994). Ces afférences sensorielles proviennent de trois types de récepteurs : les récepteurs fusoriaux, les récepteurs tendineux de Golgi et les récepteurs articulaires.

Récepteurs fusoriaux

Dispersés à l'intérieur du muscle, ils participent de façon prépondérante au maintien de l'activité tonique des motoneurones par la voie réflexe dite myotatique. Sollicités par l'étirement des muscles antigravitaires, ces capteurs, appelés aussi fuseaux neuromusculaires, sont constitués de 6 à 8 fibres intrafusales parmi lesquelles on distingue les fibres dynamiques à

sac nucléaire, les fibres statiques à sac nucléaire et les fibres statiques à chaînes nucléaires. Chaque fuseau neuromusculaire est, en outre, sous le contrôle de deux systèmes moteurs gamma, l'un dynamique et l'autre statique.

Récepteurs tendineux de Golgi

Situés à l'extrémité de la fibre musculaire, ces mécanorécepteurs sont sensibles à une tension exercée soit par l'étirement passif de la fibre musculaire, soit par l'activation des fibres musculaires.

Récepteurs articulaires

La majorité de ceux-ci est localisée au niveau des articulations de la capsule articulaire. Les récepteurs articulaires sont des corpuscules de Ruffini (sensibles à la position des pièces articulaires et à la rotation des articulations) des corpuscules de Pacini (en nombre plus faible que les précédents) et les récepteurs de Golgi.

II - 1.3 – Système vestibulaire

II - 1.3.1 – Anatomie

Les récepteurs de l'équilibration sont situés dans l'oreille interne à l'intérieur du labyrinthe qui comporte une partie osseuse et une partie membraneuse. Le labyrinthe osseux situé à l'intérieur du rocher comprend à sa partie moyenne le vestibule dont le prolongement vers l'avant constitue le limaçon renfermant la cochlée, organe de l'audition. Vers l'arrière s'abouchent les trois canaux semi-circulaires dont la disposition à l'intérieur du rocher est fixée par trois cavités définissant le canal horizontal et les deux canaux verticaux.

Le labyrinthe membraneux, rempli d'endolymphe, forme quant à lui un entrelacement de canaux et de sacs. Séparé des structures osseuses par la périlymphe dont la composition est très semblable à celle du liquide céphalo-rachidien, le labyrinthe membraneux comporte deux types de récepteurs.

Utricule et saccule

L'utricule et le saccule contiennent la macula qui comporte un épithélium sensoriel composé de cellules ciliées coiffées d'une masse muco-gélatineuse contenant des otolithes ou statoconies, fins cristaux de carbonate de calcium de densité élevée. La macule de l'utricule est orientée horizontalement alors que celle du saccule est orientée verticalement. Elles sont donc orthogonales l'une par rapport à l'autre.

Canaux semi-circulaires

Les canaux semi-circulaires sont au nombre de trois et situés dans des plans sensiblement orthogonaux. On peut ainsi décrire un canal vertical antérieur qui s'écarte de 40 degrés du plan frontal, un canal vertical postérieur qui s'écarte de 50 degrés du plan médian et d'un canal horizontal orienté vers le bas et vers l'arrière en formant avec le plan horizontal un angle de 30 degrés. Le canal vertical antérieur d'un côté est dans le même plan que le canal vertical postérieur de l'autre côté.

Chaque canal possède un renflement, l'ampoule, à l'intérieur duquel une membrane sensorielle, dénommée crête ampullaire, est recouverte d'une substance gélatineuse en forme de cupule. Cette crête ampullaire oblitère la lumière du canal. Les cils des cellules sensorielles s'enfoncent dans cette masse gélatineuse.

Cellules sensorielles ciliées

Les crêtes ampullaires des canaux semi-circulaires et des maculas utriculaire et sacculaire abritent deux types de cellules réceptrices : les cellules réceptrices de type I, en bouteille, et de type II, cylindriques. Elle comporte une plaque cuticulaire d'où émerge une soixantaine de cils – stéréocils – disposés en V dont la pointe est identifiée par un cil particulier le kinocil beaucoup plus long.

Les cellules sensorielles ciliées sont des mécano-récepteurs qui dans les conditions dites de "repos" sont caractérisées par une activité tonique soutenue ou dépolarisation spontanée. Sous l'effet des accélérations linéaires et angulaires, les stéréocils subissent une inclinaison du fait de la masse inertielle de l'endolymphe. Selon la direction de l'inclinaison par rapport au kinocil qui définit une polarité, une excitation ou une inhibition se produit. Ainsi, si les stéréocils sont inclinés vers le kinocil, une augmentation de décharges se produit ; inversement, une inclinaison en sens opposé provoque une diminution ou un arrêt des décharges. Ces récepteurs sont de type tonique.

II - 1.3.2 – Organe vestibulaire

L'organe vestibulaire permet la détection des accélérations linéaires, notamment celle de la gravité, par l'intermédiaire des organes utriculaires et sacculaires. Quant aux canaux semi-circulaires, leurs caractéristiques mécaniques sont adaptées à la détection des accélérations angulaires.

Utricule et saccule : capteur d'accélération linéaire

Les maculas utriculaire et sacculaire sont sensibles aux accélérations linéaires grâce à la disposition anatomique et spatiale des cellules réceptrices. Celles-ci sont disposées de part et d'autre d'une ligne imaginaire (la striola) qui délimite deux zones de polarité opposée. Chaque

cellule possède une direction privilégiée ou vecteur de polarisation. Pour un même coté de la striola, toutes les orientations possibles sont rencontrées permettant ainsi de couvrir horizontalement et verticalement les 360 degrés. C'est la force de cisaillement qui facilitera l'excitation d'une partie des récepteurs et inhibera l'autre partie des récepteurs de polarité opposée. En d'autres termes, ce système fonctionne selon le principe du "push-pull".

Canaux semi-circulaires : capteurs d'accélération angulaires

Sur chaque crête ampullaire, les cils sont disposés de façon identique avec tous les kinocils orientés vers l'utricule pour le canal horizontal et inversement à l'opposé, pour les canaux postérieur et antérieur. L'accélération angulaire produite dans le propre plan de chacun des canaux semi-circulaires provoque un déplacement inertiel de l'endolymphe qui incurve la cupula assimilable à un piston. Prenant en compte l'élasticité de la cupula, la viscosité de l'endolymphe et l'inertie du système, il est alors possible par une équation différentielle linéaire du second ordre, d'exprimer la relation entre la déviation de la cupula, autrement dit le piston, et l'accélération à laquelle est soumis le labyrinthe.

II - 1.4 – Système visuel

L'œil a un rôle prépondérant dans la régulation posturale (Dichgans *et al.*, 1978), puisqu'il permet de percevoir la position de son corps et des segments qui le composent vis-à-vis d'eux-mêmes et de l'environnement (Isableu *et al.*, 1997).

II - 1.4.1 – Les récepteurs visuels : dualité fonctionnelle de la vision

L'oeil est composé de deux zones, la rétine périphérique et la rétine centrale, faisant intervenir deux types de vision : la vision central et la vision périphérique.

Vision centrale

Considérée comme une fonction extéroceptive, elle concerne la reconnaissance et l'identification des formes, des textures et des couleurs, l'évaluation des dimensions, l'orientation et la localisation précises par l'évaluation des distances et des angles et l'analyse de la disparité binoculaire et de la parallaxe permettant au cerveau de reconstruire la troisième dimension. Ces particularités sont essentiellement assurées par la rétine maculaire dont les photorécepteurs sont surtout des cônes contenant trois pigments de sensibilité différente au spectre lumineux permettant la vision des couleurs. Cette partie de la rétine comporte chez l'homme une zone très particulière, la *fovea centralis*, qui est une dépression de 400 micromètres située au centre optique de la rétine. La fovéa est caractérisée par une densité très élevée en cônes. Ainsi, la vision centrale ou fovéale est spécialisée dans l'analyse fine de l'image (Perrin et Lestienne, 1994).

Vision périphérique

Considérée comme une fonction proprioceptive, elle renseigne sur les mouvements relatifs d'une scène visuelle. Cette fonction concerne la rétine périphérique tapissée en grande partie par un second type de photorécepteurs, les bâtonnets, contenant un pigment, la rhodopsine, permettant la vision crépusculaire, très sensibles à la lumière. L'acuité visuelle est néanmoins extrêmement réduite au-delà de 30 degrés d'excentricité. Ces photorécepteurs sont destinés par l'étendue de la rétine périphérique à jouer le rôle de tachymètre. Les travaux de Berthoz *et al.* (1975) ont en effet montré que la rétine périphérique était un excellent détecteur

de vitesse de mouvement de scènes visuelles animées par un déplacement linéaire ou angulaire. Ainsi, la vision périphérique ou extra-fovéale, fait intervenir la rétine périphérique dont la fonction est la perception du mouvement et la détermination de ses paramètres dynamiques : vitesse linéaire et angulaire, trajectoires (Lestienne *et al.*, 1976 ; Pelissier *et al.*, 1993).

La complémentarité des informations rétiniennes, céphaloproprioceptives et oculoproprioceptives (Berthoz *et al.*, 1989), est indispensable dans la détermination de la verticalité (Roll et Roll, 1987) ; l'ensemble de ces signaux semble former le lien entre les traitements cognitifs des coordonnées spatiales et la régulation posturale (Kerr *et al.*, 1985).

II - 1.4.2 – Muscles et nerfs oculomoteurs

Muscles oculomoteurs

Six muscles oculomoteurs assurent les mouvements de chaque globe oculaire:

Quatre muscles droits :

- le droit médial participe à l'adduction de l'œil (en dedans, s'approchant du plan médio-sagittal).
- le droit latéral participe à l'abduction de l'œil (en dehors, en s'éloignant du plan médio-sagittal).
- le droit supérieur participe à l'élévation de l'œil en associant une adduction et une intorsion (rotation interne).
- le droit inférieur participe à l'abaissement de l'œil en associant une adduction et une extorsion (rotation externe).

Deux muscles obliques :

- l'oblique inférieur participe à une extorsion (rotation externe) de l'œil en associant une abduction et une élévation.

- l'oblique supérieur participe à une intorsion (rotation interne) de l'œil en associant une abduction et un abaissement.

Nerfs oculomoteurs

Les six muscles oculomoteurs sont sous la dépendance de trois nerfs oculo-moteurs :

le nerf oculo-moteur commun (III^e nerf crânien) : c'est un nerf moteur qui innerve le releveur de la paupière supérieure, les muscles oculomoteurs à l'exception du droit externe et du grand oblique et par ses fibres parasymphatiques le constricteur de l'iris et la partie annulaire du muscle ciliaire. Ses noyaux d'origine sont situés dans les pédoncules cérébraux ;

le nerf trochléaire (IV^e nerf crânien) : c'est un nerf moteur qui assure l'innervation du muscle grand oblique. Son noyau d'origine est situé dans le mésencéphale ; il émerge du tronc cérébral entre les deux tubercules quadrijumeaux postérieurs ;

le nerf abducens (VI^e nerf crânien) : c'est aussi un nerf moteur qui innerve le muscle droit externe. Son noyau d'origine est situé au niveau de la protubérance (Perrin et Vibert, 2001).

II - 1.4.3 – Mouvement du regard

Les mouvements des yeux constituent un mode d'accès privilégié au monde qui nous entoure. Ils permettent, en plaçant les objets d'intérêt dans la partie centrale du champ visuel, d'explorer les scènes visuelles, d'en identifier les composants significatifs et d'acquérir les informations nécessaires pour pouvoir agir sur eux (préhension, évitement). Ainsi, l'exploration du monde visuel se fait par les saccades et les poursuites oculaires. La saccade oculaire est un mouvement réflexe ou volontaire à grande vitesse qui porte le globe oculaire d'un point de fixation à un autre. La vitesse maximale peut atteindre 600 °/s. La durée de la saccade est très brève. Chez le primate, elle de l'ordre de 20 à 100 ms selon l'amplitude de la saccade, de 1 à 2 degrés pour les micro-saccades, jusqu'à 50 degrés pour les saccades les plus

importantes généralement effectuées dans le plan horizontal. La latence peut être comprise entre 150 et 200 ms. La poursuite oculaire est un mouvement volontaire et régulier, qui permet de suivre un objet qui se déplace dans le champ visuel.

II - 2 – Organisation centrale de l'équilibration

Toutes les réactions de posture et d'équilibre ainsi que toutes les réponses de l'oculomotricité sont déclenchées et contrôlées à partir d'informations sensorielles et réalisées dans un ensemble d'opérations en rétro-contrôle.

II - 2.1 – Au niveau médullaire

La posture érigée apparaît d'abord comme le résultat de la contraction tonique des muscles striés, dont le maintien essentiel est le réflexe myotatique, défini comme la contraction réflexe d'un muscle induite par son propre étirement (Sherrington, 1906). Celui-ci trouve son origine dans les motoneurones alpha toniques de la moelle segmentaire ; la modulation du tonus musculaire fait intervenir des contrôles supra-spinaux à partir du noyau rouge, de la substance réticulée et du cervelet (Perrin *et al.*, 1987).

II - 2.2 – Au niveau du tronc cérébral

Les principales structures impliquées au niveau du tronc cérébral sont le noyau rouge, la substance réticulée et les noyaux vestibulaires. Les excitations réflexogènes par stimulations

labyrinthiques, proprioceptives et visuelles entraînent des réactions motrices, dont les réactions d'équilibration. L'organisation des mouvements conjugués verticaux et horizontaux des yeux est complexe. Elle implique des régions particulières du tronc cérébral et la bandelette longitudinale postérieure dont les fibres mettent en relation les noyaux oculomoteurs entre eux et avec les noyaux vestibulaires.

II - 2.3 – Au niveau des ganglions de la base

L'ensemble des noyaux gris de la base peut être considéré comme un jeu de deux servomécanismes superposés, qui assure la répartition du tonus musculaire, la régulation de certains automatismes moteurs, le choix et l'ajustement des schémas moteurs posturocinétiques les plus appropriés en fonction des informations sensorielles et notamment visuelles (Perrin et Lestienne, 1994).

II - 2.4 – Au niveau cortical

Les aires motrices corticales sont à l'origine du faisceau pyramidal dont le rôle fonctionnel essentiel est le contrôle moteur. Le cortex cérébral apparaît également comme une structure qui, à partir de multiples afférences sensorielles, gère le tonus musculaire et les ajustements posturaux nécessaires au maintien de l'équilibre (Perrin *et al.*, 1987).

En ce qui concerne les structures impliquées dans la stabilisation du regard, trois structures possèdent des neurones dont l'activité peut être reliée aux saccades oculaires : une structure sous-corticale, dite motrice du colliculus supérieur, qui est directement reliée à la région du tronc cérébral contenant les groupes de neurones codant pour les dernières étapes de

la commande vers les muscles de l'œil (Huerta *et al.*, 1986) et deux régions corticales, frontale (champ oculaire frontal) et pariétale (aire latérale intrapariétale). Dans le cortex frontal, le champ oculaire frontal participe à la formation du signal de poursuite (Mac Avoy *et al.*, 1991). Des études ont montré que les activités saccadiques et les activités de poursuite du champ oculaire frontal sont séparées et que ce champ pourrait être composé de plusieurs sous-parties (Tian et Lynch, 1996). Dans le cortex pariétal, deux aires extrastriées sont concernées : l'aire temporale médiane et l'aire temporale supérieure mésiale, situées à la limite du cortex pariétal postérieur. Les neurones de ces deux aires répondent à des stimuli visuels en mouvement et sont donc actifs lors de tâches de poursuite (Komatsu et Wurtz, 1988). Ces régions font partie des aires de traitement de l'information visuelle. Elles projettent vers le champ oculaire frontal et vers le tronc cérébral (Tusa et Ungerleider, 1988).

II - 2.5 – Contrôle cérébelleux

La microcircuiterie cérébelleuse est assimilable à une étonnante machinerie capable de moduler le jeu des muscles agonistes et antagonistes permettant de réguler l'amplitude et la vitesse du mouvement ou/et d'assurer la coordination temporelle des activités musculaires (Perrin et Lestienne, 1994). Le cervelet est principalement impliqué dans la mise en place de nouvelles combinaisons musculaires lors de la création d'un geste (Massion, 1992) et assure par l'intermédiaire des trois parties qui le composent (archécervelet, paléocervelet et neocervelet) la régulation des activités musculaires du mouvement volontaire global, des activités musculaires toniques de la posture et des activités musculaires toniques du maintien de l'équilibre.

III – METHODE

L'étude de la fonction d'équilibration, et notamment du contrôle postural, à l'aide de la posturographie, est un moyen d'investigation en plein essor depuis une trentaine d'années. En effet, des travaux ont été à l'origine de la mise au point de différentes plates-formes de forces normalisées (Kapteyn, 1972 ; Kapteyn *et al.*, 1983 ; Bizzo *et al.*, 1985 ; Shepard, 1989) permettant l'enregistrement des déplacements fins du centre de pression des pieds de l'homme debout immobile pendant un temps donné. Grâce à la miniaturisation et l'avancement technologique considérable dans le domaine de l'électronique, certaines plates-formes sont désormais ambulatoires permettant ainsi l'évaluation du contrôle postural en milieu professionnel. En ce qui concerne de la stabilisation du regard, après l'évaluation par l'électronystagmographie, technique d'exploration de la motricité de l'oeil (Bjork, 1954 ; Davidson, 1960 ; Huber, 1961), une nouvelle modalité d'évaluation du système oculomoteur a vu le jour : la vidéonystagmographie (VNG-Ulmer, Synapsys, Marseille), dispositif d'observation, d'enregistrement et d'analyse des mouvements oculaires (Guillemant *et al.*, 1995 ; Vitte *et al.*, 1995 ; Timsit et Semont, 1999). La vidéonystagmographie permet grâce à un algorithme sophistiqué d'obtenir des mesures de mouvements oculaires précises, en particulier les composantes verticale, horizontale et torsionnelle, avec une très grande fiabilité. La précision obtenue est de l'ordre du quart de degré.

III - 1 – Posturographie

III - 1.1 – Plate-forme de posturographie dynamique informatisée (EquiTest, Neurocom)

Les analyses informatisées des mouvements du corps et des réponses musculaires permettent de déterminer la vitesse des ajustements posturaux et les stratégies mises en jeu par un sujet (Nashner et McCollum, 1985 ; Kleiber *et al.*, 1995 ; Ledin *et al.*, 1990). EquiTest (NeuroCom, Clackamas, Oregon, USA) est un outil généralement utilisé pour décrire les mécanismes neurophysiologiques de la sensorimotricité et du contrôle postural (Voorhees, 1989), lors de la posture statique et dynamique soumise à différentes conditions environnementales (Woollacott *et al.*, 1986 ; Horak *et al.*, 1988). Cet outil utilise une technique appelée posturographie dynamique informatisée qui analyse les possibilités d'un sujet à maintenir ou à retrouver l'équilibre dans une suite de tests reproduisant les situations complexes que le sujet peut rencontrer dans la vie courante. Le principe du test repose sur le fait qu'en position debout sur une surface plane un peu plus grande que celles des pieds, l'équilibre se fait grâce à des oscillations du corps dans le sens antéro-postérieur autour de l'axe horizontal passant par l'articulation des chevilles. Ces oscillations ne peuvent dépasser une amplitude de 8,5 degrés en avant et de 4 degrés en arrière ; en effet, au-delà de cette limite, le sujet doit avancer un pied pour éviter la chute.

EquiTest est composé d'une plate-forme munie de capteurs de force (Fig. 1). Cette plate-forme est équipée de quatre jauges de contraintes disposées symétriquement sur la surface d'appui. La fréquence d'échantillonnage des enregistrements est de 100 Hz utilisant un convertisseur 12 bits A/D. Les données sont ensuite filtrées avec un filtre Butterworth de second ordre. La plate-forme est soit fixe, soit mobile avec les mouvements du sujet, qui lui

imprime des mouvements de bascule antérieurs ou postérieurs exactement proportionnels à ces oscillations. Les capteurs détectent les oscillations du sujet, exercées par ses pieds pour assurer le maintien de son équilibre.



Fig. 1 – *Plate-forme de posturographie dynamique informatisée*
(EquiTest, NeuroCom International, Inc., Clackamas, OR).

Lorsque la plate-forme est mobile de façon synchrone aux mouvements du sujet, elle est dite asservie et donne ainsi, par l'intermédiaire de la proprioception, l'impression de ne pas osciller.

Un panorama visuel englobe le sujet devant et sur les côtés. Ce panorama est également soit fixe, soit asservi aux oscillations du sujet grâce aux informations fournies par la plate-forme. Dans ce dernier cas, la vision est dite faussée.

III - 1.1.1 – Test d'organisation sensorielle (SOT)

Au cours du test d'organisation sensorielle (SOT), les informations visuelles et somato-sensorielles sont perturbées pour évaluer la capacité du sujet :

- à utiliser chacune des entrées visuelle, vestibulaire et -extéro-proprioceptive pour contrôler sa position (Black *et al.*, 1983 ; Nashner, 1985),

- à supprimer chacune des afférences donnant des informations d'orientation inexactes (Nashner, 1976 ; Nashner et Berthoz, 1978), c'est-à-dire à gérer des situations de conflits sensoriels.

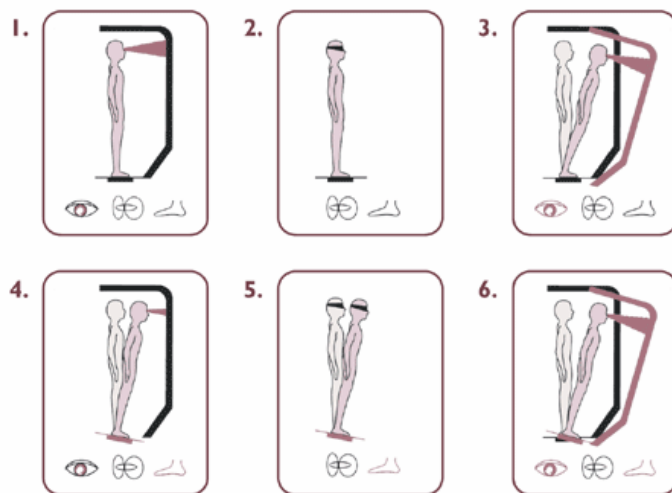


Fig. 2 – Les six conditions du test d'organisation sensorielle (SOT) (EquiTest, NeuroCom International, Inc., Clackamas, OR).

Le sujet est testé dans six conditions sensorielles différentes d'une durée de 20 secondes chacune (Fig. 2 ; Tabl. I). Chaque condition est répétée trois fois afin d'obtenir une valeur moyenne qui reflète au mieux la capacité du sujet. Les consignes dispensées sont de rester bien droit, les bras ballants le long du corps et de fixer un point du panorama. Dans les trois premières conditions, la plate-forme est fixe :

Première condition : la plate-forme et le panorama sont fixes et le sujet a les yeux ouverts. Le sujet dispose alors des informations visuelles, vestibulaires et proprioceptives toutes concordantes.

Deuxième condition : la plate-forme et le panorama sont fixes ; le sujet a les yeux fermés, ne disposant que des informations vestibulaires et proprioceptives.

Troisième condition : la plate-forme est fixe et la vision est stabilisée. Le panorama est asservi aux oscillations antéro-postérieures du sujet, donnant ainsi à son système visuel une fausse information d'immobilité créant un conflit sensoriel entre la vision et les autres capteurs sensoriels.

Dans les trois conditions suivantes, la plate-forme est asservie aux oscillations antéro-postérieures du sujet donnant à son système proprioceptif la fausse impression d'une absence d'oscillations ; ainsi, ces conditions impliquent toutes un conflit sensoriel.

Quatrième condition : la plate-forme est asservie, le panorama est fixe et le sujet a les yeux ouverts. Pour maintenir son équilibre, le sujet dispose des informations visuelles et vestibulaires et des informations contradictoires d'immobilité fournies par le système proprioceptif.

Cinquième condition : la plate-forme est asservie et le sujet a les yeux fermés. Il y a un conflit entre les informations vestibulaires et proprioceptives et une absence d'informations visuelles.

Sixième condition : la plate-forme est asservie et la vision stabilisée. Il y a donc un conflit entre les informations vestibulaires qui rendent compte des oscillations du sujet et les informations erronées provenant des entrées visuelles et proprioceptives.

Tableau I – Les six conditions du test d'organisation sensorielle (SOT, EquiTest, NeuroCom International, Inc., Clackamas, OR. Vis = visuelles, vest = vestibulaire, propr = proprioceptives.

CONDITION	PANORAMA	PLATE-FORME	INFORMATIONS	
			exactes	trompées
1	Fixe	Fixe	Vis, vest, propr	...
2	Yeux fermés	Fixe	Vest, propr	...
3	Asservi	Fixe	Vest, propr	Vis
4	Fixe	Asservie	Vis, vest	Propr
5	Yeux fermés	Asservie	Vest	Propr
6	Asservi	Asservie	Vest	Vis, propr

Expression des résultats sur la plate-forme de posturographie lors du SOT

Le score d'équilibre (ES) d'une condition SOT est une mesure de la stabilité posturale calculée à partir des oscillations du sujet et notamment de celles de son centre de pression des pieds dans le plan sagittal (Nashner et Peters, 1990 ; Shepard *et al.*, 1993). Il compare l'amplitude maximum des oscillations du sujet à sa limite de stabilité à partir de cette formule :

$$ES = 12,5^\circ - \frac{(\theta_{\max} - \theta_{\min})}{12,5} \times 100$$

Le score est de 100 en l'absence d'oscillations et de 0 si ces dernières dépassent les limites de stabilité théorique (Nashner *et al.*, 1982). Il est représenté par un histogramme (Fig. 3) où chaque barre représente le score d'un essai d'une condition donnée ; le fond grisé représente, quant à lui, les valeurs normatives (score accompli par 95 % des sujets normaux de référence, soit le cinquième percentile) (Friedman *et al.*, 1988).

De plus, un score d'équilibre composite (C^{ES}) est déterminé. Il représente la moyenne pondérée de l'ensemble des conditions sensorielles et caractérise le niveau de performance posturale globale d'un sujet, c'est-à-dire à la fois la gestion des situations simples et complexes (avec ou sans conflits sensoriels) (Nashner, 1999 ; Colnat-Coulbois *et al.*, 2005). Il est calculé en faisant la moyenne des essais pour la condition 1 puis la condition 2. A ces deux moyennes sont ajoutés tous les scores d'équilibre de chaque essai obtenus pour les conditions 3 à 6 ; cette somme étant divisée par 14.

Afin d'identifier le poids relatif de chaque système sensoriel dans le contrôle postural, les ratios condition 2 / condition 1 (R^{SOM}), condition 4 / condition 1 (R^{VIS}) et condition 5 / condition 1 (R^{VEST}) sont calculés et interprétés comme reflétant respectivement les fonctions somatosensorielle, visuelle et vestibulaire. L'effet d'une préférence visuelle (R^{PREF}) sur le contrôle postural a également été calculé par le ratio conditions 3+6 / conditions 2+5 et l'effet de la proprioception faussée (R^{PMAN}) à travers le ratio conditions 4+5+6 / conditions 1+2+3 (Black *et al.*, 1995).

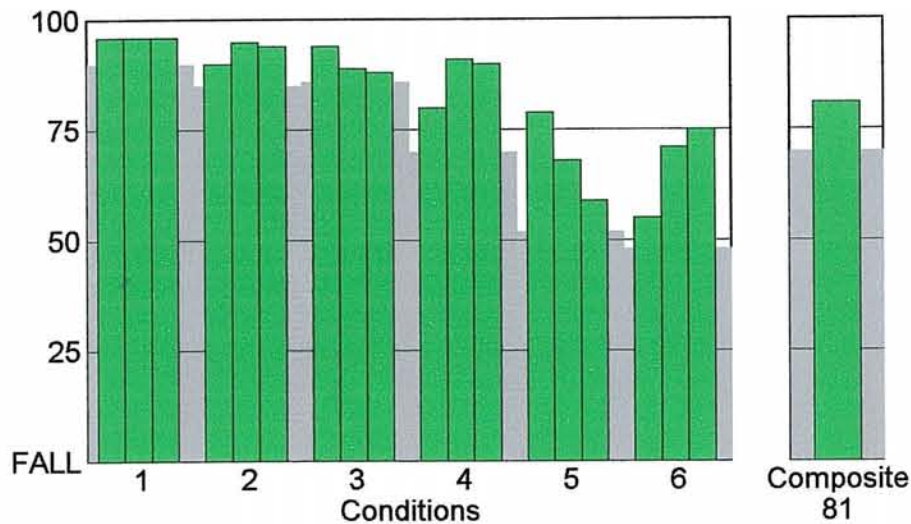


Fig. 3 – *Test d’organisation sensorielle (SOT), scores d’équilibre lors des six conditions ; sujet âgé de 22 ans (EquiTest, NeuroCom International, Inc., Clackamas, OR).*

III - 1.1.2 – Test de contrôle moteur (MCT)

Le test moteur évalue les réactions motrices, automatiques, provoquées par une perturbation brusque et imprévisible de la surface de support et teste ainsi :

- l’intégrité du contrôle automatique de la posture (cortex, tronc cérébral et voies spinales),
- la capacité du sujet :
 - à sélectionner un modèle (pattern) et une amplitude appropriés du mouvement,
 - à exécuter rapidement le mouvement,
 - à s’adapter à des mouvements imprévisibles.

Les séquences de translations de la plate-forme, d’amplitudes variables que ce soit vers l’avant ou vers l’arrière, provoquent des réponses posturales réflexes. Le sujet subit trois translations soudaines vers l’avant puis vers l’arrière, de petite, moyenne et grande amplitude. L’amplitude des translations est calibrée par rapport à la taille des sujets (Tabl. II).

Tableau II – Procédure du test de contrôle moteur (EquiTest).

Translations	Nombre	Durée (ms)	Amplitude (cm)
Faible	3	250	0,5 x (taille/72)
Moyenne	3	300	1,25 x (taille/72)
Grande	3	400	2,25 x (taille/72)

Expression des résultats sur la plate-forme de posturographie lors du MCT

Les mesures indiquent la symétrie de la répartition du poids, la vitesse de réaction (latence) et la force et la symétrie de la réponse (Fig. 4).

- La latence (Lat, en milliseconde) est définie comme étant le temps qui s'écoule entre le début de la translation du support et le début d'une réponse active du sujet lors d'un mouvement de ce support.

- Le score composite de latence (LCS) reflète la latence moyenne de chaque membre inférieur, dans les deux directions (avant et arrière) et selon les trois types de translations (faible, moyenne et grande).

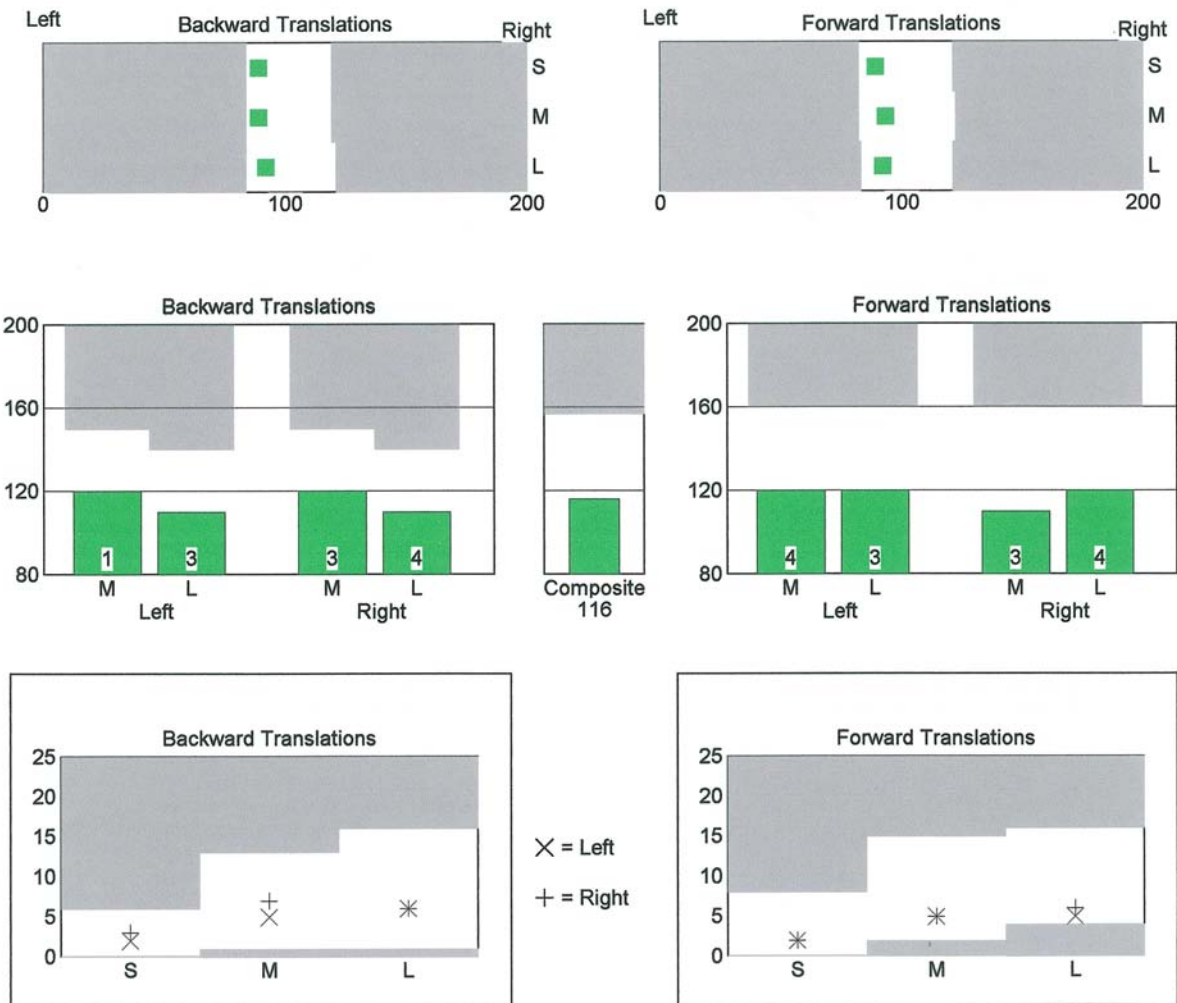


Fig. 4 – *Test de contrôle moteur (MCT)*. De haut en bas : répartition du poids, temps de réaction (msec), force et symétrie de la réponse neuromusculaire lors de translation du support de petite (S), moyenne (M) et grande (L) amplitude vers l’arrière (Backward) et vers l’avant (Forward), chez un sujet âgé de 22 ans (EquiTest, NeuroCom International, Inc., Clackamas, OR).

III - 1.2 – Plate-forme ambulatoire

Des épreuves de posturographie statique ont été réalisées sur une plate-forme ambulatoire, de forces verticales (Médicapteurs, Nice, France) à partir de laquelle sont enregistrés les déplacements du centre de pression des pieds (CPP) à une fréquence d’échantillonnage de 40 Hz. Cette plate-forme, composée d’un plateau reposant sur 3 ponts de

jauge avec une électronique fondée sur un convertisseur analogique / numérique 16 bits, est couplée au logiciel d'exploitation WinPosture 2000. Les caractéristiques métrologiques du convertisseur ont permis une précision de l'ordre de 0,1 mm. L'interface transformant les informations de pression en informations électriques permet de visualiser les positions successives du CPP au cours de l'enregistrement selon une abscisse droite/gauche et une ordonnée antéro-postérieure) et en fonction du temps d'enregistrement (statokinésigramme, Fig. 5). Ces enregistrements de déplacements du CPP permettent la mesure de la longueur (L) parcourue par les oscillations corporelles et de la surface (S) couverte par ces mouvements du CPP. La surface prise en compte est une ellipse de confiance englobant 90 % des points enregistrés. Cette procédure permet d'éliminer 10 % des points extrêmes qui peuvent être causés par des mouvements parasites, ne reflétant pas la régulation posturale (Lacour *et al.*, 1997).

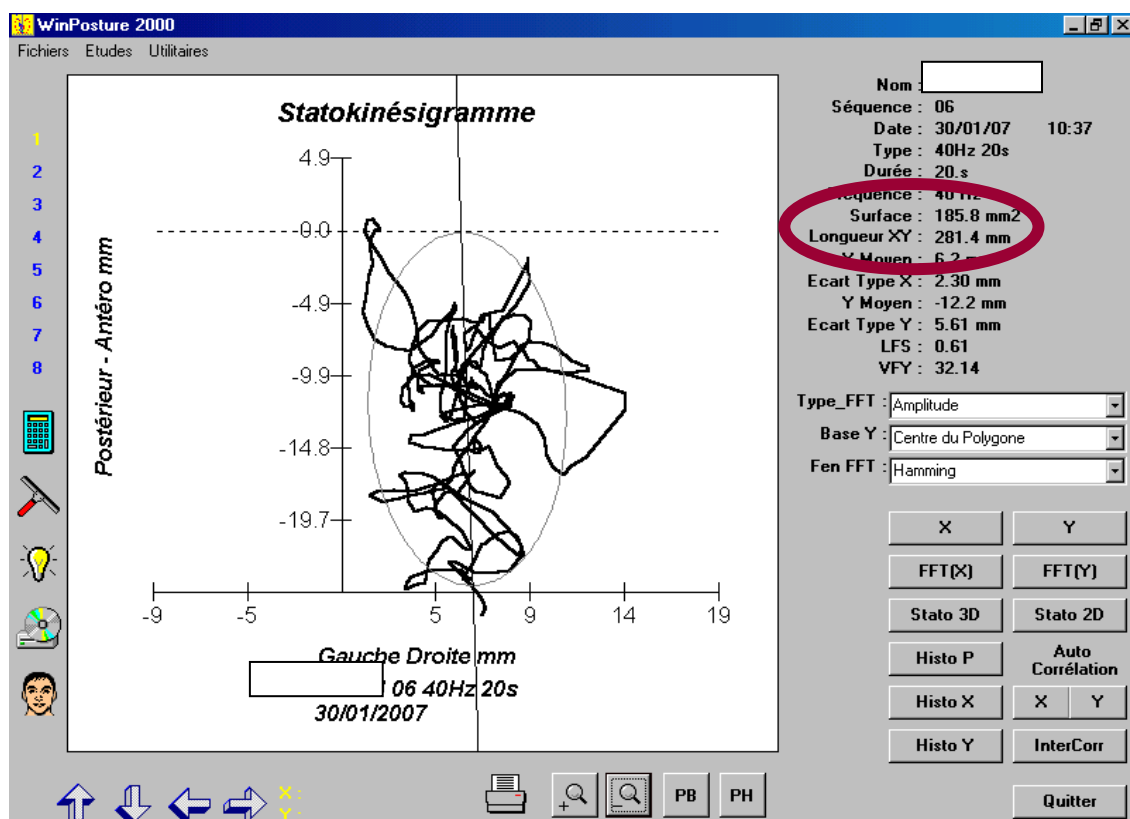


Fig. 5 – Statokinésigramme (Médicaptureurs, logiciel WinPosture, Nice). Sujet sain âgé de 38 ans. Longueur parcourue (ligne brisée) et surface couverte (ellipse de confiance à 90%) par le centre de pression des pieds.

L'ensemble des sujets a été testé lors de six conditions de difficulté croissante évaluant la capacité à utiliser efficacement les afférences sensorielles et à supprimer celles qui n'étaient pas appropriées. Pour fausser les informations, les afférences somatosensorielles ont été perturbées en interposant entre les pieds du sujet et la plate-forme un support en mousse d'une épaisseur de 3 mm (Orthomic, Sidas, France). Ce dernier perturbe à la fois les informations en provenance des récepteurs plantaires et les paramètres biomécaniques des réactions de rééquilibration, augmentant ainsi le poids des autres entrées sensorielles (Perrin *et al.*, 1998). Les informations visuelles ont été asservies aux déplacements de la tête des sujets par le port d'un masque translucide et solidaire des mouvements de la tête. Dans les trois premières conditions (C1-C3), les informations somatosensorielles ne sont pas altérées et les afférences visuelles sont présentes (C1), absentes (C2) ou asservies (C3). Dans les trois dernières conditions (C4-C6), les informations somatosensorielles sont faussées et les afférences visuelles sont respectivement présentes (C4), absentes (C5) ou asservies (C6). Cette méthodologie, qui constitue une version adaptée à une plate-forme ambulatoire du SOT d'EquiTest, s'apparente au « Clinical Test for Sensory Interaction in Balance » (CTSIB) (Shumway-Cook et Horak, 1986 ; Herdman, 1994) (Fig. 6).

Le protocole a consisté en un enregistrement de six conditions pendant 20 secondes à chaque essai, pendant lesquelles il a été demandé à chacun des sujets en position orthostatique sur la plate-forme, les pieds nus placés au niveau des repères (le placement des pieds est imposé avec une ouverture de 30°, permettant la reproductibilité du test), les bras le long du corps, respirant normalement sans inspiration ni expiration forcée, de rester le plus stable et le plus détendu possible, la tête dans l'axe d'une cible à hauteur des yeux placée 2 mètres devant eux durant la durée des enregistrements. Les conditions 3, 4, 5 et 6, qui sont des conditions perturbatrices, ont fait l'objet de trois essais entrecoupés d'une pause de quelques secondes.

Les conditions statiques 1 et 2, dites de référence, n'ont quant à elles pas été répétées, puisque généralement les scores d'équilibre obtenus lors de ces deux conditions sont très élevés lors du premier essai sauf lors de troubles de l'équilibre (Nashner et Peters, 1990), sous-entendant ainsi un effet de l'apprentissage peu significatif, voire nul, sur les essais suivants.

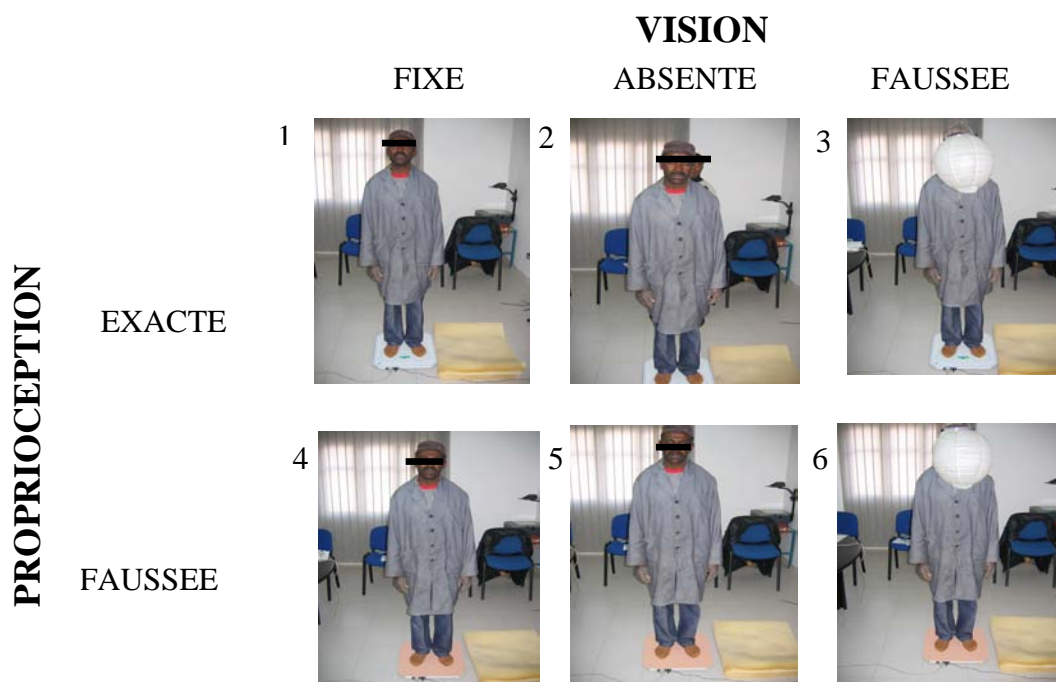


Fig. 6 – Les six conditions du protocole suivi sur la plate-forme ambulatoire (Médicapteurs - Systèmes, Nice).

Expression des résultats sur la plate-forme ambulatoire

Un contrôle postural de qualité est caractérisé par de faibles valeurs pour les paramètres longueur et surface des oscillations corporelles, le premier traduisant l'efficacité du contrôle postural, le second traduisant la précision du contrôle postural (Perrin *et al.*, 1993) (Fig. 5).

Afin d'évaluer la capacité du sujet à s'adapter et à ajuster sa performance motrice correctement et rapidement aux contraintes internes et externes, un score global d'équilibre (S^{GE}) est calculé en faisant la somme des surfaces décrites lors des conditions 1 et 2 auxquelles on ajoute les surfaces enregistrées lors des différents essais réalisés dans les conditions 3, 4, 5 et 6. Cette somme est alors divisée par le nombre total de conditions, c'est-à-dire par 14. Un S^{GE} est calculé de manière identique pour le paramètre longueur.

III - 2 – Vidéonystagmographie

La vidéonystagmographie est un dispositif d'observation, d'enregistrement et d'analyse des mouvements oculaires permettant l'exploration du système oculomoteur. La vidéonystagmographie permet grâce à un algorithme sophistiqué d'obtenir des mesures oculaires précises (un déplacement d'un quart de degré du globe oculaire est enregistré) avec une très grande fiabilité.

III - 2.1 – Dispositif

La vidéonystagmographie est composée d'une caméra infrarouge CCD (définition : 320 000 pixels) montée sur un masque similaire à ceux utilisés pour la plongée. Ce dispositif permet d'enregistrer en temps réel les mouvements oculaires. Les mouvements des yeux sont enregistrés sur l'œil non directif dans un axe horizontal. La résolution spatiale est inférieure à $0,1^\circ$.

Le sujet est installé dans un fauteuil fixe dans une pièce obscure en face d'un écran à une distance de 1,2 mètres. La tête du sujet est stabilisée afin d'obtenir uniquement une réponse

oculaire. Une cible blanche est projetée par un vidéoprojecteur (1200 ANSI lumens) sur l'écran. Le sujet a pour instruction de fixer et de suivre des yeux le point aussi vite et précisément que possible. Le déplacement de la cible est contrôlé par le logiciel de l'ordinateur préalablement défini. Afin d'obtenir des mesures précises en tenant compte des caractéristiques de chaque individu, une calibration a précédé chaque test.

III - 2.2 – Epreuves oculomotrices

III - 2.2.1 – Etude des saccades oculaires

L'étude des mouvements réflexes se différencie selon que la stimulation permet ou non une automatisation. Le temps de réalisation d'une saccade est fonction de l'incertitude spatiale mais aussi temporelle imposée par la stimulation (Carpenter et Williams, 1995). Effectivement, la diminution des incertitudes spatiale et temporelle entraîne une saccade réflexe (Schiller *et al.*, 2004). Ainsi, deux types de séquences ont été utilisés pour les épreuves de saccades afin de différencier ces deux types de mouvements réflexes.

Séquence régulière

La première séquence est composée de mouvements réguliers de la cible (Fig. 7). Le test débute par la fixation d'un point lumineux qui apparaît au milieu de l'écran. Une fois la séquence débutée, le point de fixation disparaît et réapparaît soit à droite, soit à gauche avec une angulation de 20°. Pendant la période de test de 35 secondes, le point alterne entre la droite et la gauche de l'écran avec une fréquence régulière de 0,30 Hz, sans repasser par la position centrale. Cette séquence est ainsi caractérisée par un temps d'apparition mais aussi un emplacement de la cible prévisible. Aucune incertitude n'existe dans ce test. Les saccades sont régulières, la séquence étant alors complètement prédictible (SCP).

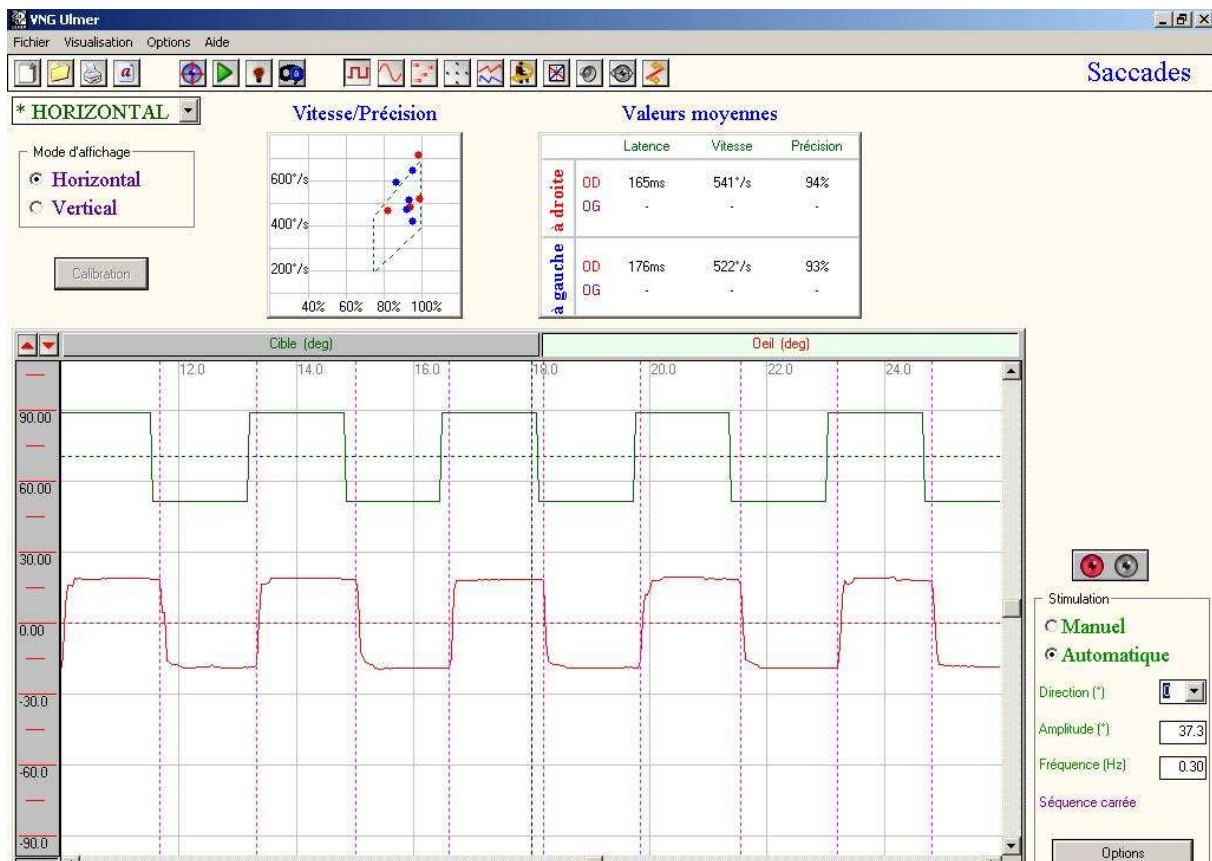


Fig. 7 – Test de saccades régulières, séquence complètement prédictible (SCP). En vert, stimulation visuelle ; en rouge, déplacements de l’œil du sujet (VNG-Ulmer, Synapsys).

Séquence aléatoire

La seconde séquence respecte le même procédé que la première (Fig. 8). Cependant, lors de ce second test, le temps d’apparition de la cible devient aléatoire. Ainsi, ce test se caractérise par un emplacement de la cible prévisible, défini par son amplitude et sa direction, mais avec une incertitude temporelle, la séquence étant alors temporellement aléatoire (STA).

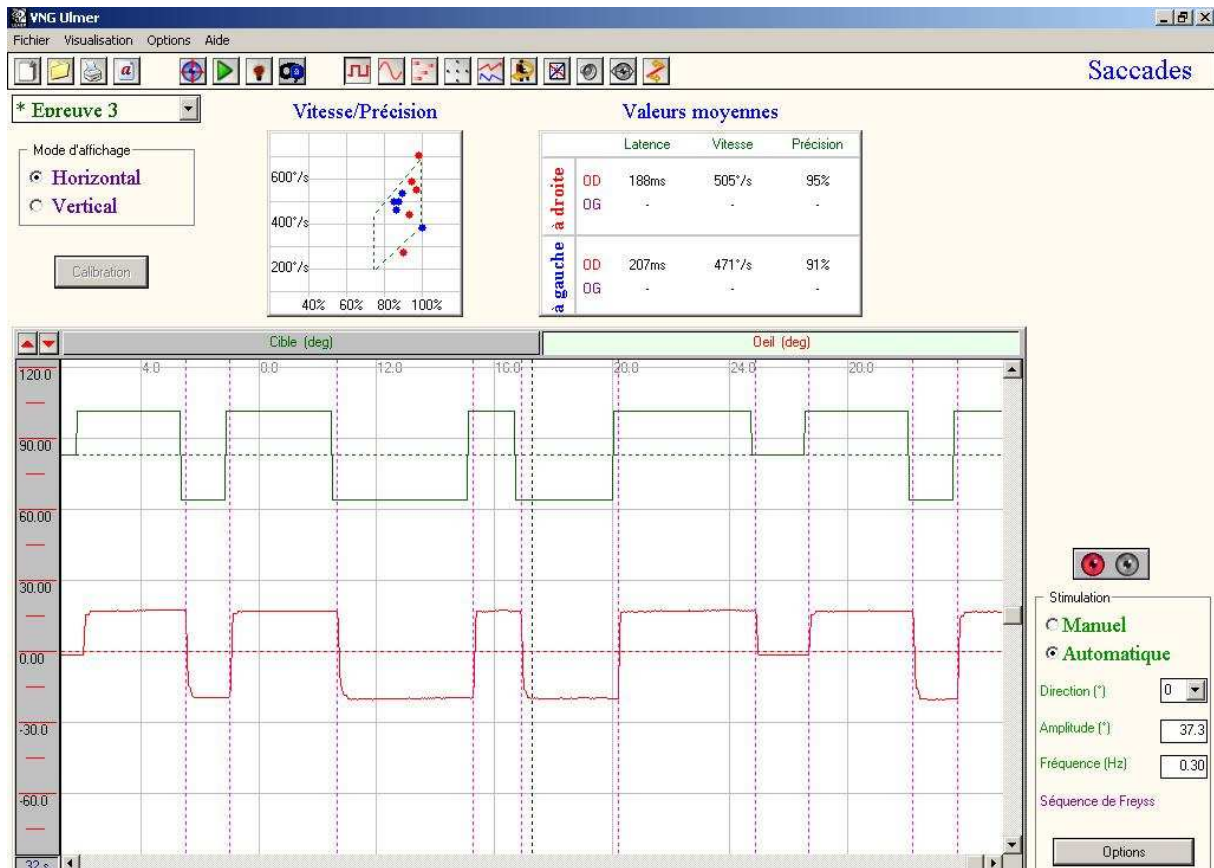


Fig. 8 – Test de saccade aléatoire, séquence temporellement aléatoire (STA). En vert, stimulation visuelle ; en rouge, déplacements de l’œil du sujet (VNG-Ulmer, Synapsys).

Paramètres vidéonystagmographiques d’analyse des saccades oculaires

La latence de refixation est le temps (millisecondes), qui sépare l’apparition d’une nouvelle cible et le début de la déflexion de l’œil qui part à sa rencontre. La latence de refixation est inférieure à 280 ms pour les sujets sains.

La précision est le rapport d’amplitudes entre la saccade de refixation et l’angle de déflexion de la cible. L’hypométrie est définie par une précision < 75 % et l’hypermétrie par une précision > 100 %.

III - 2.2.1 – Etude de la poursuite oculaire lente sinusoïdale

Le sujet a pour consigne de fixer et de suivre une cible lumineuse qui oscille de gauche à droite (Fig. 9). La cible est animée d'un mouvement horizontal, d'une amplitude égale à 45°, à la fréquence de 0,30 Hz. La tâche à effectuer est influencée par les consignes données par l'examineur avant ou pendant sa réalisation.

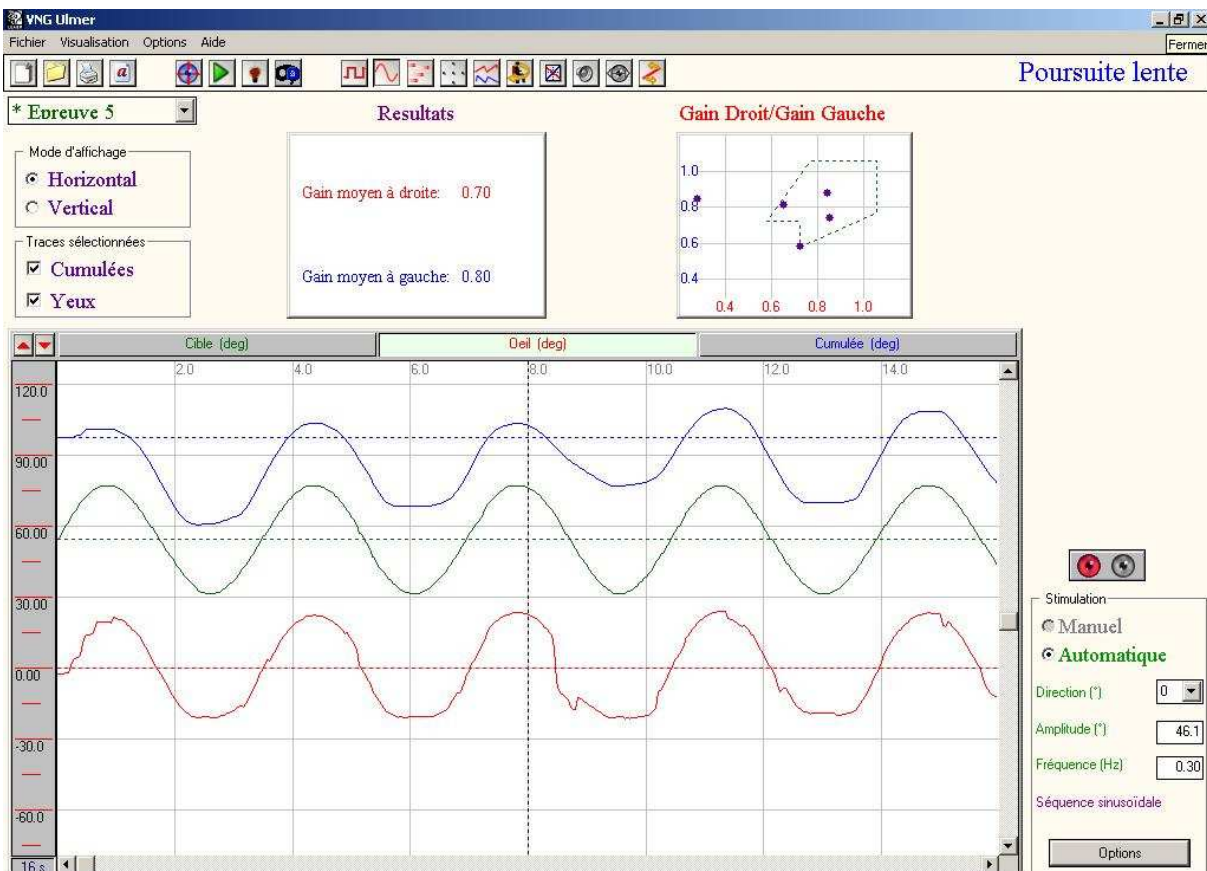


Fig. 9 – Test de poursuite oculaire lente sinusoïdale. En vert, stimulation visuelle ; en rouge, déplacements de l'œil du sujet ; en bleu, gain calculé à partir de ces deux courbes (VNG-Ulmer, Synapsys).

Paramètre vidéonystagmographique d'analyse de la poursuite oculaire

Le rapport de vitesse de déplacement de la cible et de celle de l'œil permet d'obtenir un gain. Ce gain est sans unité.

IV – PROTOCOLE 1 : EFFETS NEUROTOXIQUES D'UNE EXPOSITION PROFESSIONNELLE AUX SOLVANTS SUR LA FONCTION D'EQUILIBRATION

Etude publiée dans Neurotoxicity Research 2008 ; 13:185-196 (Annexe 4).

IV - 1 – Rappel

Des plaintes de vertiges et de trouble de l'équilibre liées à la toxicité des solvants sur le SNC ont été fréquemment rapportées (Kishi *et al.*, 1993 ; Indulski *et al.*, 1996 ; Lee *et al.*, 2003). Néanmoins, peu d'études posturographiques ont été réalisées bien que toutes ont montré des troubles de l'équilibre suite à une exposition chronique aux solvants organiques et toutes ont conclu que la posturographie est un outil d'une grande utilité dans l'investigation des effets toxiques des solvants sur le SNC (Ledin *et al.*, 1991 ; Kuo *et al.*, 1996 ; Yokoyama *et al.*, 1997 ; Iwata *et al.*, 2005 ; Vouriot *et al.*, 2005). Spécifiquement sur l'exposition professionnelle au toluène, de nombreuses études de cas ont montré des effets neurologiques. En effet, plusieurs études ont montré des modifications considérables chez les ouvriers, pour des concentrations atmosphériques comprises entre 157 et 251 mg/m³, sur la perception de la couleur et sur certains paramètres neurocomportementaux (Foo *et al.*, 1990 ; Abbate *et al.*, 1993 ; Vrca *et al.*, 1995 ; Vrca *et al.*, 1996 ; Boey *et al.*, 1997 ; Vrca *et al.*, 1997 ; Zavalic *et al.*, 1998 ; Eller *et al.*, 1999 ; Neubert *et al.*, 2001). De la même façon, l'exposition à l'éthanol est connue pour induire des changements neuroadaptatifs importants dans les fonctions du SNC, tels que les facultés d'apprentissage et de mémorisation (Jacobson *et al.*, 1990 ; Fadda et Rossetti, 1998).

Cependant, la littérature et les connaissances sont limitées concernant les effets neurotoxiques sur la posture et le contrôle du regard après des expositions chroniques aux solvants organiques inférieures aux VLEP tolérées sur les lieux de travail. Le but de l'étude

était d'évaluer les conséquences d'une co-exposition à de faibles concentrations à des solvants organiques sur l'équilibre et le contrôle du regard chez des laborantines en milieu hospitalier.

IV - 2 – Sujets et méthode

IV - 2.1 – Participants

Cette étude exposés – non-exposés, menée au Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, a concerné, en collaboration avec les médecins du travail, le personnel des laboratoires d'anatomie et cytologie pathologiques et du laboratoire de parasitologie. Le personnel exposé était salarié de cet hôpital depuis au moins trois ans.

Le groupe de participants exposés est composé de 12 femmes (âge médian = 49,5 ans, interquartile (IQR) = 7 ans), techniciennes de laboratoire en anatomie et cytologie pathologiques, salariées depuis une période médiane de 24 ans (IQR = 10 ans) et dont la tâche principale est de préparer des échantillons anatomiques pour une analyse microscopique. Ces échantillons sont conservés entre les différentes manipulations dans du formaldéhyde. Plusieurs fois par jour, elles réalisent des étalements sur lame d'échantillons anatomiques, les exposant ainsi au toluène et à l'éthanol. Après chaque manipulation, elles nettoient la surface de travail avec du toluène. La plus grande source d'exposition aux vapeurs de solvants organiques survient lors du rechargement du processeur de tissus, cette opération étant effectuée deux à trois par semaine. Durant toutes ces activités, elles portent des gants et une blouse de protection évitant ainsi tout contact entre le revêtement cutané et les substances chimiques utilisées. Malgré ces protections individuelles, les laborantines sont quotidiennement exposées à des vapeurs de différents solvants organiques, les principaux étant le toluène et l'éthanol, et sont exposées à d'autres substances chimiques tel que le formaldéhyde et la paraffine.

Afin d'estimer le niveau d'exposition aux principaux solvants organiques, des prélèvements individuels ont été effectués grâce au port d'un badge passif (Gabie, Arelco, France) pour le toluène et au port d'une pompe équipée d'un tube de charbon actif (SKC Pocket Pump 210-1002, UK) pour l'éthanol. Ces dispositifs ont été portés par chaque laborantine, à proximité des voies respiratoires, durant une journée complète de travail représentant au moins sept heures d'activité. Les concentrations de toluène et d'éthanol dans ces échantillons ont été mesurées par chromatographie liquide à haute pression couplée à une détection à ionisation de flamme.

Le groupe de participants non exposés est composé de 12 techniciennes, salariées dans le même hôpital que le groupe du personnel exposé, principalement au laboratoire de parasitologie (âge médian = 47,5 ans, IQR = 7 ans) ; leur principale tâche consiste en l'analyse d'échantillons sanguins par des techniques de coloration pour révéler la présence ou non de parasites. Chaque témoin a été apparié de manière à être le plus proche d'un participant exposé au niveau de l'âge, du grade, des horaires de travail, des activités physiques extra-professionnelles (toutes ont déclaré pratiquer de la marche, Tabl. III) et de la consommation d'alcool.

Aucune différence significative concernant le poids, la taille et l'indice de masse corporelle (IMC) n'est apparue entre le groupe témoin et le groupe exposé (Tabl. III). Les participants étaient indemnes de pathologies du système nerveux central et n'ont pas présenté de traumatisme rachidien ou des membres inférieurs pouvant interférer avec la performance posturale. Toutes les participantes sont non fumeuses ou ont arrêté depuis au moins douze années. De plus, aucune consommation régulière d'alcool n'a été déclarée et aucune participante n'avait consommé d'alcool dans les 48 heures précédant les tests posturographiques.

Tableau III – Caractéristiques anthropométriques de la population. Valeur médiane (Méd), premier (Q₁) et troisième (Q₃) quartiles des données anthropométriques (age, taille, poids, indice de masse corporelle (IMC)), des scores obtenus aux questionnaires d'échelle de vigilance (Epworth sleepiness scale (ESS)) et d'indice de qualité du sommeil (Pittsburgh sleep quality index (PSQI)) et de la durée de marche présentée en heures par semaine (h/sem). NS = non significatif.

	Exposés (n = 12)	Témoins (n = 12)	U Mann & Whitney
	Méd (Q ₁ ; Q ₃)	Méd (Q ₁ ; Q ₃)	z, significativité
Age	49,5 (45,0 ; 52,0)	47,5 (44,5 ; 51,5)	z = -0,01 ; NS
Taille (cm)	160,5 (159,8 ; 165,8)	166,5 (161,2 ; 168,5)	z = -1,18 ; NS
Poids (kg)	59,0 (56,2 ; 72,0)	68,0 (58,3 ; 77,3)	z = -0,75 ; NS
IMC (kg/m ²)	23,5 (20,3 ; 26,9)	24,1 (21,1 ; 27,1)	z = -0,40 ; NS
ESS	6,0 (3,7 ; 8,2)	7,0 (3,7 ; 9,0)	z = -1,06 ; NS
PSQI	4,5 (3,3 ; 6,3)	5,0 (2,7 ; 8,2)	z = -0,4 ; NS
Marche (h/sem)	2,0 (0,8 ; 3,0)	1,8 (1,0 ; 2,0)	z = -0,52 ; NS

IV - 2.2 – Méthodologie

Un questionnaire sur l'état de vigilance et la qualité de sommeil a été rempli par tous les participants (auto-questionnaire). L'échelle de vigilance d'Epworth (ESS) est un outil simple permettant d'évaluer le niveau général de somnolence diurne chez l'adulte (Johns, 1991). Il s'agit d'un questionnaire court comportant 8 items demandant au sujet de noter, sur une échelle allant de 0 à 3, les risques, au cours des six derniers mois, de s'assoupir dans huit situations (annexe 1) (0 = aucune ; 1 = faible chance ; 2 = chance moyenne ; 3 = forte chance de s'assoupir). Ainsi, il est demandé au participant de caractériser de manière rétrospective son comportement face à diverses situations pouvant conduire à un état de somnolence. Le score

d'Epworth est la somme des valeurs obtenues à chaque item et varie de 0 à 24. Un score supérieur à 10 est considéré comme pathologique et reflète une somnolence diurne marquée.

L'indice de qualité de sommeil de Pittsburgh (PSQI) est un questionnaire auto-administré mesurant la qualité subjective du sommeil au cours du dernier mois (Buysse *et al.*, 1989). Les 21 items du PSQI (annexe 2) fournissent un score global représentant la somme de sept scores : qualité du sommeil, temps d'endormissement, durée du sommeil, efficacité habituelle du sommeil, troubles du sommeil, prise de somnifères et somnolence diurne.

Tous les participants ont été soumis aux tests posturographiques SOT et MCT sur la plate-forme EquiTest, présentés précédemment (§III, pp. 31-38). Lors du SOT, les scores d'équilibre pour chaque condition, le score composite global, ainsi que les ratios somesthésique, visuel, vestibulaire, préférence visuelle et proprioception faussée ont été calculés. Enfin, lors du MCT, les latences des réponses neuromusculaires face aux perturbations du support et le score composite de latence ont été déterminés.

Enfin, un examen vidéonystagmographique (VNG-Ulmer, Synapsys, Marseille) présenté précédemment (§III, pp. 42-46) a été réalisé, comportant l'enregistrement des saccades et de poursuite oculaires. Lors des ces tests, la latence des réponses oculaires et la précision des déplacements ont été déterminées. La durée des tests d'oculomotricité n'a pas dépassé une vingtaine de minutes, évitant les effets de la fatigue (Meyer *et al.*, 2007).

IV - 2.3 – Procédure

Ces tests ont été réalisés à environ 8h du matin chez chaque participant, soit avant la prise de poste permettant ainsi d'éviter l'évaluation des effets d'une exposition aiguë aux solvants. L'ordre des tests réalisés a toujours été le même c'est-à-dire : le SOT, le MCT, le test

de saccade régulière (SCP), le test de saccade aléatoire (STA) et enfin le test de poursuite oculaire.

IV - 2.4 – Agréments

L'évaluation posturographique et vidéonystagmographique a été effectuée dans le laboratoire « Equilibration et Performance Motrice », au Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, dans des locaux habilités pour l'expérimentation sur sujet sain, placés sous la direction du Professeur Philippe Perrin. L'avis favorable de la Délégation à la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) a permis la promotion de ce protocole par le CHU de Nancy, puis l'obtention d'un avis favorable par le Comité de Protection des Personnes de Lorraine et le dépôt d'une déclaration d'intention à la Direction Générale de la Santé. Parallèlement, cette étude a été présentée au Comité d'Hygiène, de Sécurité et des Conditions de Travail (CHS-CT) du Centre Hospitalier Universitaire de Nancy. Le consentement écrit de chaque participant a été recueilli.

IV - 2.5 – Statistiques

Les statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel Statview (Abacus Concepts Inc., Berkeley, CA). Le test non-paramétrique U de Mann-Whitney a été utilisé pour l'ensemble des paramètres au regard du faible nombre de sujets. La significativité statistique a été considérée acquise à P inférieur à 0,05 et tendancielle pour P inférieur à 0,10.

IV - 3 – Résultats

La médiane des concentrations atmosphériques en solvants chez les laborantines étaient de $32,5 \text{ mg/m}^3$ pour le toluène ($Q_1 = 12,3$; $Q_3 = 41,5$) et de $39,9 \text{ mg/m}^3$ ($Q_1 = 29,1$; $Q_3 = 46,3$) pour l'éthanol. Respectivement, ces concentrations représentent 10% et 2% des VLEP tolérées en France (375 mg/m^3 pour le toluène et 1900 mg/m^3 pour l'éthanol, 8-h TLV-TWA) (Bulletin Officiel du Ministère des Affaires Sociales et de la Solidarité Nationale, Circulaire du 19 juillet 1982). Du xylène et de l'isopropanol ont aussi été détectés dans les échantillons ; leurs concentrations étaient inférieures à 5 mg/m^3 et représentent moins de 1% des VLEP (respectivement 650 mg/m^3 et 980 mg/m^3). Malheureusement, l'enquête rétrospective des activités du laboratoire n'a pas permis l'estimation de la nature et des niveaux d'exposition passés. De plus, des mesures de surveillance demandées par le service de médecine professionnelle en 2003 avaient montré des concentrations de toluène semblables à celle de notre étude (Méd = $37,0 \text{ mg/m}^3$; $Q_1 = 32,0 \text{ mg/m}^3$; $Q_3 = 43,5 \text{ mg/m}^3$).

Le tableau III présente les résultats obtenus sur les questionnaires de vigilance (ESS) et de qualité de sommeil (PSQI). Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes.

La qualité du contrôle postural était moindre dans le groupe exposé par rapport au groupe témoin (Tabl. IV ; Fig. 10), avec des différences significatives observées pour les paramètres $C5^{ES}$ et C^{ES} , et une tendance à la significativité pour les valeurs $C1^{ES}$, $C3^{ES}$ et $C4^{ES}$. Concernant les ratios, des différences significatives ont été observées pour R^{VEST} entre le groupe exposé et les groupes témoins, et proche de la significativité pour le ratio R^{REF} .

Les résultats du MCT ont montré que le LCS moyen était de $131,5 \text{ ms}$ ($Q_1 = 125,6 \text{ ms}$, $Q_3 = 134,2 \text{ ms}$) pour les personnes exposées et de $128,0 \text{ ms}$ ($Q_1 = 125,5 \text{ ms}$, $Q_3 = 130,0 \text{ ms}$) pour le groupe témoin ; aucune différence n'a été constatée entre les deux groupes.

La qualité des réponses oculomotrices dans le groupe exposé était moindre avec un temps de réaction oculaire plus long et une précision diminuée lors des tests de saccades (Tabl. V). Ainsi, des différences statistiquement significatives ont été observées pour le paramètre latence à la fois dans les conditions de saccades régulières (SCP ; Fig. 11) et de saccades aléatoires (STA ; Fig. 12). Concernant le test de poursuite (Tabl. V), aucune différence n'a été observée entre les deux groupes. Il n'a pas été observé de saccades de rattrapage ou d'anticipation.

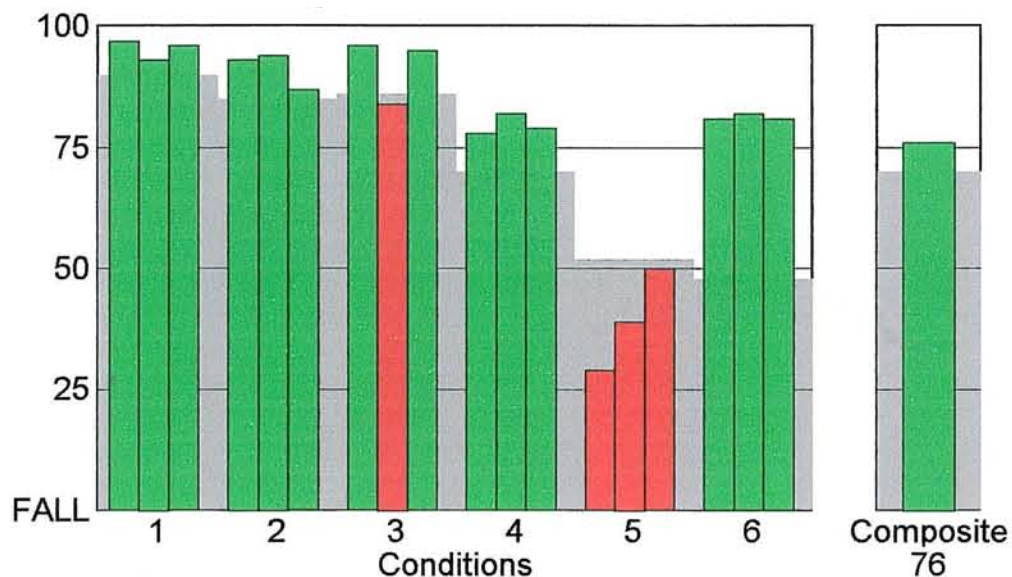


Fig. 10 – *Test d'organisation sensorielle (SOT)*, scores d'équilibre lors des six conditions (EquiTest, NeuroCom International, Inc., Clackamas, OR). En rouge, score d'équilibre inférieur aux normes (fond en gris : score accompli par 95 % des sujets normaux de référence). Technicienne de laboratoire exposée aux solvants, âgée de 30 ans.

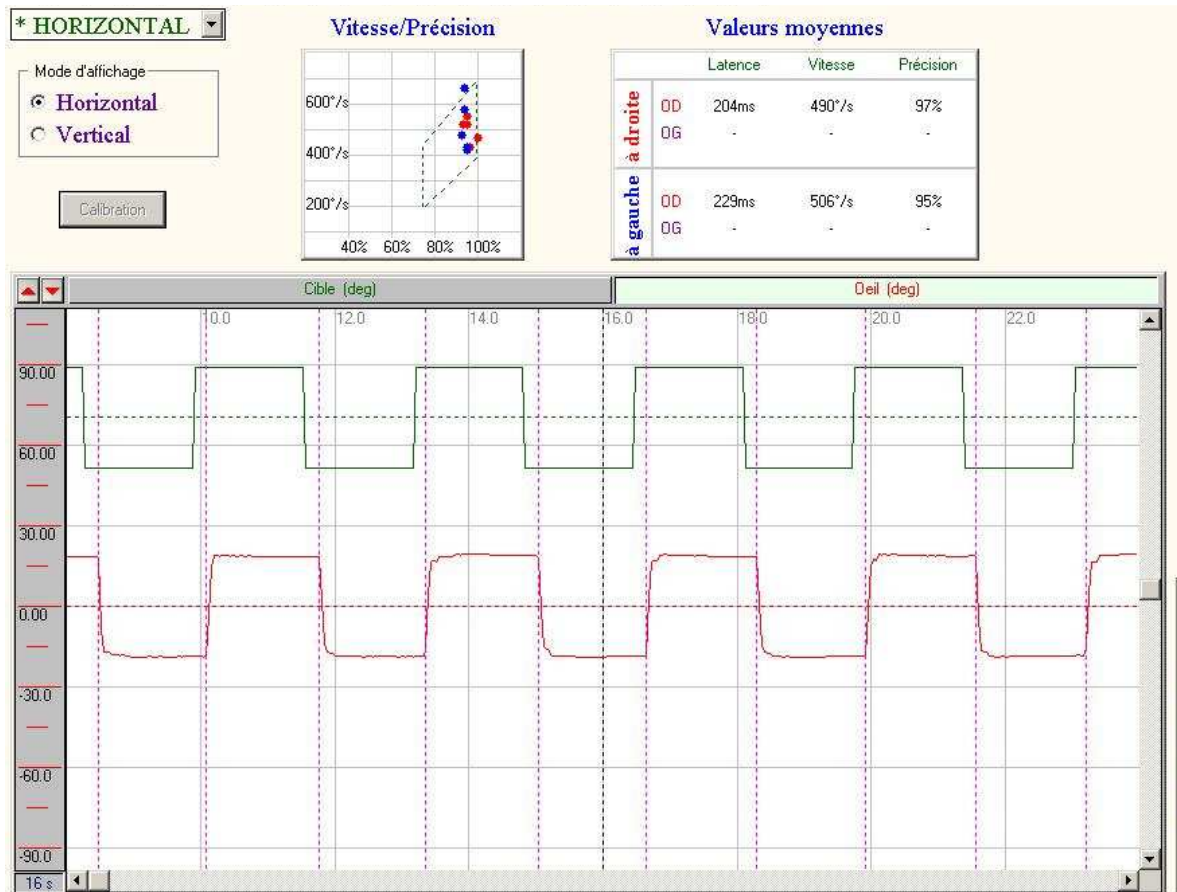


Fig. 11 – *Séquence complètement prédictible (SCP)*. En vert, tracé de la stimulation visuelle ; en rouge, enregistrement des déplacements de l'œil (VNG-Ulmer, Synapsys). Technicienne de laboratoire exposée aux solvants, âgée de 50 ans. Latence de refixation de la saccade augmentée.

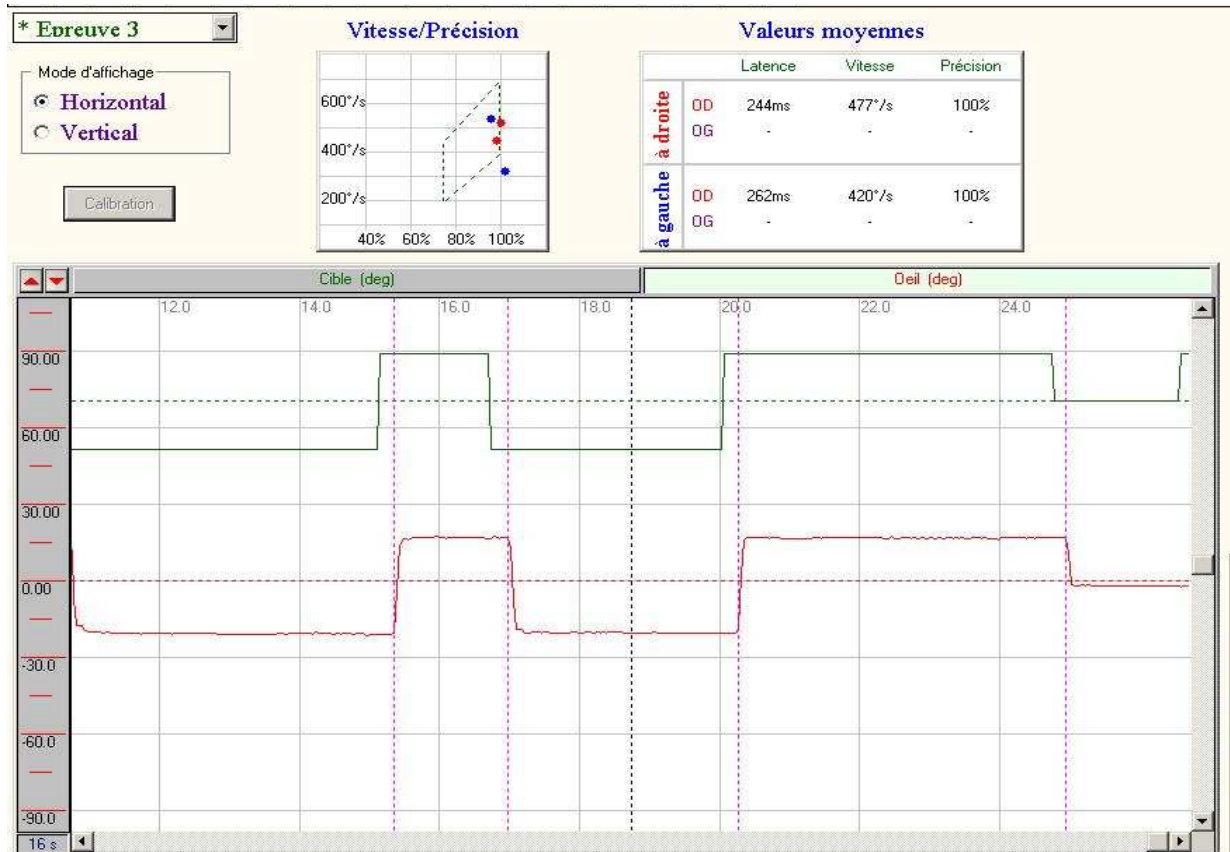


Fig. 12 – *Séquence temporellement aléatoire (STA)*. En vert, tracé de la stimulation visuelle ; en rouge, enregistrement des déplacements de l'œil (VNG-Ulmer, Synapsys). Technicienne de laboratoire exposée aux solvants, âgée de 50 ans. Latence de refixation de la saccade augmentée.

Tableau IV – Test d’organisation sensorielle (SOT). Valeur médiane (Méd), premier (Q₁) et troisième (Q₃) quartiles des scores d’équilibre (ES) sur la plate-forme de posturographie (EquiTest, Neurocom) pour les six conditions (C1^{ES}, C2^{ES}, C3^{ES}, C4^{ES}, C5^{ES} et C6^{ES}), le score composite d’équilibre (C^{ES}), et les différents ratios (R^{SOM}, R^{VIS}, R^{VEST}, R^{PREF} et R^{PMAN}), observés chez les groupes exposé et témoin. NS = non significatif.

	Exposés (n = 12) Méd (Q ₁ ; Q ₃)	Témoins (n = 12) Méd (Q ₁ ; Q ₃)	U Mann & Whitney z ; significativité
Score d’équilibre	C1 ^{ES}	95,8 (95,7 ; 96,1)	96,3 (95,9 ; 97,3) z = -1,67 ; p = 0,09
	C2 ^{ES}	93,7 (92,4 ; 94,1)	94,0 (93,6 ; 94,8) z = - 1,01 ; NS
	C3 ^{ES}	92,7 (88,9 ; 94,5)	95,0 (94,1 ; 95,8) z = -1,76 ; p = 0,07
	C4 ^{ES}	85,5 (81,9 ; 86,7)	87,7 (84,9 ; 89,4) z = -1,67 ; p = 0,09
	C5 ^{ES}	62,5 (55,3 ; 69,0)	72,5 (67,6 ; 76,8) z = -2,48 ; p = 0,01
	C6 ^{ES}	76,2 (70,1 ; 81,4)	74,7 (72,1 ; 77,2) z = -0,95 ; NS
	C ^{ES}	79,9 (77,1 ; 82,9)	83,9 (82,9 ; 84,4) z = -2,07 ; p = 0,03
Ratios	R ^{SOM}	97,6 (96,3 ; 98,2)	97,7 (96,9 ; 98,3) z = -0,72 ; NS
	R ^{VIS}	89,4 (85,5 ; 90,7)	90,6 (89,3 ; 92,9) z = -1,38 ; NS
	R ^{VEST}	65,3 (57,8 ; 71,9)	75,0 (70,2 ; 79,6) z = -2,36 ; p = 0,02
	R ^{PREF}	104,1 (101,3 ; 117,3)	100,5 (98,8 ; 103,7) z = -1,76 ; p = 0,08
	R ^{PMAN}	78,9 (74,2 ; 82,7)	81,9 (79,1 ; 85,2) z = -1,21 ; NS

Tableau V – Vidéonystagmographie. Valeur médiane (Méd), premier (Q₁) et troisième (Q₃) quartiles lors de la vidéonystagmographie (VNG-Ulmer, Synapsys) pour les paramètres de temps de latence et de précision lors des saccades et le gain lors de la poursuite oculaire chez les groupes exposé et témoin. SCP = Séquence complètement prédictible ; STA = Séquence temporellement aléatoire. NS = non significatif.

		Exposés (n = 12)	Témoins (n = 12)	U Mann & Whitney z ; significativité
		Méd (Q ₁ ; Q ₃)	Méd (Q ₁ ; Q ₃)	
Latence (ms)	SCP	219,2 (198,1 ; 225,7)	192,0 (185,6 ; 198,1)	z = - 2,88 ; p = 0,004
	STA	247,5 (237,4 ; 261,5)	227,8 (211,4 ; 244,0)	z = -2,45 ; p = 0,014
Précision (%)	SCP	91,5 (90,9 ; 95,1)	94,5 (91,4 ; 95,8)	z = -0,80 ; NS
	STA	94,5 (93,0 ; 97,2)	96,0 (94,5 ; 96,8)	z = -0,77 ; NS
Poursuite (gain)		0,8 (0,7 ; 0,8)	0,7 (0,7 ; 0,8)	z = - 0,11 ; NS

IV - 4 – Discussion

Dans cette étude, la qualité du contrôle postural était moindre dans le groupe des personnes exposées et l'efficacité de l'ajustement de leur posture lors des situations de conflits sensoriels était également moindre, en particulier quand ces conditions étaient principalement gérées par l'information vestibulaire. La baisse d'habileté dans le contrôle postural était en général proportionnelle à l'augmentation de la complexité de la situation. De plus, les personnes exposées ont utilisé l'information vestibulaire de façon moins efficace et tendaient vers une utilisation préférentielle de la vision même quand l'information visuelle était peu

appropriée. Les personnes exposées ont présenté un temps de réaction plus long lors de l'évaluation de l'oculomotricité.

Quelques limitations à notre étude doivent être prises en compte, particulièrement quant à la représentativité de l'exposition actuelle vis-à-vis de l'exposition passée. En effet, l'anamnèse a montré une évolution des conditions de travail sur une période de 10 à 15 ans, notamment sur la nature et l'usage des solvants. Cependant, un système de ventilation par aspiration des composés volatils est utilisé depuis les seize dernières années, permettant de supposer une exposition constante depuis cette période. De plus, l'évaluation du contrôle postural et de l'oculomotricité a été réalisée après une période sans exposition de 64 heures afin que les effets observés ne puissent être attribuables qu'à l'exposition chronique (semaines, mois et plus) et non à l'exposition aiguë. Un des principaux marqueurs biologiques de présence de toluène dans le sang est la concentration urinaire en acide hippurique (Wilczok et Bieniek, 1978). Ainsi, vingt heures après une inhalation de toluène à une concentration égale à 200 mg/m³ pendant 2 heures, 78% du toluène est éliminé par excrétion urinaire (Lof *et al.*, 1993). Les concentrations de toluène dans le sang augmentent rapidement puis diminuent dès la fin de l'exposition avec une élimination totale de l'acide hippurique par les urines après 9 ± 3,4 heures (Ernstgård *et al.*, 1999). De plus, Mattucci-Schiavone et Ferko (1986) ont montré chez le rat une diminution de la coordination motrice engendrée par l'inhalation d'éthanol qui se normalise 48 heures après cette exposition. Ainsi, notre étude a évalué les effets d'une exposition combinée de solvants organiques, principalement le toluène et l'éthanol, et de formaldéhyde. Dans la littérature, des techniciens en histologie, à la fois exposés au formaldéhyde et aux solvants organiques, surtout au xylène et au toluène, se plaignent de troubles de la mémoire, de l'humeur, de l'équilibre et du sommeil, ainsi que d'indigestion, de céphalées et d'irritations des voies respiratoires (Kilburn *et al.*, 1985 ; Kilburn *et al.*, 1987). Dans notre étude, aucune concentration en formaldéhyde sur les lieux de travail n'a été

mesurée. Le formaldéhyde est connu pour avoir un fort effet irritant au niveau des voies respiratoires et ses niveaux de seuil d'exposition sont inférieurs à ceux générant des effets neurologiques (ATSDR Profil Toxicologique pour le Formaldéhyde [www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp111.pdf]) ; ainsi, l'irritation de la muqueuse agirait alors comme un avertissement à l'exposition au formaldéhyde. En ce sens, les techniciennes de laboratoire dans notre étude n'ont pas rapporté d'irritation oculaire, nasale, pharyngée, laryngée et trachéale ; nous pouvons donc en déduire que cette exposition au formaldéhyde avait un niveau très bas et n'avait vraisemblablement pas engendré d'effets neurotoxiques.

La taille de l'échantillon est limitée, pouvant handicaper la généralisation de nos résultats. Tandis que ces résultats justifient une enquête sur une plus grande population, il devrait être noté que le groupe exposé étudié présente des paramètres intéressants avec une certaine homogénéité quant à l'exposition simultanée aux solvants organiques utilisés et les caractéristiques du travail (durée, organisation et charge du travail). De plus, au-delà des expositions professionnelles, les deux groupes de l'étude peuvent être considérés comme étant homogènes concernant les principales variables potentiellement confondantes, comme l'âge, le niveau d'éducation, la vigilance, l'activité physique, les caractéristiques du travail (durée et organisation, charge de travail) et la consommation d'alcool déclarée (toutes les valeurs de $P > 0,24$).

Il faut remarquer que les valeurs de l'exposition mesurées dans cette étude sont très inférieures aux valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) aux agents chimiques en France. Une exposition supérieure à des concentrations de toluène de 375 mg/m^3 peut causer des effets néfastes sur la santé, en particulier au niveau du SNC (Streicher *et al.*, 1981 ; Hormes *et al.*, 1986 ; Byrne *et al.*, 1991 ; Gericke *et al.*, 2001). En revanche, l'information sur les effets neurotoxiques sur le SNC dus à une exposition chronique inférieure aux VLEP tolérées est rare. Dans cette étude, l'exposition est chronique et les concentrations mesurées pour l'éthanol

et le toluène étaient respectivement de 2% et de 10% des VLEP. Les niveaux d'exposition dans le groupe témoin n'ont pas été mesurés pour des raisons pratiques, mais aucune émanation interne au laboratoire n'expliquerait des niveaux supérieurs à ceux de l'air ambiant en milieu urbain. Les concentrations urbaines typiques sont de 40 à 80 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ dans les villes concernées par la pollution automobile telle Athènes (Alexopoulos *et al.*, 2006), et ne dépassent 1 à 5 mg/m^3 dans les zones de circulation dense (Airparif, 2006). Le toluène contenu dans l'air ambiant n'est pas évalué à Nancy, mais dans certaines grandes villes françaises, Lyon [http://www.atmo-rhonealpes.org/site/resultats/donnees/acces_donnees.php] et Paris [<http://www.airparif.asso.fr/pages/resultats/pollutants>], les valeurs moyennes journalières mesurées sont approximativement de 4 à 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ avec des pics à 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ quand la circulation est dense. Ainsi, les concentrations moyennes en toluène ont été estimées à 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, avec certaines valeurs extrêmes atteignant 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, et même 1000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ dans des cas spécifiques de sources internes (OIAQ, 2006 [http://kheops.champions.cstb.fr/oqai/userdata/documentation/document_133.pdf]). Ainsi, bien que plus basses que les VLEP, les concentrations observées chez les sujets exposés dépassent de loin les valeurs de base qui peuvent être attendues chez les sujets non exposés, en se référant aux concentrations de l'air ambiant et intérieur.

En dépit d'une conformité avec les VLEP, le contrôle postural est moins efficace chez les personnes exposées que celui observé chez les témoins, en particulier dans la situation de conflit sensoriel, qui imposait une correction posturale fondée uniquement sur les informations vestibulaires. Des études antérieures ont montré qu'une exposition longue à de faibles concentrations aux solvants organiques, mais plus élevées que celles observées dans notre étude, diminuait la qualité du contrôle postural (Yokoyama *et al.*, 1997 ; Aylott et Prasher, 2002 ; Iwata *et al.*, 2005). L'exposition chronique de faible concentration au toluène provoque des effets négatifs sur les voies vestibulo-proprioceptives (Smith *et al.*, 1997). Les travaux chez

le rat ont montré une distribution en toluène dans le cerveau à des concentrations plus élevées dans le tronc cérébral, en particulier dans le *pons* et la *medulla oblongata*, et plus basses dans l'hippocampe et le cortex cérébral, les concentrations intermédiaires étant trouvées dans l'hypothalamus et le cervelet (Ameno *et al.*, 1992). De plus, le toluène affecte la régulation posturale en inhibant la transmission synaptique des neurones des noyaux vestibulaires (Magnusson *et al.*, 1998). Par conséquent, ces travaux pourraient expliquer nos observations lors de situations posturales sollicitant l'intégrité des voies vestibulaires qui ont montré une diminution de l'utilisation de ces voies chez les personnes exposées chroniquement aux solvants organiques à de faibles concentrations. La similitude des résultats observés dans les deux groupes, sur la vigilance et la qualité de sommeil, renforce plutôt notre proposition d'une détérioration spécifique de la voie vestibulaire que d'un dysfonctionnement global des structures du SNC impliquées dans la posture. Une différence significative entre les personnes exposées et les témoins a été montrée lors de la condition du SOT pour laquelle les informations vestibulaires sont fiables et pertinentes pour contrôler l'équilibre. Les cinq autres conditions ne semblent pas être suffisamment discriminantes pour révéler de manière significative des différences entre les deux groupes. En effet, lors de la condition 5 du SOT, l'occlusion palpébral et la perturbation des informations proprioceptives induisent un conflit sensoriel difficile à résoudre pour le sujet, tandis que, pour les conditions 1 à 4, aucun conflit sensoriel n'est induit ou alors est facile à résoudre par le recours aux informations des afférences non perturbées. Enfin, dans la condition 6, le conflit sensoriel est difficile à résoudre ; cependant, des mécanismes de compensation peuvent être mis en oeuvre, particulièrement parce que les perturbations provoquées au niveau de l'information ne sont pas spécifiques et dépendent des oscillations du sujet.

Cette étude a également montré un usage préférentiel de la vision dans le groupe exposé, ce qui pourrait révéler une moindre importance du vestibule. En effet, le contrôle

postural peut être expliqué par une régulation fondée sur une interaction sensorielle (Mergner, 2004 ; Mergner *et al.*, 2005 ; Maurer *et al.*, 2006). Une perte d'usage de l'information vestibulaire, en particulier après une désafférentation vestibulaire dans le cas d'un neurinome acoustique, implique une meilleure utilisation d'autres stratégies neurosensorielles, en particulier d'utilisation de la vision (Parietti-Winkler *et al.*, 2006). Plus encore, il est reconnu que l'ingestion d'éthanol diminue la capacité à utiliser le vestibule en tant que repère gravitationnel et augmente la dépendance au champ visuel (Hafstrom *et al.*, 2007). Avec un conflit entre informations gravitationnelle et visuelle, l'éthanol semble impliquer un transfert dans le contrôle de l'équilibre du vestibule vers une plus grande dépendance visuelle (Hafstrom *et al.*, 2007). La dépendance visuelle n'entraîne pas de dégradation de la performance posturale lors de tâches simples, tandis que lors d'une tâche posturale plus complexe, telle que peut l'être un conflit sensoriel, cette organisation sensorielle spécifique pourrait altérer les performances (Perrin *et al.*, 2002). En ce sens, comme le rôle de l'information vestibulaire augmente en cas de conflit sensoriel, elle peut devenir fondamentale selon la complexité du traitement central induit par ce conflit. Nos résultats suggèrent qu'une exposition chronique à de faibles concentrations aux solvants organiques, principalement à l'éthanol et au toluène, peut suffire pour induire cette modification de la hiérarchie sensorielle menant ainsi à des difficultés dans la gestion de tâches posturales, particulièrement quand les informations visuelles ne sont pas disponibles.

De plus, une telle exposition aux solvants organiques est aussi reconnue pour altérer le contrôle du regard (Aylott et Prasher, 2002). Il est également reconnu que le contrôle du regard, en particulier les mouvements de saccades, est lié à la vigilance et à l'attention aux éléments de l'espace (Fischer et Weber, 1993 ; Bocca et Denise, 2006 ; Meyer *et al.*, 2007). Dans notre étude, un accroissement du temps de latence oculomotrice a été observé chez les sujets exposés alors que le temps de réaction dans le MCT était semblable dans les deux groupes. Cette

augmentation du temps de latence de la réponse oculomotrice a été observée pendant la SCP et la STA bien que ces séquences sollicitent le SNC différemment. D'un côté, cette augmentation au niveau des SCP et STA pourrait probablement être le reflet d'une capacité limitée d'attention visuelle (Ojanpaa *et al.*, 2006). D'un autre côté, un effet semblable a été observé après une exposition aiguë aux toluène et éthanol, qui a diminué spécifiquement la qualité de la réponse motrice par augmentation du temps de réaction (Rahill *et al.*, 1996 ; Bushnell *et al.*, 2007). L'exposition aiguë à l'éthanol mène à des troubles du système oculomoteur par une augmentation du temps de latence (Schmäl *et al.*, 2003). De plus, des troubles oculomoteurs dus à l'effet du toluène sur le cervelet ont été déjà montrés précédemment (Hyden *et al.*, 1983 ; Odkvist *et al.*, 1983 ; Larsby *et al.*, 1986). Ainsi, les effets observés dans les deux groupes pourraient être expliqués par une diminution de la qualité du traitement des informations ou des réponses motrices suite à une exposition simultanée de longue durée à des solvants organiques.

IV - 5 – Conclusion

En conclusion, cette étude suggère qu'une exposition chronique à de faibles concentrations à certains solvants organiques, principalement au toluène et à l'éthanol, bien qu'inférieure aux VLEP, génère des atteintes neurotoxiques sur le SNC, par une diminution de l'activité de la voie vestibulaire et par une augmentation du temps de réaction lors de production de saccades. En ce sens, les conditions dynamisées augmentant le poids de l'afférence vestibulaire lors du SOT et l'évaluation de saccades et plus particulièrement leurs temps de latence sont proposés comme moyen d'investigation pour suspecter une atteinte du SNC suite à une exposition chronique à des solvants organiques. Par conséquent, doivent être poursuivies les stratégies préventives visant à réduire la pollution environnementale

professionnelle ou non aux solvants organiques. Certains tests posturographiques, permettant de mettre en évidence des effets précliniques très fins d'une altération du SNC, pourraient être recommandés dans les batteries des tests visant à une évaluation de la neurotoxicité de ces agents en milieu professionnel ou non.

Les effets neurotoxiques sur la fonction d'équilibration, observés lors de la prise de poste en début de semaine et générés par une exposition chronique à de faibles concentrations, ne permettent pas de conclure quant à une majoration ou non de ces effets lors d'une exposition supplémentaire imposée par la semaine de travail (exposition subchronique). De plus, la posturographie permet une sensibilisation du dépistage des effets neurotoxiques, notamment au niveau du contrôle postural. Ainsi, l'intérêt de cette méthode d'investigation nécessite d'être confirmé avec une plate-forme ambulatoire dans le cadre professionnel, en renouvelant l'évaluation en fin de semaine afin de déterminer les effets d'une exposition subchronique.

V – PROTOCOLE 2 : EFFETS D'UNE EXPOSITION CHRONIQUE ET SUBCHRONIQUE AUX SOLVANTS ORGANIQUES SUR LE CONTROLE POSTURAL

Etude acceptée pour publication dans Neurotoxicity Research.

V - 1 – Rappel

L'utilisation d'informations sensorielles provenant de sources multiples est nécessaire pour orienter le corps selon la verticale et pour le stabiliser contre des perturbations extérieures. Les différents types de perturbations ne vont pas stimuler l'ensemble des capteurs sensoriels et la sensibilité de chacun de ces capteurs est différente, ainsi l'utilisation d'information redondante est une nécessité. Deux modes d'interaction entre ces entrées sensorielles ont été identifiés, l'effet additif et la sélection. L'effet additif se caractérise par la cumulation d'un effet du à un capteur à celui des autres capteurs. Si une entrée sensorielle est supprimée, cet effet pourrait en partie être responsable des mécanismes compensatoires générés (Horak *et al.*, 1989). La sélection d'un capteur sensoriel est un moyen de résoudre les situations de conflit sensoriel et consiste à privilégier l'information de ce capteur devenant ainsi dominant (Roll et Roll, 1988). L'efficacité optimale de ce mécanisme de régulation posturale est d'autant plus nécessaire lorsque la situation devient complexe, particulièrement lors des situations de conflits sensoriels.

Tandis que la plupart des études posturographiques ont montré une diminution de la qualité du contrôle postural suite à une exposition chronique proche des VLEP (Ledin *et al.*, 1991 ; Kuo *et al.*, 1996 ; Yokoyama *et al.*, 1997 ; Iwata *et al.*, 2005 ; Vouriot *et al.*, 2005 ; Herpin *et al.*, 2008), les effets neurotoxiques surajoutés après une semaine d'exposition, étant définis comme une exposition subchronique, sont, à notre connaissance, beaucoup moins explorés. De plus, la neurotoxicité d'une exposition à des concentrations moyennes voire

élevées en solvants organiques sur le contrôle postural est facilement quantifiable par des tests posturographiques ; une évaluation des effets d'une exposition chronique et subchronique à des faibles concentrations nécessite une sensibilisation des tests, par exemple en recourant à des situations de conflits sensoriels (Herpin *et al.*, 2008). Ainsi, le but de cette étude a été d'évaluer la neurotoxicité de solvants organiques suite à une exposition chronique et subchronique à des concentrations en dessous des VLEP sur les mécanismes de régulation posturale pendant des situations de conflits sensoriels chez des salariés d'une entreprise de fabrication de colle.

V - 2 – Sujets et Méthode

V - 2.1 – Participants

Cette étude comparative entre un groupe exposés et un groupe non exposés a été menée au sein d'une entreprise de fabrication de colle (groupe exposés) et d'une entreprise agro-alimentaire (pâtisserie artisanale : groupe non exposés), toutes deux sises en Tunisie, chez des salariés dont la participation a été sollicitée par l'Ecole nationale d'ingénieurs de Sfax (ENIS). Le groupe des participants exposés comportait 11 femmes et 7 hommes (médiane âge (Méd) = 44,5 ans, interquartile (IQR) = 4,7 ans ; voir Tableau VI pour les caractéristiques anthropométriques). Ces participants, salariés depuis une période médiane de 21 ans (IQR = 12,5 ans), avaient pour principale tâche de préparer des substances chimiques pour la fabrication de colle, ce qui nécessite l'utilisation de solvants organiques. Afin d'éviter tout contact direct avec le revêtement cutané, les salariés portaient un équipement individuel de protection constitué d'une blouse et de gants.

L'entreprise de fabrication de colle utilise principalement quatre types de solvants organiques : acétone, *n*-hexane, méthyléthylcétone (MEK) et toluène. Pour évaluer les

concentrations atmosphériques, sept échantillons ont été prélevés dans l'entreprise (4 dans l'atelier de fabrication de colle à base de solvants, 2 dans le laboratoire d'analyse d'échantillons de colle et 1 dans l'entrepôt de stockage des produits finis) et cinq échantillons ont été prélevés dans l'entreprise agro-alimentaire. Les mesures atmosphériques ont eu lieu lors d'une activité typique dans les deux entreprises, en milieu de semaine (le mercredi), celle-ci débutant le lundi. Les prélèvements ont été effectués à 1,5 m du sol sur une durée de 4 heures, en utilisant une pompe à débit constant (SKC® 210-1002 TX) qui a été ajustée à 100 (± 5 %) cm^3/mn , et l'air aspiré cheminait à travers un tube de charbon actif (Tube SKC® 226-16). Après désorption des solvants piégés avec 1 ml de soufre carbonique, la solution a été analysée par chromatographie liquide à haute pression couplée avec une détection à ionisation de flamme. En absence de VLEP dans la législation tunisienne (JORT 94-28, 1994 ; JORT 95-56, 1995), les limites les plus sévères entre la France, les Etats-Unis ou l'Allemagne ont été choisies, à savoir 1200 mg/m^3 pour l'acétone, 72 mg/m^3 pour le *n*-hexane, 600 mg/m^3 pour le MEK et 190 mg/m^3 pour le toluène (Triolet, 1999 ; Courtois, 2007).

Le groupe des sujets non exposés comportait 23 femmes et 9 hommes (Méd. âge = 39 ans, IQR = 9,2 ans ; Tabl. VI) employés dans une entreprise de pâtisserie artisanale, dont l'activité ne les exposait pas à des solvants.

Les sujets, volontaires pour participer à cette étude, étaient tous indemnes de pathologies du système nerveux central et n'ont pas présenté de traumatisme rachidien ou des membres inférieurs pouvant interférer avec la performance posturale. De plus, lors de l'inclusion des participants dans les deux groupes, n'ont été relevé aucune anomalie clinique du réflexe vestibulo-oculaire, aucun historique de vertiges et aucune prise médicamenteuse. Chaque sujet témoin a été sélectionné de manière à être le plus proche d'un sujet exposé au niveau de l'âge, des horaires de travail et de la durée de la station debout. Tous les participants étaient non-fumeurs et aucune consommation d'alcool n'a été déclarée.

Tableau VI – Caractéristiques de la population. Valeur médiane (Méd) et interquartile [IQR] des données anthropométriques (âge, taille, poids, indice de masse corporelle (IMC))

	Exposés (n = 18)	Non exposés (n = 32)	<i>P</i> *
Age (ans)	44,5 [4,7]	39,0 [9,2]	0,13
Taille (cm)	162,5 [10,7]	161,5 [8,2]	0,61
Poids (kg)	72,5 [15,7]	71,0 [14,7]	0,29
IMC (kg/m ²)	27,4 [3,1]	26,1 [4,9]	0,44

*Test U de Mann & Whitney

V - 2.2 – Méthodologie

Tous les participants ont été soumis aux tests posturographiques sur une plate-forme ambulatoire (Médicapteurs, Nice), présentés précédemment (§III, pp. 38-42).

V - 2.3 – Procédure

Les tests ont été réalisés deux fois chez chaque participant dans la même semaine : le lundi matin (après une période sans exposition de 64 heures), puis le jeudi matin (après 72 heures incluant une exposition professionnelle). Chez chaque participant du groupe témoin, les deux tests posturographiques ont également été effectués durant la même semaine, le mardi et le vendredi matin. Le fait d'évaluer le contrôle postural uniquement le matin à la prise de poste a permis d'éviter les effets engendrés par une exposition aiguë pendant l'activité professionnelle.

V - 2.4 – Statistiques

Les statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel Statview (Abacus Concepts Inc., Berkeley, CA). Le test non-paramétrique U de Mann-Whitney a été utilisé pour l'ensemble des paramètres au regard du faible nombre de sujets. La significativité statistique a été considérée à P inférieur à 0,05 et une tendance statistique pour P inférieur à 0,10.

V - 3 – Résultats

Aucune différence significative concernant le poids, la taille et l'indice de masse corporelle (IMC) n'a été constatée entre le groupe témoin et le groupe exposé (Tabl. VI).

Le tableau VII décrit les concentrations atmosphériques observées dans les deux entreprises. Un score global d'exposition, pour chaque solvant organique présent, a été déterminé en faisant la médiane de tous les prélèvements effectués au sein de l'entreprise. Ce score a été considéré comme une valeur globale d'exposition ambiante subie par les salariés au sein de l'entreprise de fabrication de colles. Ce score était de 222,00 mg/m³ pour le *n*-hexane (IQR = 119,50 mg/m³), de 102,00 mg/m³ (IQR = 55,50 mg/m³) pour le toluène, de 20,00 mg/m³ (IQR = 176,00 mg/m³) pour l'acétone et de 31,00 mg/m³ (IQR = 38,00 mg/m³) pour le MEK. Tandis que les concentrations en *n*-hexane étaient relativement élevées dans l'atelier de fabrication de colle à base de solvant par rapport aux VLEP, les concentrations de toluène étaient en dessous des ces limites et celles de l'acétone et du MEK représentaient moins de 5% des VLEP. Tous les échantillons prélevés dans l'entreprise agro-alimentaire ont montré des concentrations inférieures aux seuils limites de détection (< 0,30 mg/m³).

Les résultats posturographiques enregistrés en début de semaine, donc après une période sans exposition de 64 heures, sont indiqués dans le tableau VIII. La qualité du contrôle postural était moindre dans le groupe exposé que dans le groupe témoin, les différences étant statistiquement significatives dans la condition C4 pour le paramètre Surface (S) et dans les conditions C1, C4 et le score global (S^{GE}) pour le paramètre longueur (L). Une tendance à la significativité a également été observée dans la condition C6 pour le paramètre L.

Les résultats posturographiques enregistrés en fin de semaine, donc après 72 heures incluant une exposition professionnelle sont montrés dans le tableau IX (fig. 13). A nouveau, les valeurs étaient plus élevées dans le groupe exposé que dans le groupe témoin, les différences étant statistiquement significatives dans les conditions C1 et C4 pour le paramètre S et dans les conditions C1, C4, C5 et C6 ainsi que pour le S^{GE} pour le paramètre L. Une tendance à la significativité a également été observée dans la condition C6 et le S^{GE} pour le paramètre S.

Tableau VII – Concentrations mesurées en fonction du lieu de prélèvements atmosphériques au sein des deux entreprises. Valeur médiane (Méd) et interquartile [IQR] des concentrations mesurées en mg/m^3 pour chaque solvant organique. L'exposition globale déterminée pour chaque solvant organique représente la valeur médiane des différents prélèvements.

Lieux de prélèvements	N*	<i>n</i> -hexane	Toluène	Méthyléthylcétone	Acétone
Population exposée (entreprise de fabrication de colle)					
Atelier de fabrication de colle à base de solvants	4	261,00 [340,25]	126,50 [23,50]	61,50 [22,50]	188,50 [197,50]
Laboratoire	2	140,50 [60,50]	56,00 [5,00]	29,50 [1,50]	12,65 [7,35]
Entrepôt de stockage	1	82,00 [0,00]	102,00 [0,00]	13,00 [0,00]	< 0,30
Exposition globale		222,00 [119,50]	102,00 [55,50]	31,00 [38,00]	20,00 [176,85]
Population non exposée (entreprise d'agro alimentaire)					
Atelier de production	5	<0,30	<0,30	<0,30	<0,30

* N: nombre de prélèvements d'ambiance au niveau de chaque lieu

Tableau VIII – Test posturographique en début de semaine (exposition chronique). Valeur médiane (Méd) et interquartile [IQR] des scores d'équilibre (ES) sur plate-forme ambulatoire (Médicapteurs) pour les six conditions (C1^{ES}, C2^{ES}, C3^{ES}, C4^{ES}, C5^{ES} et C6^{ES}) et le score global d'équilibre (S^{GE}) pour les paramètres Surface et Longueur chez les groupes exposés et témoins.

		Exposés (n = 18)	Témoins (n = 32)	<i>P</i> *
Score d'équilibre (paramètre Surface)	C1 ^{ES}	140,00 [74,25]	124,00 [83,25]	0,22
	C2 ^{ES}	125,50 [111,75]	113,50 [95,25]	0,77
	C3 ^{ES}	100,33 [52,00]	107,50 [79,75]	0,77
	C4 ^{ES}	142,33 [78,83]	90,17 [41,25]	0,02
	C5 ^{ES}	131,33 [88,08]	123,00 [59,83]	0,33
	C6 ^{ES}	117,00 [145,58]	108,17 [51,58]	0,17
	S ^{GE}	125,25 [81,57]	116,57 [48,91]	0,16
Score d'équilibre (paramètre Longueur)	C1 ^{ES}	197,50 [40,00]	151,50 [51,25]	0,01
	C2 ^{ES}	216,50 [108,75]	202,00 [84,50]	0,38
	C3 ^{ES}	203,00 [67,25]	159,33 [48,42]	0,13
	C4 ^{ES}	179,50 [38,42]	140,17 [45,58]	0,01
	C5 ^{ES}	217,83 [65,67]	194,00 [56,25]	0,21
	C6 ^{ES}	189,67 [70,17]	158,17 [51,25]	0,09
	S ^{GE}	203,46 [56,63]	166,61 [48,39]	0,04

* Test U de Mann & Whitney ; valeur de *P* en gras = significativité ; valeur de *P* en italique = tendance à la significativité et valeur de *P* en typographie normale = non significatif

Tableau IX – Test posturographique en fin de semaine (exposition subchronique). Valeur médiane (Méd) et interquartile [IQR] des scores d'équilibre (ES) sur plate-forme ambulatoire (Médicapturs) pour les six conditions (C1^{ES}, C2^{ES}, C3^{ES}, C4^{ES}, C5^{ES} et C6^{ES}) et le score global d'équilibre (S^{GE}) pour les paramètres Surface et Longueur chez les groupes exposés et témoins.

		Exposés (n = 18)	Témoins (n = 32)	<i>P</i> *
Score d'équilibre (paramètre Surface)	C1 ^{ES}	148,50 [138,75]	90,00 [90,25]	0,04
	C2 ^{ES}	134,50 [65,50]	128,50 [65,75]	0,63
	C3 ^{ES}	100,83 [51,00]	87,00 [57,33]	0,33
	C4 ^{ES}	138,00 [99,08]	78,33 [45,25]	0,01
	C5 ^{ES}	143,33 [88,42]	127,17 [64,00]	0,13
	C6 ^{ES}	153,50 [150,75]	105,17 [66,25]	<i>0,07</i>
	S ^{GE}	141,14 [78,68]	109,43 [54,80]	<i>0,06</i>
Score d'équilibre (paramètre Longueur)	C1 ^{ES}	195,00 [47,75]	169,00 [52,50]	0,01
	C2 ^{ES}	231,50 [92,00]	223,00 [69,75]	0,56
	C3 ^{ES}	187,67 [73,75]	166,50 [50,58]	0,18
	C4 ^{ES}	183,33 [43,42]	146,50 [34,25]	0,01
	C5 ^{ES}	235,67 [60,33]	189,00 [49,50]	0,04
	C6 ^{ES}	206,50 [67,83]	162,33 [54,33]	0,03
	S ^{GE}	207,04 [58,52]	169,25 [42,16]	0,03

* Test U de Mann & Whitney ; valeur de *P* en gras = significativité ; valeur de *P* en italique = tendance à la significativité et valeur de *P* en typographie normale = non significatif

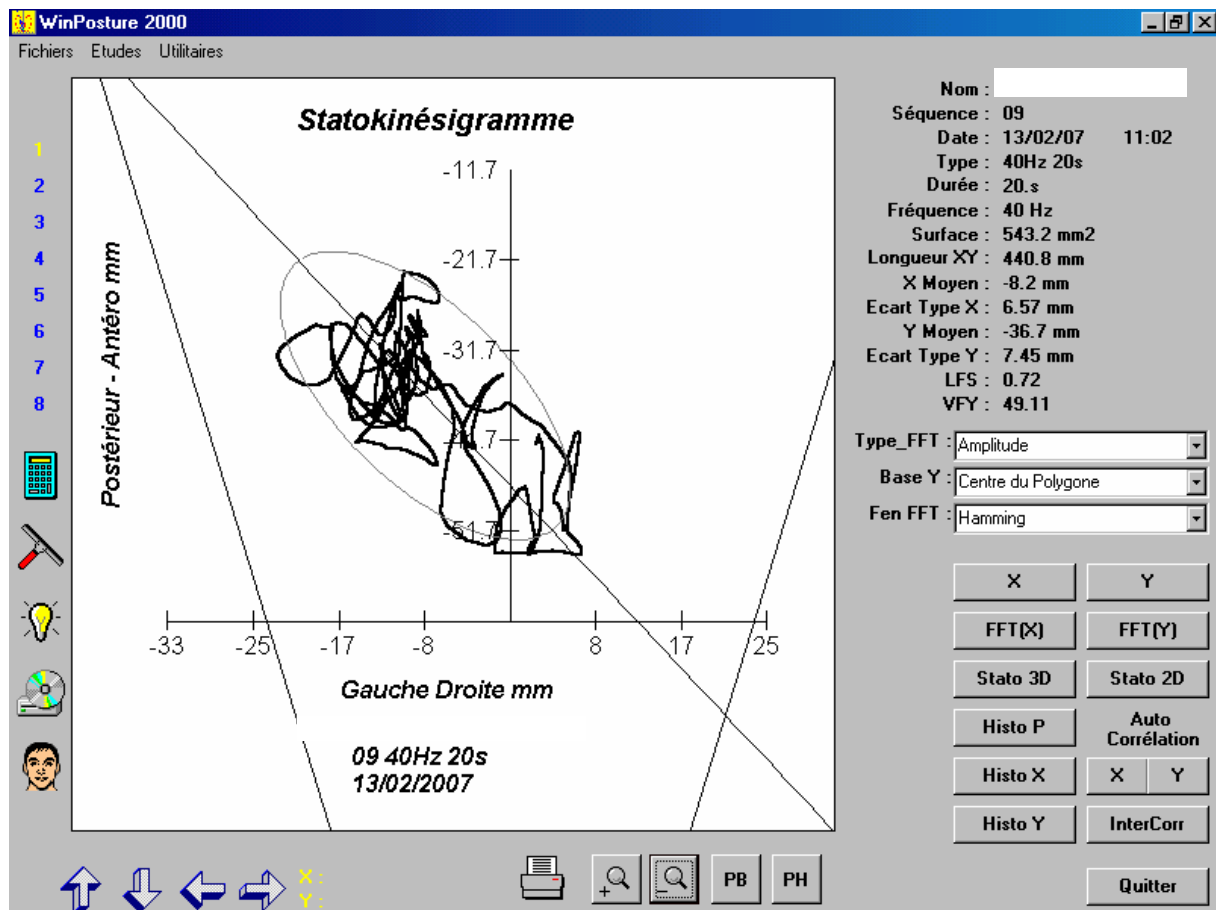


Fig. 13 – Statokinésigramme (Médicapteurs, Nice), condition 5. Sujet exposé, 48 ans, enregistrement en fin de semaine. Longueur parcourue (ligne brisée) et surface couverte (ellipse de confiance à 90%) par le centre de pression des pieds.

V - 4 – Discussion

Dans l'entreprise de fabrication de colle, les concentrations en solvants organiques étaient en dessous des VLEP à l'exception de celles en *n*-hexane. Cette étude a montré une diminution de la précision du contrôle postural chez les salariés exposés suite à une exposition chronique aux solvants organiques. Au-delà de cet effet constaté suite à une exposition chronique, une exposition de quelques jours dans la semaine, dite subchronique, a engendré des altérations supplémentaires. En effet, la capacité à ajuster le contrôle postural lors de

situations de conflit sensoriel, principalement lorsque celles-ci sont tributaires des informations vestibulaires, était moindre après une exposition subchronique.

Plusieurs limitations à notre étude sont à prendre en considération. Premièrement, il a été montré qu'une co-exposition à l'acétone et au *n*-hexane sur le lieu de travail avaient une corrélation statistiquement significative avec une augmentation du métabolite 2,5-hexanedione présent dans les urines (Cardona *et al.*, 1996). Cependant, dans notre étude, les concentrations atmosphériques en acétone étaient extrêmement faibles éliminant ainsi cette possible interaction. Deuxièmement, l'évaluation posturographique en début de semaine a été réalisée après une période sans exposition de 64 heures, afin que les effets observés soient induits par l'exposition chronique et non par l'exposition aiguë. Vingt heures après une inhalation de toluène à une concentration de 200 mg/m³ pendant 2 heures, il a été montré que 78% du toluène était éliminé sous forme d'excrétion urinaire (Lof *et al.*, 1993). De plus, les concentrations de toluène dans le sang augmentent rapidement puis diminuent dès la fin de l'exposition avec une élimination totale de l'acide hippurique dans les urines après 9 ± 3,4 heures (Ernstgård *et al.*, 1999). Après une inhalation de *n*-hexane à une concentration égale à 180 mg/m³ pendant 2 heures, 3 à 4 mg *n*-hexane sont éliminés en 24 heures (Perbellini *et al.*, 1993). Ainsi, la période sans exposition observée dans notre étude est suffisamment longue pour considérer que les solvants inhalés durant la semaine de travail précédente avaient été éliminés. Troisièmement, les effets neurotoxiques potentiels sur le contrôle postural de personnes saines induits par trois jours consécutifs d'exposition au toluène et au *n*-hexane à de faibles concentrations et à une durée d'exposition quotidienne comparables à celles observées dans notre étude n'ont jamais été démontrés. Andersen *et al.* (1983) ont montré qu'une exposition pendant six heures au toluène à 10 ou 40 ppm n'engendrait aucun effet néfaste sur la perception visuelle, sur la vigilance, sur les fonctions psychomotrices et sur les fonctions corticales. Cette absence d'altération a été confirmée par les travaux de Echeverria *et al.* (1989)

pour une exposition au toluène à 75 ppm pendant 7 heures sur une période de trois jours, avec aucun effet sur la mémoire à court terme verbale et visuelle, sur des habiletés psychomotrices (temps de réaction, coordination œil-main, dextérité manuelle), sur l'humeur et sur la fatigue. De même, Baelum (1999) n'a pas détecté d'effets (fatigue, somnolence, céphalées, nausées, sentiment d'intoxication ou vertiges) après une exposition aiguë (60 minutes) à un mélange de solvants (toluène (1,5 et 4,0 mg.m⁻³), trichloroethylene (1,5 et 4,0 mg.m⁻³) et *n*-hexane (0,3 et 1,0 mg.m⁻³)). Quatrièmement, la qualité du contrôle postural est moindre en fin de semaine. En effet, il y a une augmentation du nombre de conditions d'évaluation du contrôle postural pour lesquelles les différences sont significatives entre le début de semaine et la fin de semaine (7 versus 4 valeurs de $P < 0,05$ et 2 versus 1 valeurs de $P < 0,10$ (Tabl. VIII et IX)). Nous avons évalué si la différence intra-individuelle entre les tests effectués le jeudi et ceux effectués le lundi était plus grande parmi les sujets exposés que parmi les témoins. Cette comparaison n'a pas montré des différences statistiquement significatives probablement en raison de la petite taille de notre population. Par conséquent, l'effet neurotoxique supplémentaire dû à une exposition subchronique est simplement suggéré dans nos données et non démontré. L'anamnèse et l'examen clinique du réflexe vestibulo-oculaire ont été réalisés lors de l'inclusion des participants. Cependant, ils ne permettent pas d'exclure entièrement un antécédent de lésion vestibulaire, guérie, compensée ou non compensée à l'inclusion dans l'étude. Dans le premier cas, les deux groupes sont comparables. Dans le deuxième cas et particulièrement dans le troisième cas, la posturographie, spécifiquement lors des tests en conditions yeux fermés et en situations de conflits sensoriels, aurait mis en évidence des anomalies, avec non seulement une augmentation des valeurs des paramètres posturographiques (longueur et surface), mais également un déplacement du nuage des points constituant le statokinésigramme vers le côté du vestibule pathologique (Perrin, 2007), ce qui n'a jamais été observé dans notre population.

Dans cette étude, une diminution de la précision et de la capacité à ajuster le contrôle postural lors de situations de conflit sensoriel a été observée chez les salariés exposés, essentiellement lorsque ces situations nécessitaient l'utilisation préférentielle des informations vestibulaires et que les tests posturographiques ont été réalisés suite à une exposition chronique et subchronique. Cela suggère que les solvants organiques affectent les structures corticales et sous-corticales, spécifiquement l'intégration et les mécanismes de régulation posturale pendant des situations de conflits sensoriels. Des études ont déjà montré qu'une exposition chronique aux solvants organiques, à des concentrations plus élevées que celles observées dans notre étude, dégradait le contrôle de l'équilibre (Yokoyama *et al.*, 1997 ; Aylott et Prasher, 2002 ; Iwata *et al.*, 2005). Cela pouvait être expliqué par les effets négatifs d'une exposition aux solvants sur le SNC (White et Proctor, 1997) et plus particulièrement sur les structures corticales et sous-corticales (Ameno *et al.*, 1992 ; Magnusson *et al.*, 1998). De plus, une exposition simultanée à des solvants organiques diminue la sensibilité des voies vestibulaires, pouvant mener à une capacité moindre à la gestion des conflits sensoriels, aboutissant ainsi à une instabilité posturale (Niklasson *et al.*, 1997 ; Aylott et Prasher, 2002). Cependant, des signes d'une toxicité sur le SNC après inhalation de *n*-hexane chez l'homme peuvent aussi être attribués à d'autres solvants lors d'une exposition simultanée, par exemple au toluène (Spencer *et al.*, 1980).

La co-exposition au *n*-hexane et au toluène, observée dans l'entreprise de fabrication de colle, induit des effets neurotoxiques dus à des altérations des structures du SNC, révélées par une altération du contrôle postural, majorée suite à une exposition subchronique. En effet, des neuropathies périphériques ont été rapportées chez l'homme exposé professionnellement au *n*-hexane ou suite à l'inhalation de vapeurs provenant de colles ou de solvants contenant du *n*-hexane (Herskowitz *et al.*, 1971). Des migraines, des sensations vertigineuses et une diminution de la vitesse de conduction des nerfs moteurs ont été constatées après une

exposition chronique au *n*-hexane à des concentrations allant de 200 à 460 mg/m³ (Sanagi *et al.*, 1980 ; Mutti *et al.*, 1982). Cependant, chez le rat, l'interaction du *n*-hexane avec le toluène lors d'une co-exposition chronique (12 heures par jours pendant 16 semaines) à des concentrations élevées (1000 ppm), prévient la diminution de la vitesse de conduction des nerfs périphériques qui est constatée lors d'une exposition indépendante à chacun de ces solvants (Takeuchi *et al.*, 1981). En ce sens, d'autres études chez le rat co-exposé pendant 14 heures par jour pendant 9 semaines au *n*-hexane (4000 ppm) et au toluène (1200 ppm) ont montré que cette interaction, prévenait la neurotoxicité périphérique induite par une exposition unique au *n*-hexane à 4000 ppm. Néanmoins, il n'y a pas d'action réciproque du *n*-hexane sur la dégradation de comportements moteurs (la marche et la force de poigne) et sur l'hypoacousie induites par une exposition au toluène (Pryor et Rebert, 1992).

En effet, plusieurs études ont montré des modifications considérables, chez certains ouvriers exposés de manière chronique au toluène à des concentrations atmosphériques comprises entre 157 et 251 mg/m³, sur la perception des couleur et sur certains paramètres neurocomportementaux (Foo *et al.*, 1990 ; Abbate *et al.*, 1993 ; Vrca *et al.*, 1995 ; Boey *et al.*, 1997 ; Gericke *et al.*, 2001). Peu d'études ont été menées pour comprendre les effets neurotoxiques d'une exposition chronique au toluène à de faibles concentrations (Soulage *et al.*, 2004) et aucune, à notre connaissance, sur les effets ajoutés par une exposition subchronique sur le contrôle postural. Le toluène est pourtant connu pour induire une dégradation des fonctions vestibulo-proprioceptives suite à une exposition chronique de faible intensité (Smith *et al.*, 1997). En effet, une étude conduite chez 113 peintres en carrosserie a montré pour 55 % d'entre eux un dysfonctionnement vestibulaire avec hyporéflexie aux épreuves caloriques (Arlie-Søborg *et al.*, 1981). L'expérimentation chez le rat a démontré que la distribution du toluène dans le cerveau privilégiait certaines aires, notamment avec les concentrations les plus importantes dans le tronc cérébral au niveau du *pons* et de la *medulla*

oblongata, puis dans l'hypothalamus et le cervelet et enfin dans l'hippocampe et le cortex cérébral (Ameno *et al.*, 1992). De plus, le toluène affecte la régulation posturale en inhibant la transmission synaptique des neurones provenant des noyaux vestibulaires (Magnusson *et al.*, 1998). Par conséquent, ces travaux pourraient expliquer nos observations pendant les situations posturales qui sollicitent l'intégrité des voies vestibulaires et une diminution de l'utilisation de ces voies chez les personnes exposées, en dépit d'une exposition chronique et subchronique aux solvants organiques à de faibles concentrations.

V - 5 – Conclusion

Cette étude suppose qu'une exposition subchronique aux solvants organiques, principalement le *n*-hexane et le toluène, à de faibles concentrations, est suffisante pour induire des effets néfastes sur le SNC, notamment une diminution de l'activité de la voie vestibulaire. En effet, ces résultats ont mis en évidence des altérations des fonctions motrices, particulièrement sur le contrôle postural, dues à une exposition chronique surajoutée à une exposition subchronique aux solvants. Ainsi, la neurotoxicité des solvants organiques volatils doit être évaluée avec attention prenant en considération le niveau d'exposition mais aussi la durée.

VI – DISCUSSION GENERALE ET PERSPECTIVES

L'ensemble de ces travaux avait pour objectif d'identifier les effets neurotoxiques sur le système nerveux central, engendrés par une exposition professionnelle chronique et subchronique à certains solvants organiques, en évaluant le contrôle postural et la stabilisation du regard.

Les valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France et plus largement en Europe sont régulièrement diminuées avec la production de travaux de recherche alertant sur les différents effets induits par cette exposition chronique. Effectivement, différents auteurs se sont intéressés aux effets neurotoxiques induits par une exposition chronique aux solvants organiques et ont montré des altérations sur différentes structures des systèmes nerveux périphérique et central ainsi que sur certaines fonctions cognitives (Baker, 1994 ; White et Proctor, 1997 ; Xiao et Levin, 2000). L'exposition à des concentrations moyennes et fortes est reconnaissable par des symptômes couramment observés tels que des vertiges et des troubles de l'équilibre (Kishi *et al.*, 1993 ; Indulski *et al.*, 1996 ; Lee *et al.*, 2003), ceux-ci étant induits par des altérations au niveau des voies vestibulaires, du cervelet, du thalamus ou des ganglions basaux (Arlien-Søborg *et al.*, 1981 ; Caldemeyer *et al.*, 1996 ; Miyagi *et al.*, 1999 ; Sulkowski, 2002 ; Ayadin *et al.*, 2003 ; Rigdway *et al.*, 2003). D'autres études ont montré qu'une exposition chronique aux solvants organiques à de faibles concentrations diminuait la qualité du contrôle de l'équilibre (Yokoyama *et al.*, 1997 ; Aylott et Prasher, 2002 ; Iwata *et al.*, 2005). Pourtant, il n'existait pas, à notre connaissance, d'études posturographiques identifiant les effets précoces neurotoxiques d'atteinte du SNC suite à une exposition chronique à de faibles concentrations de certains solvants. Ainsi, notre travail contribue à améliorer les

connaissances sur l'altération posturale de salariés exposés quotidiennement et faiblement à des solvants organiques.

Notre premier protocole s'intéressait aux relations entre expositions professionnelles et troubles de l'équilibre. Il s'inscrivait dans une démarche visant à explorer les relations entre d'une part l'exposition chronique de salariés à certains solvants organiques (toluène, éthanol) présents en faible quantité dans l'environnement professionnel et d'autre part leurs effets précoces fonctionnels ou cliniques, pouvant précéder le développement de pathologies plus graves (neuropathie périphérique, leucémie, cancer du poumon...). Notre étude a montré qu'une exposition professionnelle inférieure aux VLEP à ces solvants organiques, principalement au toluène, s'accompagnait de troubles de l'équilibre. En affectant la fonction d'équilibration, l'exposition professionnelle aux solvants pourrait augmenter le risque d'accidents du travail et notamment ceux dus à des chutes. Cette approche a permis une meilleure connaissance des structures mises en jeu au niveau du système nerveux central et périphérique (oreille interne, proprioception, vision, intégration au niveau des noyaux vestibulaires, cervelet). La mise en évidence de tels effets précoces contribue à une meilleure compréhension de la nature des menaces environnementales en entreprise et permet par conséquent le développement de stratégies préventives adaptées. Une réflexion plus large sur les moyens de protections collectives et individuelles et leur éventuel renforcement pourrait également s'engager entre le personnel de la Médecine du travail et les techniciens de laboratoires exposés quotidiennement. Cependant, les effets neurotoxiques observés lors de la prise de poste en début de semaine, chez une population exposée à de faibles concentrations, sont induits par une exposition chronique et ne peuvent démontrer si ces effets sont accentués lors d'une exposition supplémentaire imposée par la semaine de travail (exposition subchronique). De plus, la posturographie s'est avérée comme une méthodologie performante

pour mettre en avant des différences de qualité du contrôle postural entre une population exposée, ne faisant part d'aucune doléance, et une population non exposée. Afin de confirmer la pertinence de l'utilisation d'un tel outil d'investigation, par exemple par la médecine du travail, il est nécessaire d'effectuer un nouveau protocole. Dans un premier temps, une évaluation du contrôle postural doit être effectuée en début de semaine pour valider les premières observations posturographiques quant à l'effet neurotoxique d'une exposition chronique à de faibles concentrations à certains solvants organiques. Dans un second temps, une évaluation posturographique doit être réalisée en fin de semaine afin de déterminer quels sont les effets neurotoxiques provoqués par une exposition surajoutée subchronique sur le contrôle postural. Ces évaluations posturographiques doivent être effectuées sur une plate-forme ambulatoire dans une population professionnellement exposée à certains solvants organiques et à de faibles concentrations.

Notre second protocole s'intéressait aux relations entre les expositions professionnelles chronique et subchronique et leurs effets neurotoxiques sur le contrôle de l'équilibre. Il s'inscrivait dans une démarche visant à confirmer la révélation de signes précoces d'une atteinte neurotoxique au niveau du SNC suite à une exposition chronique à certains solvants organiques présents en faible quantité dans l'environnement professionnel, et ce par l'utilisation d'une plate-forme de posturographie ambulatoire, et à explorer les relations entre l'exposition subchronique et la potentielle dégradation des effets précoces fonctionnels précédemment constatés. La méthodologie mise en œuvre au cours de cette étude apparaît comme une technique simple et non invasive dans la détection des dysfonctionnements causés par une exposition professionnelle aux solvants organiques.

En effet, notre étude a confirmé d'une part les observations du premier protocole lors de l'utilisation d'une plate-forme ambulatoire recourant en particulier à des situations de conflit

sensoriel. D'autre part, notre étude a montré qu'une exposition subchronique à certains solvants organiques, principalement au *n*-hexane et au toluène, à de faibles concentrations, est suffisante pour induire des effets néfastes supplémentaires sur le SNC, notamment avec une diminution de l'activité de la voie vestibulaire. Cependant, nous avons évalué si la différence intra-individuelle entre les tests de fin et ceux du début de semaine était plus grande parmi les sujets exposés que parmi les témoins. L'absence de différences statistiquement significatives peut être liée à la petite taille de notre population. Par conséquent, l'effet neurotoxique supplémentaire dû à une exposition subchronique est simplement suggéré dans nos données et non démontré.

Perspectives : Tandis que les effets d'une exposition à de fortes concentrations sont facilement observables, les propriétés neurotoxiques d'une exposition chronique à de faibles concentrations à certains solvants organiques nécessitent une sensibilisation des tests. Ainsi, nos études fondées sur une stimulation des afférences induisant une situation de conflit sensoriel, suggère une altération du SNC, et particulièrement des voies vestibulaires. L'investigation d'indicateurs prédictifs par l'utilisation de la posturographie, notamment d'une plate-forme ambulatoire, donc à moindre coût pour les entreprises, permettrait la mise en évidence d'atteintes précoces chez les salariés, non seulement par les solvants, mais également par d'autres facteurs environnementaux, tels que certains pesticides ou les métaux (mercure, plomb...). Afin de confirmer ces observations, des tests complémentaires pourraient être proposés dans le sens d'une augmentation du niveau de sensibilité. Ainsi, l'utilisation spécifique d'une perturbation sur l'afférence vestibulaire à travers des stimulations galvaniques trans-mastôidiennes (Fransson *et al.*, 2003 ; Balter *et al.*, 2004) ou encore une perturbation spécifique en alternance des informations somesthésiques et visuelles à travers une stimulation proprioceptive vibratoire (Fransson *et al.*, 2003) couplée avec une stimulation optocinétique (Yelnik *et al.*, 2006) pourraient être envisagés.

En plus d'une augmentation de la sensibilisation des tests à travers une complexification des situations d'évaluation posturale, une investigation sur une population plus importante semble être une nécessité afin de confirmer les effets précoces neurotoxiques suggérés lors d'une exposition chronique et subchronique.

Les moyens de prévention contre l'exposition professionnelle sont pourtant nombreux à partir de la connaissance de la composition des produits manipulés (fiches de données de sécurité) et des conditions d'utilisation des produits. Ces moyens de prévention sont de choisir des solvants moins toxiques afin d'éliminer au maximum l'usage des solvants cancérigènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction (groupes 1 et 2 de la CEE), d'éviter les solvants neurotoxiques et les solvants chlorés, d'éviter toute dispersion dans l'air par l'utilisation d'une ventilation par aspiration à la source qui est plus efficace que la ventilation avec apport d'air neuf, d'utiliser des solvants organiques dans un endroit bien aéré, d'éviter au maximum le contact avec la peau avec les solvants par le port de vêtements réservés au travail, le port de gants et d'une blouse, de privilégier un appareil de protection respiratoire muni d'une cartouche labellisée contre les vapeurs de solvants organiques (les masques de type antipoussières ou chirurgical n'offrent aucune protection contre les vapeurs de solvants organiques), d'encourager le port de lunettes si il y a des risques de projection, de stocker les solvants dans un lieu aéré et en petites quantités, et enfin, de contrôler l'exposition aux solvants et mettre en place une surveillance médicale adaptée.

Dans le cas d'une impossibilité d'accroître les moyens de prévention déjà mis en œuvre contre l'exposition professionnelle au sein d'une entreprise, la pratique d'une activité physique pourrait apparaître comme un moyen complémentaire de développer des stratégies de compensation vis-à-vis des effets neurotoxiques de certains solvants organiques responsables de la dégradation des voies vestibulaires. En effet, le contrôle postural statique et dynamique

est amélioré par la pratique régulière d'activités physiques (Hugel *et al.*, 1999 ; Perrot *et al.*, 1998 ; Perrin *et al.*, 1998 ; Perrin *et al.*, 2002) en réduisant la dépendance à l'égard du champ visuel (Robertson *et al.*, 1994 ; Golomer *et al.*, 1997 ; Vuillerme *et al.*, 2001) et en développant un système proprioceptif plus sensible (Danion *et al.*, 2000). Il a été également démontré que la pratique d'activités physiques, particulièrement de celles à dominante proprioceptive, permettaient de retarder les effets de l'âge sur l'équilibre, même si celle-ci était commencée tardivement (Perrin *et al.*, 1999), en agissant sur la sensibilité et la fonctionnalité des capteurs sensoriels de l'équilibre (Gauchard *et al.*, 2003 ; Gauchard *et al.*, 2004) et en influençant positivement les thérapies réadaptatives (Szturm *et al.*, 1994).

La promotion de la pratique d'activités physiques, que ce soit à titre personnel ou dans le cadre d'un programme spécifique, pourrait ainsi s'inscrire dans les approches préventives visant à compenser les effets d'une diminution de la qualité de l'intégration ou du traitement des informations provenant des voies vestibulaires engendrant des accidents du travail causés par des chutes et plus globalement à améliorer la qualité de vie des travailleurs.

VII – CONCLUSION GENERALE

La connaissance des effets neurotoxiques sur le SNC suite à une exposition chronique aux solvants organiques à des concentrations faibles, c'est-à-dire en dessous des VLEP, à l'origine de troubles de l'équilibre, est indispensable à la prévention du risque d'accidents du travail causés par les chutes, notamment en sélectionnant les agents chimiques selon leurs propriétés toxiques. Ainsi, l'évaluation de ces effets à travers l'utilisation, par les entreprises exposant leurs salariés, d'une plate-forme de posturographie ambulatoire couplée à des situations de conflit sensoriel, permettrait d'évaluer l'effet de cette exposition sur la qualité du contrôle postural. L'étude des liens entre l'exposition aux solvants et les effets chroniques sur la santé des travailleurs s'inscrit dans une réflexion plus large tendant à évaluer le rôle de l'environnement professionnel en tant que facteur de santé. En effet, cette problématique correspond aux exigences d'une part, du Plan National Santé Environnement (PNSE 2004-2008) dont les conclusions devront faire l'objet de réflexions sur les conséquences sanitaires à long terme d'une exposition environnementale à certains agents neurotoxiques et, d'autre part, du Plan Santé au Travail (2005-2009) dont l'objectif est d'améliorer durablement la prévention des risques professionnels. La prévention des risques en milieu de travail repose, en effet, essentiellement sur la connaissance des effets neurotoxiques induits par toutes les conditions d'expositions auxquelles les travailleurs sont susceptibles d'être soumis. La posturographie est un moyen performant et non invasif pour l'évaluation d'atteintes prédictives du SNC et spécifiquement de celles provoquant des troubles du contrôle postural.

VIII – BIBLIOGRAPHIE

Abbate C, Giorgianni C, Munao F. Neurotoxicity induced by exposure to toluene: an electrophysiologic study. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 1993;64:389-392.

Airparif (www.airparif.asso.fr). The ambient air surveillance network in the Paris metropolitan area, 2006.

Alexopoulos EC, Chatzis C, Linos A. An analysis of factors that influence personal exposure to toluene and xylene in residents of Athens, Greece. *BMC Public Health* 2006;6:50.

Ameno K, Kiriu T, Fuke C, Ameno S, Shinohara T, Ijiri I. Regional brain distribution of toluene in rats and in human autopsy. *Archives of Toxicology* 1992;66:153-156.

Andersen I, Lundqvist GR, Mølhave L, Pedersen OF, Proctor DF, Vaeth M, Wyon DP. Human response to controlled levels of toluene in six-hour exposures. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* 1983;9:405-418.

Arlien-Søborg PA, Zilstorff K, Grandjean B, Milling Pedersen L. Vestibular dysfunction in occupational chronic solvent intoxication. *Clinical Otolaryngology and Allied Sciences* 1981;6:285-290.

Armstrong IT, Chan F, Riopelle RJ, Munoz DP. Control of saccades in Parkinson's disease. *Brain and Cognition* 2002;49:198-201.

Assaiante C, Amblard B. An ontogenic model for the sensorimotor organization of balance control in humans. *Human Movement Science* 1995;14:13-43.

Atmo-rhonealpes (www.atmo-rhonealpes.org). The ambient air surveillance and information in the Rhône-Alpes area.

ATSDR Toxicological Profile for Formaldehyde (www.atsdr.cdc.gov). Agency for Toxic Substances and Diseases Registry, 1999.

Ayadin K, Sencer S, Ogel K, Genchellac H, Demir T, Minareci O. Single-voxel proton MR spectroscopy in toluene abuse. *Magnetic Resonance Imaging* 2003;21:777-785.

Aylott S, Prasher D. Solvents impaired balance in man. *Noise Health* 2002;4:63-71.

Baelum J, Lundqvist G, Molhave L, Andersen NT. Human response to varying concentrations of toluene. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 1990;62:65-71.

Baelum J. Acute symptoms during non-inhalation exposure to combinations of toluene, trichloroethylene, and n-hexane. *International Journal of Occupational and Environmental Health* 1999;72:408-410.

- Bahill AT, Stark L.** Overlapping saccades and glissades are produced by fatigue in the saccadic eye movement system. *Experimental Neurology* 1975;48:95-106.
- Baker EL.** A review of recent research on health effects of human occupational exposure to organic solvents. A critical review. *Journal of Occupational Medicine* 1994;36:1079-1092.
- Balter SG, Stokroos RJ, De Jong I, Boumans R, Van de Laar M, Kingma H.** Background on methods of stimulation in galvanic-induced body sway in young healthy adults. *Acta Otolaryngological* 2004;124:262-271.
- Bazydło-Golinska G.** The effect of organic solvents on the inner ear. *Medycyna Pracy* 1993;44:69-78.
- Berthoz A, Droulez J, Vidal PP, Yoshida K.** Neural correlates of horizontal VOR cancellation during rapid eye movements in the cat. *Journal of Physiology* 1989;419:717-751.
- Berthoz A, Pavard B, Young LR.** Perception of linear horizontal self-motion induced by peripheral vision (linearvection) basic characteristics and visual-vestibular interactions. *Experimental Brain Research* 1975;23:471-489.
- Bizzo G, Guillet N, Patat A, Gagey PM.** Specifications for building a vertical force platform designed for clinical stabilometry. *Medical & Biological Engineering & Computing* 1985;23:474-476.
- Bjork A.** Electromyographic study of conditions involving limited mobility of the eye, chiefly due to neurogenic pareses. *The British Journal of Ophthalmology* 1954;38:528-544.
- Black FO, Paloski WH, Doxey-Gasway DD, Reschke MF.** Vestibular plasticity following orbital spaceflight: recovery from postflight postural instability. *Acta Otolaryngological* 1995;520:450-454.
- Black FO, Wall C, Nashner LM.** Effects of visual and support-surface orientation references upon postural control in vestibular deficient subjects. *Acta Otolaryngological* 1983;95:199-210.
- Bocca ML, Denise P.** Total sleep deprivation effect on disengagement of spatial attention as assessed by saccadic eye movements. *Clinical Neurophysiology* 2006;117:894-899.
- Boey KW, Foo SC, Jeyaratnam J.** Effects of occupational exposure to toluene: a neuropsychological study on workers in Singapore. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore* 1997;26:84-87.
- Bowen SE, Batis JC, Paez-Martinez N, Cruz SL.** The last decade of solvent research in animal models of abuse: mechanistic and behavioral studies. *Neurotoxicology and Teratology* 2006;28:636-647.
- Bronstein A.** Visual symptoms and vertigo. *Neurologic Clinics* 2005;23:705-713.

Buchner DM, Cress ME, de Lateur BJ, Esselman PC, Margherita AJ, Price R, Wagner EH. A comparison of the effects of three types of endurance training on balance and other risks factors in older adults. *Ageing (Milano)* 1997 ;9:112-119.

Bulletin Officiel du Ministère des Affaires Sociales et de la Solidarité Nationale. Circulaire du 19 juillet 1982. Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France —*Cahiers de Notes Documentaires*—note n° 2098-174-99.

Bushnell PJ, Boyes WK, Shafer TJ, Bale AS, Benignus VA. Approaches to extrapolating animal toxicity data on organic solvents to public health. *Neurotoxicology* 2007;28:221-226.

Butler KM, Zacks RT, Henderson JM. Suppression of reflexive saccades in younger and older adults: age comparisons on an antisaccade task. *Memory & Cognition* 1999;27:584-591.

Buyse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research* 1989;28:193-213.

Byrne A, Kirby B, Zibin T. Psychiatric and neurological effects of chronic solvent abuse. *Canadian Journal of Psychiatry* 1999;36:735-738.

Caldemeyer KS, Armstrong SW, George KK, Moran CC, Pascuzzi RM. The spectrum of neuroimaging abnormalities in solvent abuse and their clinical correlation. *Journal of Neuroimaging* 1996;6:167-173.

Campo P, Maguin K. Solvent-induced hearing loss: mechanisms and prevention strategy. *International Journal of Occupational and Environmental Health* 2007;20:265-270.

Cardona A, Marhuenda D, Prieto MJ, Martí J, Periago JF, Sánchez JM. Behaviour of urinary 2,5-hexanedione in occupational co-exposure to n-hexane and acetone. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 1996;68:88-93.

Carpenter RH, Williams ML. Neural computation of log likelihood in control of saccadic eye movements. *Nature* 1995;377:59-62.

Chan F, Armstrong IT, Pari G, Riopelle RJ, Munoz DP. Deficits in saccadic eye-movement control in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2005;43:784-796.

Chien CW, Hu MH, Tang PF, Sheu CF, Hsieh CL. A comparison of psychometric properties of the smart balance master system and the postural assessment scale for stroke in people who have had mild stroke. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2007;88:374-380.

Chouanière D, Demange V, Loquet G, Perrin Ph, Johnson AC, Planeau V, Baudin V, Toamain JP, Morata T. Comment explorer l'ototoxicité des solvants dans le cadre d'études épidémiologiques. *Oto-rhino-laryngologia Nova* 2001;11:134-140.

Claussen CF, Kirtane MV, Schneider D. Drugs and chemicals in neurootology. Experimental neurootology: Proceedings of the XXth Scientific Meeting of the Neurootological and

Equilibrimetric Society. Linköping, Sweden, June 3rd – 6th, 1993, Volume XXI. In : Werner Rudat & Co Nachf.(Eds.), Hamburg, 1995.

Colnat-Coulbois S, Gauchard GC, Maillard L, Barroche G, Vespignani H, Auque J, Perrin Ph. Bilateral subthalamic nucleus stimulation improves balance control in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2005;76:780-787.

Courtois B. Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France. Institut National de Recherche et de Sécurité [INRS] (France), ED 984, 2007.

Crane BT, Demer JL. Human gaze stabilization during natural activities: translation, rotation, magnification, and target distance effects. *Journal of Neurophysiology* 1997;78:2129-2144.

Crémieux J, Perrin Ph, Mesure S. Posture, équilibre et activités physiques et sportives. In : Lamendin H, Courteix D (Eds.), *Abrégé en Biologie et Pratique Sportive* (Paris : Massion) 1995;98-113.

Danion F, Boyadjian A, Marin L. Control of locomotion in expert gymnasts in the absence of vision. *Journal of Sports Sciences* 2000;18:809-814.

DARES – L'exposition aux risques et aux pénibilités du travail de 1994 à 2003. Premiers résultats de l'enquête SUMER 2003. *Premières informations et premières synthèses*, 2004;52.1:1-8.

Davidson SI. Ocular aspects of electromyography. *The British Journal of Ophthalmology* 1960;44:394-405.

Demange V, Chouanière D, Loquet G, Perrin Ph, Johnson AC, Morata T. Les effets ototoxiques des solvants. Revue de la littérature. *Oto-rhino-laryngologia Nova* 2001a;11:141-150.

Demange V, Chouanière D, Loquet G, Perrin Ph, Johnson AC, Planeau V, Baudin V, Toamain JP, Morata T. Comment explorer l'ototoxicité des solvants dans le cadre d'études épidémiologiques en milieu professionnel. *Les notes scientifiques et techniques de l'INRS* 2001b; n° 202.

Dichgans J, Brandt T. Visual-vestibular interaction; Effects on self-motion perception and postural control. In : Helb R, Leibowitz H, Teuber H (Eds.), *Handbook of Sensory Physiology* 1978;5:755-804.

Diener HC, Dichgans J, Bacher M, Gompf B. Quantification of postural sway in normals and patients with cerebellar disease. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1984a;24:134-142.

Diener HC, Dichgans J, Guschlbauer B, Mau H. The significance of proprioception on postural stabilisation as assessed by ischemia. *Brain Research* 1984b;296:103-109.

Do MC, Bussel B, Brenière Y. Influence of plantar cutaneous afferents on early compensatory reactions to forward fall. *Experimental Brain Research* 1990;79:319-324.

Echeverria D, Fine L, Langolf G, Schork A, Sampaio C. Acute neurobehavioural effects of toluene. *British Journal of Industrial Medicine* 1989;46:483-495.

ECETOC (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals). (1996). Chronic neurotoxicity of solvents. *Technical Report* 1996;70, Brussels, 11.

El-Kahky AM, Kingma K, Dolmans M, de Jong I. Balance control near the limit of stability in various sensory conditions in healthy subjects and patients suffering from vertigo or balance disorders: impact of sensory input on balance control. *Acta Oto-Laryngologica (Stockholm)* 2000;120:508-516.

Eller N, Netterstrom B, Laursen P. Risk of chronic effects on the central nervous system at low toluene exposure. *Occupational Medicine* 1999;4:389-395.

Ellingsen DG, Lorentzen P, Langard S. A neuro psychological study of patients exposed to organic solvents. *International Journal of Occupational and Environmental Health* 1997;3:177-183.

Enjalbert M, Rabishong P, Micaleff JP, Peruchon E, Viel E, Eledjam JJ, Pélissier J. Sensibilité plantaire et équilibration. In: J Pélissier, V Brun, M Enjalbert. *Posture, équilibration et médecine de rééducation* (Paris : Masson) 1993;9-23.

ENT. Eye movement analyzer - VideoNystagmoGraphyVNG ULMER from Synapsys Inc. *Ear, Nose & Throat Journal* Brief Article 2000.

Erkelens CJ. Coordination of smooth pursuit and saccades. *Vision Research* 2006;46:163-170.

Ernstgård L, Gullstrand E, Johanson G, Löf A. Toxicokinetic interactions between orally ingested chlorzoxazone and inhaled acetone or toluene in male volunteers. *Toxicological Sciences* 1999;48:189-196.

Ettinger U, Antonova E, Crawford TJ, Mitterschiffthaler MT, Goswami S, Sharma T, Kumari V. Structural neural correlates of prosaccade and antisaccade eye movements in healthy humans. *Neuroimage* 2005;24:487-494.

Fadda F, Rossetti ZL. Chronic ethanol consumption: from neuroadaptation to neurodegeneration. *Progress in Neurobiology* 1998;56:385-431.

Fischer B, Weber H. Express saccades and visual attention. *The Behavioral and Brain Sciences* 1993;16:553-567.

Fischer B, Biscaldi M, Gezeck S. On the development of voluntary and reflexive components in human saccade generation. *Brain Research* 1997;754:285-297.

Foo SC, Jeyaratnam J, Koh D. Chronic neurobehavioral effects of toluene. *British Journal of Industrial Medicine* 1990;47:480-484.

Ford-Smith CD, Wyman JF, Elswick RK Jr, Fernandez T, Newton RA. Test-retest reliability of the sensory organization test in noninstitutionalized older adults. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 1995;76:77-81.

- Fransson PA, Hafström A, Karlberg M, Magnusson M, Tjäder A, Johansson R.** Postural control adaptation during galvanic vestibular and vibratory proprioceptive stimulation. *IEEE transactions on bio-medical engineering* 2003;50:1310-1319.
- Friedman.** NeuroCom International, Inc. *EquiTest system operator's manual*, Clackamas, Oregon 1988.
- Gardner JL, Lisberger SG.** Linked target selection for saccadic and smooth pursuit eye movements. *The Journal of Neuroscience* 2001;21:2075-2084.
- Gauchard GC, Gangloff P, Jeandel C, Perrin Ph.** Physical activity improves gaze and posture control in the elderly. *Neuroscience Research* 2003;45:409-417.
- Gauchard GC, Vancon G, Gentine A, Jeandel C, Perrin Ph.** Physical activity after retirement enhances vestibulo-ocular reflex in elderly humans. *Neuroscience Letters* 2004;360:17-20.
- Gaymard B, Ploner CJ, Rivaud S, Vermersch AI, Pierrot-Desilligny C.** Cortical control of saccades. *Experimental Brain Research* 1998;123:159-163.
- Gaymard B, Siegler I, Rivaud-Pechoux S, Israel I, Pierrot-Desilligny C, Berthoz A.** A common mechanism for the control of eye and head movements in humans. *Annals of Neurology* 2000;47:819-822.
- Gericke C, Hanke B, Beckmann G, Baltes MM, Kühl PK, Neubert D.** Multicenter field trial on possible health effects of toluene. III. Evaluation of effects after long-term exposure. *Toxicology* 2001;168:185-209.
- Gobba F, Cavalleri A.** Color vision impairment in workers exposed to neurotoxic chemicals. *Neurotoxicology* 2003;24:693-702.
- Golomer E, Dupui P, Monod H.** The effects of maturation of self-induced dynamic body sway frequencies of girls performing acrobatics or classical dance. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology* 1997;76:140-144.
- Griffin MJ, Newman MM.** Visual field effects on motion sickness in cars. *Aviation, Space, and Environmental Medicine* 2004;75:739-748.
- Guillemant P, Ulmer E, Freyss G.** 3-D eye movement measurements on four Comex's divers using video CCD cameras, during high pressure diving. *Acta Oto-Laryngologica. Supplementum* 1995;520:288-292.
- Hafstrom A, Modig F, Karlberg M, Fransson PA.** Increased visual dependence and otolith dysfunction with alcohol intoxication. *Neuroreport* 2007;18:391-394.
- Heide W, Kompf D.** Combined deficits of saccades and visuo-spatial orientation after cortical lesions. *Experimental Brain Research* 1998;123:164-171.
- Heide W, Kurzidim K, Kompf D.** Deficits of smooth pursuit eye movements after frontal and parietal lesions. *Brain* 1996;119:1951-1969.

- Herdman SJ.** Traumatic brain injury. In: Herdman SJ (Eds.), *Vestibular Rehabilitation* (Philadelphia: Davis Company) 1994;352.
- Herpin G, Gauchard GC, Vouriot A, Hannhart B, Barot A, Mur JM, Zmirou-Navier D, Perrin Ph.** Impaired neuromotor functions in hospital laboratory workers exposed to low levels of organic solvents. *Neurotoxicity Research* 2008;13:185-196.
- Herskowitz A, Ishii N, Schaumburg H.** n-Hexane neuropathy: a syndrome occurring as a result of industrial exposure. *The New England Journal of Medicine* 1971;285:82-85.
- Hess BJ, Angelaki DE.** Vestibular contributions to gaze stability during transient forward and backward motion. *Journal of Neurophysiology* 2003;90:1996-2004.
- Hoet P, Lison D.** Ototoxicity of toluene and styrene: state of current knowledge. *Critical Reviews in Toxicology* 2008;38:127-170.
- Hopp JJ, Fuchs AF.** The characteristics and neuronal substrate of saccadic eye movement plasticity. *Progress in Neurobiology* 2004;72:27-53.
- Horak FB, Nashner LM.** Central programming of postural movements: adaptation to altered support-surface configurations. *Journal of Neurophysiology* 1986;55:1369-1381.
- Horak FB, Shumway-Cook A, Crowe T, Black FO.** Vestibular function and motor proficiency of children with impaired hearing, or with learning disability and motor impairment. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1988;30:64-79.
- Horak FB.** Effects of neurological disorders on postural movement strategies in the elderly, In: Vellas B, Toupet M, Rubenstein JL, Albarade, Christen Y (Eds.), *Falls, Balance and Gait Disorders in the Elderly* (Paris: Elsevier) 1992;137-151.
- Hormes JT, Filley CM, Rosenberg NL.** Neurological sequelae of chronic solvent vapor abuse. *Neurology* 1986;36:698-702.
- Hu MH, Woollacott MH.** Multi-sensory training of standing balance in older adults: II. Kinetic and electromyographic postural responses. *Journal of Gerontology* 1994;49:69-71.
- Huber A.** Electromyography of the ocular muscles. *Confinia Neurologica* 1961;21:175-188.
- Hugel F, Cadopi M, Kohler F, Perrin Ph.** Postural control of ballet dancers: a specific use of visual input for artistic purposes. *International Journal of Sports Medicine* 1999;20:86-92.
- Hunting KL, Matanoski GM, Larson M, Wolford R.** Solvent exposure and the risk of slips, trips, and falls among painters. *American Journal of Industrial Medicine* 1991;20:353-370.
- Hutton JT, Nagel JA, Loewenson RB.** Eye tracking dysfunction in Alzheimer-type dementia. *Neurology* 1984;34:99-102.

Hyden D, Larsby B, Andersson H, Odkvist LM, Liedgren SR, Tham R. Impairment of visuo-vestibular interaction in humans exposed to toluene. *ORL Journal for Oto-Rhino-Laryngology and its Related Specialties* 1983;45:262-269.

Indulski JA, Sińczuk-Walczak H, Szymczak M, Wesółowski W. Neurological and neurophysiological examinations of workers occupationally exposed to organic solvent mixtures used in the paint and varnish production. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health* 1996;9:235-244.

INRS (<http://www.inrs.fr/dossiers/risquecancerogene.html>). Risque cancérigène en milieu professionnel, 2007.

INRS (<http://www.inrs.fr/>). Les solvants. Présents au quotidien, nous ne les connaissons pas..., Brochure ED4252, 2005a.

INRS (<http://www.inrs.fr/>). Panorama de l'utilisation des solvants en France fin 2004, Brochure ND2230, 2005b.

Isableu B, Olhmann T, Crémieux J, Amblard B. Selection of spatial frame of reference and postural control variability. *Experimental Brain Research* 1997;114:584-589.

Iwata T, Mori H, Dakeishi M, Onozaki I, Murata K. Effects of mixed organic solvents on neuromotor functions among workers in Buddhist altar manufacturing factories. *Journal of Occupational Health* 2005;47:143-148.

Jacobson RR, Acker CF, Lishman WA. Patterns of neuropsychological deficit in alcoholic Korsakoff's syndrome. *Psychological Medicine* 1990;20:321-324.

Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14:540-545.

Johnsson LG, Hawkins JE. Sensory and neural degeneration with aging, as seen in microdissections of the inner ear. *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology* 1972;81:179-193.

JORT (Journal Officiel de la République Tunisienne) Loi n° 94-28, portant régime de réparation des préjudices des accidents du travail et des maladies professionnelles. JORT 1994;15:308-318.

JORT (Journal Officiel de la République Tunisienne) Loi n° 95-56, portant régime de réparation des préjudices des accidents du travail et des maladies professionnelles dans le secteur public. JORT 1995;53:1419-1424.

Kanayama R, Nakamura T, Sano R, Ohki M, Okuyama T, Kimura Y, Koike Y. Effect of aging on smooth pursuit eye movement. *Acta Oto-Laryngologica. Supplementum* 1994;511:131-134.

Kapteyn TS, Bles W, Njikiktjien CJ, Kodde L, Massen CH, Mol JM. Standardization in platform stabilometry being a part of posturography. *Agressologie* 1983;24:321-326.

Kapteyn TS, De Wit G. Posturography as an auxiliary in vestibular investigation. *Acta Otolaryngologica* 1972;73:104-111.

Kerber KA, Ishiyama GP, Baloh RW. A longitudinal study of oculomotor function in normal older people. *Neurobiology of Aging* 2006;27:1346-1353.

Kerr B, Condon M, MC Donald LA. Cognitive spatial processing and the regulation of posture. *Journal of Experimental Psychology* 1985;11:617-622.

Kilburn KH, Seidman BC, Warshaw R. Neurobehavioural and respiratory symptoms of formaldehyde and xylene exposure in histology technicians. *Archives of Environmental Health* 1985;40:229-233.

Kilburn KH, Warshaw R, Thornton JC. Formaldehyde impairs memory, equilibrium, and dexterity in histology technicians: effects, which persist for days after exposure. *Archives of Environmental Health* 1987;42:117-120.

King MD, Day RE, Oliver JS, Lush M, Watson JM. Solvent encephalopathy. *British Medical Journal* 1981;283:663-665.

Kishi R, Harabuchi I, Katakura Y, Ikeda T, Miyake H. Neurobehavioral effects of chronic occupational exposure to organic solvents among Japanese industrial painters. *Environmental Research* 1993;62:303-313.

Kleiber M, Horstmann GA, Dietz V. Body sway stabilization in human posture. *Acta Otolaryngologica* 1995;110:168-174.

Klein C, Foerster F. Development of prosaccade and antisaccade task performance in participants aged 6 to 26 years. *Psychophysiology* 2001;38:179-189.

Komatsu H, Wurtz RH. Relation of cortical areas MT and MST to pursuit eye movements. III. Interaction with full-field visual stimulation. *Journal of Neurophysiology* 1988;60:621-644.

Kramer AF, Gonzalez de Sather JC, Cassavaugh ND. Development of attentional and oculomotor control. *Developmental Psychology* 2005;41:760-772.

Krauzlis RJ, Zivotofsky AZ, Miles FA. Target selection for pursuit and saccadic eye movements in humans. *Journal of Cognitive Neuroscience* 1999;11:641-649.

Kuo W, Bhattacharya A, Succop P, Linz D. Postural stability assessment in sewer workers. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 1996;38:27-34.

Lacour M, Barthelemy J, Borel L, Magnan J, Xerri C, Chays A, Ouaknine M. Sensory strategies in human postural control before and after unilateral vestibular neurotomy. *Experimental Brain Research* 1997;115:300-310.

Larsby B, Tham R, Eriksson B, Odkvist LM. The effect of toluene on the vestibulo- and opto-oculomotor system in rats. A computerized nystagmographic study. *Acta Otolaryngologica* 1986;101:422-428.

- Ledin T, Jansson E, Möller C, Odkvist LM.** Chronic toxic encephalopathy investigated using dynamic posturography. *American Journal of Otolaryngology* 1991;12:96-100.
- Ledin T, Kronhed AC, Moller C, Odkvist LM, Olsson B.** Effects of balance training in elderly evaluated by clinical tests and dynamic posturography. *Journal of Vestibular Research* 1990;91:129-138.
- Ledin T, Odkvist LM, Moller C.** Posturography findings in workers exposed to industrial solvents. *Acta Otolaryngologica* 1989;107:357-361.
- Lee YL, Pai MC, Chen JH, Guo YL.** Central neurological abnormalities and multiple chemical sensitivity caused by chronic toluene exposure. *Occupational Medicine* 2003;53:479-482.
- Leitner C, Mair P, Paul B, Wick F, Mittermaier C, Sycha T, Ebenbichler G.** Reliability of posturographic measurements in the assessment of impaired sensorimotor function in chronic low back pain. *Journal of Electromyography and Kinesiology* [Epub ahead of print] 2007.
- Lestienne F, Berthoz A, Mascot JC, Koitcheva V.** Effets posturaux induits par une scène visuelle en mouvement linéaire. *Agressologie* 1976;17:37-46.
- Lewis A, Garcia R, Zhaoping L.** The distribution of visual objects on the retina: connecting eye movements and cone distributions. *Journal of Vision* 2003;3:893-905.
- Lof A, Hjelm EW, Colmsjo A, Lundmark BO, Norström A, Sato A.** Toxicokinetics of toluene and urinary excretion of hippuric acid after human exposure to 2H8-toluene. *British Journal of Industrial Medicine* 1993;50:55-59.
- Loménède BA.** Les valeurs limites en France, *Cahiers de Notes Documentaires - Hygiène et Sécurité du Travail* 1988;133:681-688.
- Lord SR, Castell S.** Effect of exercise on balance, strength and reaction time in older people. *Australian Physiotherapy* 1994;40:83-88.
- Lund SP, Kristiansen GB.** Hazards to hearing from combined exposure to toluene and noise in rats. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health* 2008;21:47-57.
- Magnusson AK, Sulaiman MR, Dutia MB, Tham R.** Effects of toluene on tonic firing and membrane properties of rat medial vestibular nucleus neurones in vitro. *Brain Research* 1998;779:334-337.
- Magnusson M, Enbom H, Johansson R, Wiklund J.** Significance of pressor input from the human feet in lateral postural control. The effect of hypothermia on galvanically induced body-sway. *Acta Oto-Laryngologica (Stockholm)* 1990;110:321-327.
- Massion J, Woollacott MH.** Posture and equilibrium. In: Bronstein AM, Brandt T, Woollacott M (Eds), *Balance, Posture and Gait* (London :Arnold) 1996;1-18.

- Massion J.** Movement, Posture and equilibrium: interaction and coordination. *Progress In Neurobiology* 1992;38:35-56.
- Massion J.** Postural control system. *Current Opinion in Neurobiology* 1994;4:877-887.
- Mattucci-Schiavone L, Ferko AP.** An inhalation procedure to produce tolerance to the behavioral effects of ethanol. *Physiology & Behavior* 1986;36:643-646.
- Maurer C, Mergner T, Peterka RJ.** Multisensory control of human upright stance. *Experimental Brain Research* 2006;171:231-250.
- Mergner T, Schweigart G, Maurer C, Blümle A.** Human postural responses to motion of real and virtual visual environments under different support base conditions. *Experimental Brain Research* 2005;167:535-556.
- Mergner T.** Meta level concept versus classic reflex concept for the control of posture and movement. *Archives Italiennes de Biologie* 2004;142:175-198.
- Mesure S, Bonnet M, Crémieux J.** L'entraînement sportif peut-il influencer le contrôle postural statique ? *Science & Motricité* 1994;21:39-47.
- Mesure S, Crémieux J, Amblard B.** Effect of training on head-hip co-ordinated movements during unperturbed stance. *Neuroreport* 1997;8:3507-3512.
- Mesure S, Crémieux J.** Contrôle de l'équilibre postural et effet de l'entraînement sportif. *Cinésiologie* 1992;31:228-234.
- Meyer C, Gauchard GC, Deviterne D, Perrin Ph.** Cognitive task fulfilment may decrease gaze control performances. *Physiology & Behavior* 2007;92:861-866.
- Milea D, Lobel E, Lehericy S, Pierrot-Deseilligny C, Berthoz A.** Cortical mechanisms of saccade generation from execution to decision. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2005;1039:232-238.
- Mirka A, Black FO.** Clinical applications of dynamic posturography for evaluating sensory integration of vestibular dysfunction. *Neurologic Clinics* 1990;8:351-359.
- Miyagi Y, Shima F, Ishido K, Yasutake T, Kamikaseda K.** Tremor induced by toluene misuse successfully treated by a Vim thalamotomy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1999;66:794-796.
- Moller C, Ödkvist LM, Larsby B, Tham R, Ledin T, Bergholtz L.** (1990). Otoneurological findings in workers exposed to styrene. *Scandinavian Journal of Work Environment and Health* 16:189-194.
- Morata TC, Nylen P, Johnson AC, Dunn DE.** Auditory and vestibular functions after single or combined exposure to toluene : a review. *Archives of Toxicology* 1995;69:431-443.

- Morrow LA, Ryan CM, Hodgson MJ, Robin N.** Alterations in cognitive and psychological functioning after organic solvent exposure. *Journal of Occupational Medicine* 1990;32:444-450.
- Moschner C, Baloh RW.** Age-related changes in visual tracking. *Journal of Gerontology* 1994;49:235-238
- Mutti A, Ferri F, Lommi G, Lotta S, Lucertini S, Franchini I.** n-Hexane-induced changes in nerve conduction velocities and somatosensory evoked potentials. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 1982;51:45-54.
- Nashner LM.** Computerized dynamic posturography. In: Jacobson GP, Newman CW and Kantush JM (Eds), *Handbook of balance function testing* (Mosby-Year Book, St Louis, Missouri, USA), 1999;280-307.
- Nashner LM, Berthoz A.** Visual contribution to rapid motor responses during postural control. *Brain Research* 1978;150:403-407.
- Nashner LM, Black FO, Wall C.** Adaptation to altered support surface and visual conditions during stance: patients with vestibular deficits. *Journal of Neurosciences* 1982;2:536-544.
- Nashner LM, Mc Collum G.** The organization of human postural movements: a formal basis and experimental synthesis. *The Behavioral and Brain Sciences*. 1985;8:135-172.
- Nashner LM, Peters JF.** Dynamic posturography in the diagnosis and management of dizziness and balance disorders. *Neurological Clinics* 1990;8:331-349.
- Nashner LM, Shupert CL, Horak FB, Black FO.** Organization of posture controls; an analysis of sensory and mechanical constraints. *Progress In Brain Research* 1989;205:327-330.
- Nashner LM.** Adapting reflexes controlling the human posture. *Experimental Brain Research* 1976;26:59-72.
- Nashner LM.** Strategies for organization of human posture. In : Igarashi M, Black FO (Eds), *Vestibular and visual control on posture and locomotor equilibrium* (Basel: Karger) 1985;1-8.
- Neggers SF, Raemaekers MA, Lampmann EE, Postma A, Ramsey NF.** Cortical and subcortical contributions to saccade latency in the human brain. *The European Journal of Neuroscience* 2005;21:2853-2863.
- Neubert D, Gericke C, Hanke B, Beckmann G, Baltes MM, Kühl KP, Bochert G, Hartmann J.** Multicenter field trial on possible health effects of toluene. II. Cross-sectional evaluation of acute low-level exposure. *Toxicology* 2001;168:159-183.
- Niklasson M, Moller C, Ödkvist LM, Ekberg K, Flodin U, Dige N, Skoldestig A.** Are deficits in the equilibrium system relevant to the clinical investigation of solvent-induced neurotoxicity? *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* 1997;23:206-213.

Niklasson M, Tham R, Larsby B, Eriksson B. Effects of toluene, styrene, trichloroethylene, and trichloroethane on the vestibulo and opto-oculo motor system in rats. *Neurotoxicology and Teratology* 1993;15:327-334.

Norré ME. Posture in otoneurology. *Acta oto-rhino-laryngologica Belgica* 1990;44:55-64.

Nylén P, Larsby B, Johnson AC, Eriksson B, Höglund G, Tham R. Vestibular-oculomotor, opto-oculomotor and visual function in the rat after long-term inhalation exposure to toluene. *Acta Oto-Laryngologica* 1991;111:36-43.

Odkvist LM, Arlinger SD, Edling C, Larsby B, Bergholtz LM. Audiological and vestibulo-oculomotor findings in workers exposed to solvents and jet fuel. *Scandinavian Audiology* 1987;16:75-81.

Ödkvist LM, Larsby B, Tham R, Hyden D. Vestibulo-oculomotor disturbances caused by industrial solvents. *Otolaryngology Head and Neck Surgery* 1983;91:537-539.

Ödkvist LM, Möller C, Thuomas K-A. Otoneurologic disturbances caused by solvent pollution. *Otolaryngology Head and Neck Surgery* 1992;106:687-692.

OIAQ (<http://kheops.champs.estb.fr>) Observatory on Indoor Air Quality 2007.

Ojanpaa H, Nasanen R, Paallysaho J, Akila R, Muller K, Kaukiainen A, Sainio M. Visual search and eye movements in patients with chronic solvent-induced toxic encephalopathy. *Neurotoxicology* 2006;27:1013-1023.

Okubo J, Watanabe I, Baron JB. Study of influences of the plantar mechanoreceptor on body sways. *Agressologie* 1980;21:61-69.

Olsen J, Sabroe S. A case-reference study of neuropsychiatric disorders among workers exposed to solvents in Danish wood and furniture industry. *Scandinavian Journal of Social Medicine Supplementum* 1980;16:44-49.

Ono H, Ujike H. Motion parallax driven by head movements: conditions for visual stability, perceived depth, and perceived concomitant motion. *Perception* 2005;34:477-490.

Paige GD, Telford L, Seidman SH, Barnes GR. Human vestibuloocular reflex and its interactions with vision and fixation distance during linear and angular head movement. *Journal of Neurophysiology* 1998;80:2391-2404.

Parietti-Winkler C, Gauchard GC, Simon C, Perrin Ph. Sensorimotor postural rearrangement after unilateral vestibular deafferentation in patients with acoustic neuroma. *Neurosciences Research* 2006;55:171-181.

Pélissier J, Brun V, Enjalbert M. Posture, équilibration : quelques repères pour le rééducateur. In : J Pélissier, V Brun, M Enjalbert (Eds.) : *Posture, équilibration et médecine de rééducation*. (Paris : Masson) 1993;26:1-9.

Perbellini L, Pezzoli G, Brugnone F, Canesi M. Biochemical and physiological aspects of 2,5-hexanedione: Endogenous or exogenous product?. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 1993;65:49-52.

Perrin Ph. Posturographie et vertige positionnel paroxystique bénin. In: JP Sauvage (Eds) : *Rapport de la Société Française d'ORL : vertiges positionnels* (Paris : Régimédia) 2007:221-226.

Perrin Ph, Deviterne D, Hugel F, Perrot C. Judo, better than dance, develops sensorimotor adaptabilities involved in balance control. *Gait and Posture* 2002;15:187-94.

Perrin Ph, Jeandel C, Perrin C, Courant Ph. Contribution de la posturographie statique et dynamique à l'étude du vieillissement physiologique de l'équilibration. *Rev. Otoneuroophthalmology* 1993;20:95-99.

Perrin Ph, Jeandel C, Perrin CA, Béné MC. Influence of visual control, conduction and central intergration on static and dynamic balance in healthy older adults. *Gerontology* 1997;43:223-231.

Perrin Ph, Lestienne F. Mécanismes de l'équilibration humaine. Exploration fonctionnelle, application au sport et à la rééducation (Paris : Masson) 1994.

Perrin Ph, Vibert D. La fonction d'équilibration. Evaluation, compensation, plasticité et rééducation. In: Collection Médecine du Sport (Eds) sous la direction de Mesure S et Lamendin H : *Posture, pratique sportive et rééducation*. (Paris : Masson) 2001:25-45.

Perrin Ph, Schneider D, Deviterne D, Perrot C, Constantinescu L. Training improves the adaptation to changing visual conditions in maintaining posture control in a test of sinusoidal oscillation of the support. *Neuroscience Letters* 1998;245:155-158.

Perrot C, Deviterne D, Perrin Ph. Influence of training on postural and motor control in a combative sport. *Journal of Human Movement Studies* 1998;35:119-136.

Peterson ML, Christou E, Rosengren KS. Children achieve adult-like sensory integration during stance at 12-years-old. *Gait and Posture* 2006;23:455-463.

Pierrot-Deseilligny C, Milea D, Muri RM. Eye movement control by the cerebral cortex. *Current Opinion in Neurology* 2004;17:17-25.

Pierrot-Deseilligny C. Saccade and smooth-pursuit impairment after cerebral hemispheric lesions. *European Neurology* 1994;34:121-134.

Pollastrini L, Abramo A, Cristalli G, Baretta F, Greco A. Early signs of occupational ototoxicity caused by inhalation of benzene derivative industrial solvents. *Acta Otorhinolaryngologica Italica* 1994;14:503-512.

Pryor GT, Rebert CS. Interactive effects of toluene and hexane on behavior and neurophysiologic responses in Fischer-344 rats. *Neurotoxicology* 1992;13:225-234.

- Pyykkö I, Jantti P, Aalto H.** Postural control in elderly subjects. *Age and Ageing* 1990;19:215-221.
- Rahill AA, Weiss B, Morrow PE, Frampton MW, Cox C, Gibb R, Gelein R, Speers D, Utell MJ.** Human performance during exposure to toluene. *Aviation, Space, and Environmental Medicine* 1996;67:640-647.
- Richter E.** Quantitative study of human Scarpa's ganglion and vestibular sensory epithelia. *Acta Otolaryngologica* 1980;90:199-208.
- Ridgway P, Nixon TE, Leach JP.** Occupational exposure to organic solvents and long-term nervous system damage detectable by brain imaging, neurophysiology or histopathology. *Food and Chemical Toxicology* 2003;41:153-187.
- Robertson S, Collins J, Elliot D, Starkes J.** The influence of skill and intermittent vision on dynamic balance. *Journal of Motor Behavior* 1994;26:333-339.
- Roll JP, Roll R.** La proprioception extra-oculaire comme élément de référence postural et de lecture spatiale des données rétinienne. *Agressologie* 1987;28:905-912.
- Roll JP, Roll R.** From eye to foot: a proprioceptive chain involved in postural control. In: Amblard B, Berthoz A, Clarac F. (Eds.), *Posture and gait: development adaptation and modulation* (Amsterdam : Elsevier) 1988;155-164.
- Roques CF, Lafont C, Marque P, Chatain M, Le Vour'ch P.** Pseudo-vertiges vestibulaires et pathologie de la colonne cervicale. In : Dupont Ph (Eds.), *Les troubles de l'équilibre* (Paris : Frison-Roche) 1992;73-80.
- Rosenhall U, Rubin W.** Degenerative patterns in the aging human vestibular neuroepithelia. *Acta Otolaryngologica* 1975;79:67-81.
- Sanagi S, Seki Y, Sugimoto K, Hirata M.** Peripheral nervous system functions of workers exposed to n-hexane at a low level. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 1980;47:69-79.
- Schiller PH, Haushofer J, Kendall G.** How do target predictability and precueing affect the production of express saccades in monkeys? *The European Journal of Neuroscience* 2004;19:1963-1968.
- Schmäl F, Thiede O, Stoll W.** Effect of ethanol on visual-vestibular interactions during vertical linear body acceleration. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 2003;27:1520-1526.
- Schweigart G, Mergner T, Becker W.** Eye stabilization by vestibulo-ocular reflex (VOR) and optokinetic reflex (OKR) in macaque monkey: which helps which? *Acta Oto-Laryngologica* 1995;115:19-25.
- Shepard NT, Talian SA, Smith-Weelock M, Raj A.** Vestibular and balance rehabilitation therapy. *The Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology* 1993;102:198-205.

Shepard NT. The clinical use of dynamic posturography in the elderly. *Ear, Nose, & Throat Journal* 1989;68:940, 943-950, 955-957.

Shumway-Cook A, Horak FB. Assessing the influence of sensory interaction on balance; Suggestion from the field. *Physical Therapy* 1986;66:1548-1550.

Skinner HB, Barrack RL, Cook SD. Age-related decline in proprioception. *Clinical and Orthopaedic Related Research* 1984;184:208-211.

Smith LB, Bhattacharya A, Lemasters G, Succop P, Puhala E, Medvedovic M, Joyce J. Effect of chronic low-level exposure to jet fuel on postural balance of US Air Force personnel. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 1997;39:623-632.

Soulaige C, Perrin D, Berenguer P, Pequignot JM. Sub-chronic exposure to toluene at 40 ppm alters the monoamine biosynthesis rate in discrete brain areas. *Toxicology* 2004;196:21-30.

Spencer PS, Schaumburg HH, Sabri MI, Veronesi B. The enlarging view of hexacarbon neurotoxicity. *CRC Critical Reviews in Toxicology* 1980;17:279-356.

Streicher HZ, Gabow PA, Moos AH, Kono D, Kaehny WD. Syndromes of toluene sniffing in adults. *Annals of Internal Medicine* 1981;94:758-762.

Sułkowski WJ, Kowalska S, Matyja W, Guzek W, Wesółowski W, Szymczak W, Kostrzewski P. Effects of occupational exposure to a mixture of solvents on the inner ear: a field study. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health* 2002;15:247-256.

Szturm T, Ireland DJ, Lessing-Turner M. Comparison of different exercise programs in the rehabilitation of patients with chronic peripheral vestibular dysfunction. *Journal of Vestibular Research* 1994;4:461-479.

Tajik-Parvinchi DJ, Lillakas L, Irving E, Steinbach MJ. Children's pursuit eye movements: a developmental study. *Vision Research* 2003;43:77-84.

Takeuchi Y, Ono Y, Hisanaga N. An experimental study on the combined effects of n-hexane and toluene on the peripheral nerve of the rat. *British Journal of Industrial Medicine* 1981;38:14-19.

Tian JR, Lynch JC. Functionally defined smooth and saccadic eye movement subregions in the frontal eye field of Cebus monkeys. *Journal of Neurophysiology* 1996;76:2740-2753.

Timsit CA, Semont A. Protocole d'observation des mouvements oculaires par vidéonystagoscopie et vidéonystagmographie. In : Lacour M (Eds), *Posture et équilibre. Entrées sensorielles, méthodes d'exploration et applications* (Montpellier : Sauramps médical) 1998;113-118.

Triolet J. Valeurs limites d'exposition professionnelle aux substances dangereuses. Valeurs de l' ACGIH (Etats-Unis) et de la Commission MAK (Allemagne). ND 2114-176-99. *Cahier Notes Doc* 1999;176:59-90.

Tusa RJ, Ungerleider LG. Fiber pathways of cortical areas mediating smooth pursuit eye movements in monkeys. *Annals of Neurology* 1988;23:174-83.

Vibert D, Häusler R, Safran AB, Koerner F. Ocular tilt reaction associated with a sudden idiopathic unilateral peripheral cochleovestibular loss. *ORL; Journal for Oto-Rhino-Laryngology and its Related Specialties* 1995a;57:310-315.

Vibert D, Liard P, Häusler R. Bilateral idiopathic loss of peripheral vestibular function with normal hearing. *Acta Oto-Laryngologica* 1995b;115:611-615.

Vitte E, Sémont A, Freyss G, Soudant J. Videonystagmoscopy: its use in the clinical vestibular laboratory. *Acta Oto-Laryngologica. Supplementum* 1995;520:423-426.

Voorhees RL. The role of dynamic posturography in neurotologic diagnosis. *Laryngoscope* 1989;99:995-1001.

Vouriot A, Gauchard GC, Chau N, Benamghar L, Lepori ML, Mur JM, Perrin Ph. Sensorial organisation favouring higher visual contribution is a risk factor of falls in an occupational setting. *Neurosciences Research* 2004;48:239-247.

Vouriot A, Hannhart B, Gauchard GC, Barot A, Ledin T, Mur JM, Perrin Ph. Long-term exposure to solvents impairs vigilance and postural control in serigraphy workers. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 2005;78:510-515.

Vrca A, Bozicevic D, Bozиков V. Brain stem evoked potentials and visual evoked potentials in relation to the length of occupational exposure to low levels of toluene. *Acta Medica Croatica* 1997;51:215-219.

Vrca A, Bozicevic D, Karacic V. Visual evoked potentials in individuals exposed to long-term low concentrations of toluene. *Archives of Toxicology* 1995;69:337-340.

Vrca A, Karacic V, Bozicevic D. Brainstem auditory evoked potentials in individuals exposed to long-term low concentrations of toluene. *American Journal of Industrial Medicine* 1996;30:62-66.

Vuillerme N, Danion F, Marin L, Boyadjian A, Prieur JM, Weise I, Nougier V. The effect of expertise in gymnastics on postural control. *Neuroscience Letters* 2001;303:83-86.

White RF, Proctor SP. Solvents and neurotoxicity. *Lancet* 1997;349:1239-1243.

Wilczok T, Bieniek G. Urinary hippuric acid concentration after occupational exposure to toluene. *British Journal of Industrial Medicine* 1978;35:330-334.

Wolfson L, Whipple RH, Derby CA, Judge J, King M, Amerman P, Schmidt J, Smyers D. Balance and strength training in older adults: intervention gains and Tai Chi maintenance. *Journal of the American Geriatrics Society* 1996;44:498-506.

Woollacott MH, Shumway-Cook A, Nashner LM. Aging and posture control: changes in sensory organization and muscular coordination. *International Journal of Aging & Human Development* 1986;22:329-345.

World Health Organisation Regional Office for Europe Air quality guidelines for Europe. European Series n° 91 (WHO Regional Publications, Copenhagen) 2000.

Wrisley DM, Stephens MJ, Mosley S, Wojnowski A, Duffy J and Burkard R. Learning effects of repetitive administrations of the sensory organization test in healthy young adults. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2007;88:1049-1054.

Xiao JQ, Levin SM. The diagnosis and management of solvent-related disorders. *American Journal of Industrial Medicine* 2000;37:44-61.

Yelnik AP, Kassouha A, Bonan IV, Leman MC, Jacq C, Vicaut E, Colle FM. Postural visual dependence after recent stroke: assessment by optokinetic stimulation. *Gait and Posture* 2006;24:262-269.

Yokoyama K, Araki S, Murata K, Nishikitani M, Nakaaki K, Yokota J, Ito A, Sakata E. Postural sway frequency analysis in workers exposed to n-hexane, xylene and toluene: assessment of subclinical cerebellar dysfunction. *Environmental Research* 1997;74:110-115.

Young LR. Looking around: 35 years of oculomotor modeling. *Annals of Biomedical Engineering* 1995;23:456-466.

Yuan W, Semmlow JL. The influence of repetitive eye movements on vergence performance. *Vision Research* 2000;40:3089-3098.

Zavalic M, Mandic Z, Turk R. Quantitative assessment of color vision impairment in workers exposed to toluene. *American Journal of Industrial Medicine* 1998;33:297-304.

Zmirou D, Bard D, Dab W, Dor F, Goldberg M, Hubert Ph, Potelon JL, Quénel Ph. La pollution de l'air intérieur. In : Syros (Eds), *Quels risques pour notre santé ?* (Paris : La Découverte et Syros) 2000;54-65.

ANNEXES

Annexe 1 : <i>Questionnaire neuropsychologique sur la somnolence diurne</i> (Epworth Sleepiness Scale - ESS)	p 106
Annexe 2 : <i>Questionnaire neuropsychologique (PSQI)</i>	p 107
Annexe 3 : <i>Questionnaire de qualité de vie (SF12)</i>	p 110
Annexe 4 : <i>Neurotoxicity Research</i> 2008; 13:185-196	p 114

**Annexe 1 : Questionnaire neuropsychologique sur la somnolence diurne
(Epworth Sleepiness Scale - ESS).**

Somnolence diurne

(Questionnaire confidentiel couvert par le secret médical)

N° d'identification du sujet: |_|_|_|_|

Vous arrive-t-il de somnoler ou de vous endormir, et non de vous sentir seulement fatigué, dans les situations suivantes ? Cette question s'adresse à votre vie dans les **six derniers mois**. Même si vous ne vous êtes pas trouvé(e) récemment dans l'une des situations suivantes, essayez de vous représenter comment elles auraient pu vous affecter.

Choisissez dans l'échelle suivante la réponse la plus appropriée à chaque situation.

	Vous avez la chance de vous endormir			
	Jamais	Faible	Moyenne	Forte
Assis en train de lire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
En train de regarder la télévision	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Assis, inactif, dans un endroit public (au théâtre, en réunion, ...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Comme passager dans une voiture roulant sans arrêt pendant une heure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Allongé l'après-midi pour se reposer quand les circonstances le permettent	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Assis en train de parler à quelqu'un	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Assis calmement après un repas sans alcool	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dans une auto immobilisée quelques minutes dans un encombrement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Annexe 2: Questionnaire neuropsychologique (PSQI).

Index de qualité du sommeil de Pittsburgh (PSQI)

Les questions suivantes portent sur vos habitudes de sommeil **pendant le dernier mois seulement** (répondez, s'il vous plait, à toutes les questions)

1. A quelle heure allez-vous vous **coucher** le soir?

HEURE HABITUELLE DU COUCHER - . . h . . min

2. Combien vous a-t-il habituellement fallu de temps (en minutes) pour vous **endormir** chaque soir?

NOMBRE DE MINUTES - min

3. A quelle heure vous **levez-vous** habituellement le matin ?

HEURE HABITUELLE DU LEVER - . . h . . min

4. Combien d'heures de **sommeil effectif** avez-vous eues chaque nuit? (Peut être différent du temps passé au lit.)

HEURES DE SOMMEIL PAR NUIT - . . h . . min

5. Vous vous sentez être plutôt

- du matin -

ou

- du soir -

Pour chacune des questions suivantes, indiquez la meilleure réponse.

5. Pendant **le mois dernier**, avec quelle fréquence avez-vous eu des troubles du sommeil parce que vous...

a) n'avez pu vous endormir en moins de 30 minutes

pas au cours du dernier mois	moins d'une fois par semaine	une ou deux fois par semaine	trois fois ou plus par semaine
------------------------------------	------------------------------------	------------------------------------	--------------------------------------

b) Vous êtes réveillé au milieu de la nuit ou précocement le matin

pas au cours du dernier mois	moins d'une fois par semaine	une ou deux fois par semaine	trois fois ou plus par semaine
------------------------------------	------------------------------------	------------------------------------	--------------------------------------

c) avez dû vous lever pour aller aux toilettes

pas au cours du dernier mois	moins d'une fois par semaine	une ou deux fois par semaine	trois fois ou plus par semaine
------------------------------------	------------------------------------	------------------------------------	--------------------------------------

d) n'avez pu respirer correctement

pas au cours du dernier mois	moins d'une fois par semaine	une ou deux fois par semaine	trois fois ou plus par semaine
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

e) avez toussé ou ronflé bruyamment

pas au cours du dernier mois	moins d'une fois par semaine	une ou deux fois par semaine	trois fois ou plus par semaine
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

f) eu trop froid

pas au cours du dernier mois	moins d'une fois par semaine	une ou deux fois par semaine	trois fois ou plus par semaine
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

g) eu trop chaud

pas au cours du dernier mois	moins d'une fois par semaine	une ou deux fois par semaine	trois fois ou plus par semaine
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

h) eu de mauvais rêves

pas au cours du dernier mois	moins d'une fois par semaine	une ou deux fois par semaine	trois fois ou plus par semaine
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

i) eu des douleurs

pas au cours du dernier mois	moins d'une fois par semaine	une ou deux fois par semaine	trois fois ou plus par semaine
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

j) pour d'autre(s) raison(s). *Donnez une description s'il vous plaît :*

--

Combien de fois, pendant **le mois dernier**, avez-vous eu des difficultés à dormir à cause de cela ?

pas au cours du dernier mois	moins d'une fois par semaine	une ou deux fois par semaine	trois fois ou plus par semaine
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. Pendant le mois dernier, comment évalueriez-vous globalement la qualité de votre sommeil ?

très bonne	assez bonne	assez mauvaise	très mauvaise
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

7. Pendant le mois dernier, combien de fois avez-vous pris des médicaments (prescrits par votre médecin ou achetés sans ordonnance) pour faciliter votre sommeil ?

pas au cours du dernier mois	moins d'une fois par semaine	une ou deux fois par semaine	trois fois ou plus par semaine
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

8. Au cours du mois dernier, combien de fois avez-vous eu des difficultés à demeurer éveillé pendant que vous conduisiez, preniez vos repas, étiez occupé dans une activité sociale?

pas au cours du dernier mois	moins d'une fois par semaine	une ou deux fois par semaine	trois fois ou plus par semaine
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

9. Au cours du mois dernier, à quel degré cela a-t-il représenté un problème pour vous d'avoir assez d'enthousiasme pour faire ce que vous aviez à faire?

pas du tout un problème	seulement un tout petit problème	un certain problème	un très gros problème
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

10. Si vous avez un conjoint ou un camarade de lit, peut-il vous dire combien de fois, le mois dernier, vous avez présenté :

a) un ronflement fort

pas au cours du dernier mois	moins d'une fois par semaine	une ou deux fois par semaine	trois fois ou plus par semaine
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

b) de longues pauses respiratoires pendant votre sommeil

pas au cours du dernier mois	moins d'une fois par semaine	une ou deux fois par semaine	trois fois ou plus par semaine
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

c) des saccades ou des secousses des jambes pendant que vous dormiez

pas au cours du dernier mois	moins d'une fois par semaine	une ou deux fois par semaine	trois fois ou plus par semaine
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

d) des épisodes de désorientation ou de confusion pendant le sommeil

pas au cours du dernier mois	moins d'une fois par semaine	une ou deux fois par semaine	trois fois ou plus par semaine
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

e) d'autres motifs d'agitation pendant le sommeil

pas au cours du dernier mois	moins d'une fois par semaine	une ou deux fois par semaine	trois fois ou plus par semaine
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Annexe 3 : Questionnaire de qualité de vie (SF12)

Index de qualité de vie

Les questions suivantes portent sur la qualité de vie.

01. Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est

excellente	très bonne	bonne	médiocre	mauvaise
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

02. Par rapport à l'année dernière, comment trouvez-vous votre état de santé en ce moment ?

bien meilleur qu'il y a un an	plutôt meilleur	à peu près pareil	plutôt moins bien	beaucoup moins bon
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

03. Pour les activités suivantes que vous pouvez faire dans votre vie de tous les jours, indiquez s'il vous plaît si vous êtes limité(e) en raison de votre état de santé actuel.

a. Efforts physiques importants tels que courir, soulever un objet lourd, faire du sport

oui, beaucoup limité(e)	oui, un peu limité(e)	non, pas du tout limité(e)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

b. Efforts physiques modérés tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules

oui, beaucoup limité(e)	oui, un peu limité(e)	non, pas du tout limité(e)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

c. Soulever et porter les courses

oui, beaucoup limité(e)	oui, un peu limité(e)	non, pas du tout limité(e)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

d. Monter plusieurs étages par l'escalier

oui, beaucoup limité(e)	oui, un peu limité(e)	non, pas du tout limité(e)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

e. Monter un étage par l'escalier

oui, beaucoup limité(e)	oui, un peu limité(e)	non, pas du tout limité(e)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

f. Se pencher en avant, se mettre à genoux, s'accroupir

oui, beaucoup limité(e)	oui, un peu limité(e)	non, pas du tout limité(e)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

g. Marcher plus d'un kilomètre à pied

oui, beaucoup limité(e)	oui, un peu limité(e)	non, pas du tout limité(e)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

h. Marcher plusieurs centaines de mètres

oui, beaucoup limité(e)	oui, un peu limité(e)	non, pas du tout limité(e)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

i. Marcher une centaine de mètres

oui, beaucoup limité(e)	oui, un peu limité(e)	non, pas du tout limité(e)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

j. Prendre un bain, une douche ou s'habiller

oui, beaucoup limité(e)	oui, un peu limité(e)	non, pas du tout limité(e)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

04. Au cours de ces 14 derniers jours, et en raison de votre état physique

a. avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou vos activités habituelles ?

oui	non
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

b. avez-vous accompli moins de choses que vous ne l'auriez souhaité ?

oui	non
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

c. avez-vous dû arrêter certaines choses ?

oui	non
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

d. avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité (par exemple, cela vous a demandé un effort supplémentaire) ?

oui	non
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

05. Au cours de ces 14 derniers jours, et en raison de votre état émotionnel comme de vous sentir triste, nerveux(se) ou déprimé(e) ,.....

a. avez vous réduit le temps passé à votre travail ou vos activités habituelles ?

oui	non
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

b. avez vous accompli moins de choses que vous ne l'auriez souhaité ?

oui	non
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

c. avez vous eu des difficultés à faire ce que vous aviez à faire avec autant de soin et d'attention que d'habitude

oui	non
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

06. Au cours des 4 dernières semaines dans quelle mesure votre état de santé, physique ou émotionnel, vous a-t-il gêné(e) dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ?

pas du tout	un petit peu	moyennement	beaucoup	énormément
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

07. Au cours de ces 14 derniers jours, quelle a été l'intensité de vos douleurs physiques ?

nulle	très faible	faible	moyenne	grande	très grande
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

08. Au cours des 4 dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limité(e) dans votre travail ou vos activités domestiques ?

pas du tout	un petit peu	moyennement	beaucoup	énormément
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

09. Les questions qui suivent portent sur comment vous vous êtes senti(e) au cours des 4 dernières semaines. Y a-t-il eu des moments où

a. vous vous êtes senti(e) dynamique ?

en permanence	très souvent	souvent	quelquefois	rarement	jamais
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

b. vous vous êtes senti(e) très nerveux(se) ?

en permanence	très souvent	souvent	quelquefois	rarement	jamais
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

c. vous vous êtes senti(e) si découragé(e) que rien ne pouvait vous remonter le moral ?

en permanence	très souvent	souvent	quelquefois	rarement	jamais
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

d. vous vous êtes senti(e) calme et détendu(e) ?

en permanence	très souvent	souvent	quelquefois	rarement	jamais
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

e. vous vous êtes senti(e) débordant(e) d'énergie ?

en permanence	très souvent	souvent	quelquefois	rarement	jamais
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

f. vous vous êtes senti(e) triste et abattu(e) ?

en permanence	très souvent	souvent	quelquefois	rarement	jamais
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

g. vous vous êtes senti(e) épuisé(e) ?

en permanence	très souvent	souvent	quelquefois	rarement	jamais
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

h. vous vous êtes senti(e) heureux(se) ?

en permanence	très souvent	souvent	quelquefois	rarement	jamais
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

i. vous vous êtes senti(e) fatigué(e) ?

en permanence	très souvent	souvent	quelquefois	rarement	jamais
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

10. **Au cours de ces 14 derniers jours y a-t-il eu des moments où votre état de santé, physique ou émotionnel, vous a gêné(e) dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ?**

en permanence	une bonne partie du temps	de temps en temps	rarement	jamais
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

11. **Indiquez, pour chacune des phrases suivantes, dans quelle mesure elles sont vraies ou fausses dans votre cas.**

a. Je tombe malade plus facilement que les autres

totale- ment vraie	plutôt vraie	je ne sais pas	plutôt fausse	totale- ment fausse
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

b. Je me porte aussi bien que n'importe qui

totalem vraie	plutôt vraie	je ne sais pas	plutôt fausse	totalem fausse
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

c. Je m'attends à ce que ma santé se dégrade

totalem vraie	plutôt vraie	je ne sais pas	plutôt fausse	totalem fausse
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

d. Je suis en excellente santé

totalem vraie	plutôt vraie	je ne sais pas	plutôt fausse	totalem fausse
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Annexe 4:

Neurotoxicity Research

2008;13:185-196



Impaired Neuromotor Functions in Hospital Laboratory Workers Exposed to Low Levels of Organic Solvents

GUILLAUME HERPIN^{a,b}, GÉROME C. GAUCHARD^{a,b}, ALEXANDRE VOURIOT^{a,b},
BERNARD HANNHART^b, ALAIN BAROT^c, JEAN-MARIE MUR^d, DENIS ZMIROU-NAVIER^{b,e}
and PHILIPPE P. PERRIN^{a,b,f,*}

^aNancy-University, Henri Poincaré University, Balance Control & Motor Performance, UFR STAPS, Villers-lès-Nancy, France; ^bINSERM (National Institute for Health and Medical Research), ERI 11, Vandoeuvre-lès-Nancy, France; ^cLaboratoire Inter-régional de Chimie de l'Est (LICE), Nancy, France; ^dFrench National Research and Safety Institute (INRS), Vandoeuvre-lès-Nancy, France; ^eNancy-University, Henri Poincaré University Medical School, France; ^fDepartment of ENT, University Hospital of Nancy, Vandoeuvre-lès-Nancy, France. Philippe.Perrin@staps.uhp-nancy.fr

(Submitted 10 January 2008; Revised 18 March 2008; In final form 11 April 2008)

Solvents are ubiquitous in industrial societies in a wide range of processes, and long-term exposure to these organic compounds may impair neuromotor functions such as equilibrium function. However, there is limited knowledge of effects on posture and gaze control after organic solvent exposures below workplace threshold limit values. The aim of this study was to evaluate the consequences of low-level co-exposure to organic solvents on balance and gaze control in hospital laboratory workers. Twelve hospital laboratory female subjects mainly exposed to toluene and ethanol, with median exposure duration of 24 years, and 12 non-exposed female controls were submitted to posturography and oculomotricity testings including sensory organization and motor control tests and saccade and smooth pursuit tests. Although current measured exposure values to toluene and ethanol were much below workplace threshold limit values (current median exposure levels of 32.5 mg/m³ and 39.9 mg/m³, respectively), exposed workers displayed a weaker balance and a less performant gaze control. They presented, on the one hand, a reduced ability to resolve sensorial conflict situations compared to controls, particu-

larly when situations were managed by the vestibular information, and, on the other hand, longer saccadic reaction time. Organic solvents might have an impact on vestibular pathways involved in postural control and exert a depressant central pathway effect implicated in the management of oculomotor response. Evaluating balance control in sensory conflicting situations and saccadic reaction time is proposed as a way to reveal subclinical neurotoxicological effects due to low-level exposure to organic solvents.

Keywords: Organic solvents; Neurotoxicity; Low-level exposure; Balance control; Gaze control; Vestibular pathways

INTRODUCTION

Equilibrium function ensures management of body orientation in space by posture and gaze stabilization, through central processing of neurosensory visual, vestibular and somatokinesthetic afferences and of planned voluntary movement information (Diener *et al.*, 1984; Horak and Nashner, 1986; Massion, 1994). Optimal efficiency of the postural regulation mechanisms is all the more necessary

*Corresponding author; Tel.: +33 383 682 929; FAX: +33 383 154 647; E-mail: Philippe.Perrin@staps.uhp-nancy.fr

ISSN 1029 8428 print/ ISSN 1476-3524 online. © 2008 FP Graham Publishing Co., www.NeurotoxicityResearch.com

when the situation is more complex to manage, particularly in sensory conflicting situations. Gaze control is characterized by two processes allowing both gaze orientation and stabilization. Gaze orientation involves both ocular saccade and smooth-pursuit, while gaze stabilization works through ocular reflexes from vestibular and visual origin. During gaze orientation, the oculomotor system uses a combination of saccadic and smooth-pursuit eye-movements (SPEM) in order to center the retinal images of the object of interest. Saccades are brief high-velocity movements that interrupt fixation and abruptly reorient the central retina towards eccentric visual targets. SPEM is a continuous eye movement that smoothly tracks a moving object to keep foveation and is a voluntary system.

Long-term exposure to organic solvents, as experienced daily by many workers, affects various sensory and motor structures of the central nervous system (CNS) as well as its cognitive functions (Baker, 1994; White and Proctor, 1997; Xiao and Levin, 2000). There is a substantial literature on the effects of volatile organic solvents in occupationally exposed humans. In this respect, complaints of dizziness and vertigo, which are related to toxic effects on the CNS, have been frequently described (Kishi *et al.*, 1993; Indulski *et al.*, 1996; Lee *et al.*, 2003). Nevertheless, few posturographic studies have shown balance disorders after chronic exposure to volatile organic solvents (Ledin *et al.*, 1991; Kuo *et al.*, 1996; Yokoyama *et al.*, 1997; Iwata *et al.*, 2005; Vouriot *et al.*, 2005) and all have concluded that posturography is a useful technique to assess the toxicity of solvents on the CNS. Specifically for toluene exposure, numerous case studies have indicated neurological effects in humans occupationally exposed. Several studies have shown significant alterations in workers in the range of 157-251 mg/m³ on color vision, auditory evoked brain potentials and neurobehavioral parameters (Foo *et al.*, 1990; Abbate *et al.*, 1993; Vrea *et al.*, 1995; 1996; 1997; Boey *et al.*, 1997; Zavalic *et al.*, 1998; Eller *et al.*, 1999; Neubert *et al.*, 2001). Similarly, ethanol exposure is known to induce multiple and serious neuroadaptive changes in the CNS function, such as learning and memory impairments (Jacobson *et al.*, 1990; Fadda and Rossetti, 1998). Moreover, organic solvent exposure is assumed to increase the risk

of occupational accidents, especially work-related slips, trips and falls (Hunting *et al.*, 1991). These types of accidents could be mainly due to a deficit in cerebral processes and, more particularly, in functions involved in vigilance and postural control (Vouriot *et al.*, 2004).

Previous studies suggested that long-term exposure to mixed organic solvents may impair neuro-motor functions as measured by posturography (Iwata *et al.*, 2005; Vouriot *et al.*, 2005). However, there is limited knowledge on effects on posture and gaze control after organic solvent exposures below workplace threshold limit values. The aim of this study was to evaluate the consequences of low-level co-exposure to organic solvents on balance and gaze control in hospital laboratory workers.

MATERIALS AND METHODS

Subjects

This study followed the requirements of the bioethics committee [Comité de Protection des Personnes (CPP)] and was accepted by the Advisory Committee on Safety and Health at Work [Comité d'Hygiène et de Sécurité et des Conditions de Travail (CHSCT)] of the Nancy University Hospital. All subjects had given their written informed consent prior to being included in the study. Tests were carried out in the Balance Laboratory of the University Hospital of Nancy (Ministry of Health agreement for research).

The exposed group was composed of twelve female laboratory technicians (median age = 49.5 years, 1st quartile (Q₁) = 45.0 years, 3rd quartile (Q₃) = 52.0 years). In the job for a median duration of 24.0 years (Q₁ = 20.0, Q₃ = 30.2), their main activity consists in preparing anatomic samples for microscopic analysis, which are conserved in formaldehyde. Several times per day, these technicians undergo smearing on slides, then staining of anatomic samples, activities which expose them to toluene and ethanol. After each manipulation, toluene is used to clean work surfaces. The main source of exposure to organic solvent is the reload of the tissue processor, a task done two or three times per week. However, during these activities, subjects wear overall and gloves to avoid direct skin contact. For this reason, laboratory technicians are routinely exposed to different organic solvents, the main ones

currently used being toluene and ethanol. They are also exposed to other chemicals, mainly formaldehyde and paraffin. To estimate current exposure levels, a passive diffusion badge (GABIE, ARELCO, France) for toluene and a sampling tube with active charcoal linked to a portable pump (SKC Pocket Pump 210-1002, UK) for ethanol have been used. The samplers were worn by all laboratory workers near their breathing zone during a complete work shift representing at least seven hours; the study took place while subjects were undertaking their typical activities, both laboratory and control volunteers. Toluene and ethanol concentrations were measured by gas chromatography coupled with flame ionization detection.

The control group was composed of twelve female laboratory technicians from the same hospital (median age = 47.5 years, Q_1 = 44.5 years, Q_3 = 51.5 years) which were not nor had ever been occupationally exposed to solvents. Their main activity consists in analysing blood samples by coloration techniques to search parasites.

All subjects were free from any known pathology of the CNS, with no muscular, joint or bone traumatism of the trunk or the lower limbs, and no middle or inner ear affection interfering with postural control during the preceding six months. Moreover, no medication was taken during the study period in both groups. No significant difference was observed between exposed and control groups for age as well

as height, weight and body mass index (BMI) parameters (Table I). All participants were daytime workers with fixed hours. Concerning non occupational physical activities, subjects in both groups declared practicing mainly walking during a few hours per week, without significant differences between the two groups (Table I). All participants were non-smokers or had stopped for more than twelve years. No participant had regular alcoholic beverage consumption and none declared having drunk alcohol during the 48 hours prior to the study investigations.

Questionnaires

All subjects were questioned about daytime alertness and their sleep quality. The Epworth sleepiness scale (ESS) has been proposed as a simple method for measuring the general level of daytime sleepiness or sleep propensity in adults (Johns, 1991) and consists of a brief, self-administered, eight-item questionnaire asking the subjects to rate on a scale of 0-3 the chances that, over "recent times", they dozed off in eight specific situations that are commonly met in daily life (0 = would never doze; 3 = high chance of dozing). Thus, subjects were asked to characterize retrospectively part of their usual behaviour in a variety of situations that are more or less soporific. Subjects were asked to distinguish dozing behaviour from feelings of sleepiness. The ESS score is the sum of the eight-item scores and

TABLE I Characteristics of subjects - Median values (Med), associated with first (Q_1) and third (Q_3) quartiles of the anthropometric data (age, height, weight, body mass index -BMI), of scores obtained at the Epworth sleepiness scale (ESS) and the Pittsburgh sleep quality index (PSQI) and of duration of walking presented in hours per week (h/w). NS = not significant.

	Exposed (n = 12)	Controls (n = 12)	U Mann-Whitney
	Med (Q_1 , Q_3)	Med (Q_1 , Q_3)	z, significance
Age	49.5 (45.0, 52.0)	47.5 (44.5, 51.5)	z = -0.01, NS
Height (cm)	160.5 (159.8, 165.8)	166.5 (161.2, 168.5)	z = -1.18, NS
Weight (kg)	59.0 (56.2, 72.0)	68.0 (58.3, 77.3)	z = -0.75, NS
BMI (kg/m ²)	23.5 (20.3, 26.9)	24.1 (21.1, 27.1)	z = -0.40, NS
ESS	6.0 (3.7, 8.2)	7.0 (3.7, 9.0)	z = -1.06, NS
PSQI	4.5 (3.3, 6.3)	5.0 (2.7, 8.2)	z = -0.41, NS
Walking (h/w)	2.0 (0.8, 3.0)	1.8 (1.0, 2.0)	z = -0.52, NS

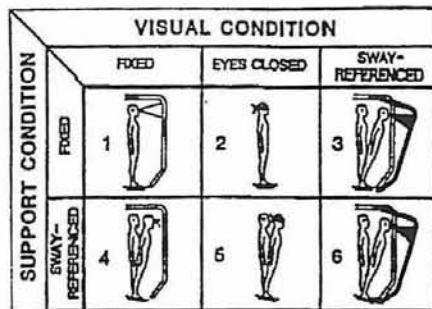


FIGURE 1 The six conditions of the Sensory Organisation Test (EquiTest®, Neurocom International Inc., Clackamas, OR). Conditions 1-3 were performed on a fixed platform with eyes open, eyes closed, and vision sway-referenced respectively. Conditions 4-6 were performed on a sway-referenced platform with eyes open, eyes closed, and vision sway-referenced respectively.

can range from 0 to 24. A score >10 is considered to indicate a pathological condition and reflects excessive daytime sleepiness.

The Pittsburgh sleep quality index (PSQI) is a self-rating questionnaire for measuring subjective sleep quality and assesses the preceding 1-month period (Buysse *et al.*, 1989). The 21-item PSQI yields a global score representing the sum of seven individual component scores: subjective sleep quality, sleep latency, sleep duration, habitual sleep efficiency, sleep disturbances, use of medication for sleep, and daytime dysfunction.

Posturographic Tests

The method used aimed at evaluating two modalities of postural regulation - quiet stance and response to balance disturbances - and related neurosensory organization (Massion and Woollacott, 1996). Postural control during quiet stance was evaluated with and without sensory conflict by a sensory organization test; postural control during balance disturbances was evaluated by a motor control test.

Sensory organization and motor control tests were performed on a computerized dynamized posturography platform (EquiTest®, Neurocom®, Clackamas, Oregon, USA). For every testing, subjects were requested to stand upright and barefoot on the platform, remaining as stable as possible, breathing

normally, and with their arms at their sides, and were instructed to look straight ahead at a picture located on the visual surround. To protect against falls, an operator stood within touching distance of the subject and all wore a safety harness connected by two suspension straps to the ceiling in all the test conditions. Exposure and posturographic tests were evaluated on a Monday morning, *i.e.*, after a whole weekend (about 64 hours) free of exposure (wash-out period).

Postural Control During Quiet Stance

The Sensory Organization Test (SOT) evaluates the patient's ability to make effective use of visual, vestibular and somatosensory inputs separately and to suppress sensory information that is inappropriate. To give inadequate information, somatosensory and visual cues are disrupted by using a technique commonly referred to as sway-referenced. This technique involves tilting the support surface and/or the visual surround to directly follow the anterior-posterior sways of the subject's centre of gravity (Nashner and Peters, 1990). The SOT was composed of six conditions (FIG. 1); the first two conditions provide a basic measurement of the subject's stability and do not induce any sensory conflict; the support surface is fixed and the subject's eyes are open (condition 1) or closed (condition 2). In condition 3, the support remains fixed while the subject stands, eyes open, within a sway-referenced visual surround. From conditions 4 to 6, somatosensory information is systematically disrupted (sway-referenced) and vision is fixed (condition 4), absent (condition 5) and sway-referenced (condition 6) respectively. In conditions 3 and 4, a sensory conflict is induced, but relatively easy to solve according to a ratio between the number of disrupted information and the number of reliable information (one disrupted cue for two reliable cues). The sensory conflict is more difficult to solve in conditions 5 and 6 (one disrupted cue for one reliable cue, vision being absent in condition 5; two disrupted cues for one reliable cue in condition 6). The subject's task is to maintain an upright stance during the three 20 s trials of each condition, as stable as possible, without moving the feet. When the subject required the assistance of the harness or took a step, the test was rated as fall. An equilibrium score (ES) was calculated by comparing the patient's anterior-

posterior sway during each 20 s SOT trial to the maximal theoretical sway limits of stability. The theoretical limit of stability is based on the individual's height and size of the base of support. It represents an angle (8.5° anteriorly and 4.0° posteriorly) at which the person can lean in any direction before the centre of gravity would move beyond a point that allows him/her to remain upright (*i.e.*, point of falling). Lower sways lead to a higher composite score, indicating a better balance control performance (a score of 100 represents no sway, while 0 indicates sway that exceeds the limit of stability, resulting in a fall). $C1^{ES}$ represented the averaged equilibrium score of the three trials in condition 1, $C2^{ES}$ in condition 2, $C3^{ES}$ in condition 3, $C4^{ES}$ in condition 4, $C5^{ES}$ in condition 5, and $C6^{ES}$ in condition 6. A composite equilibrium score (C^{ES}) was calculated by independently averaging the scores for conditions 1 and 2, then adding to the equilibrium scores from each trial of sensory conditions 3, 4, 5 and 6, and finally dividing that sum by the total number of trials. C^{ES} represents the weighted average of all sensory condition scores and characterizes the overall level of balance control performance, *i.e.*, coupling both simple and complex postural tasks (without and with sensory conflicts) (Nashner, 1999; Colnat-Coulbois *et al.*, 2005). Each ES was adjusted on $C1^{ES}$ to identify the significance of each sensory system influencing postural control, the $C2^{ES} / C1^{ES}$ ratio representing somatosensory contribution to postural control (R^{SOM}), the $C4^{ES} / C1^{ES}$ ratio the visual contribution (R^{VIS}), and the $C5^{ES} / C1^{ES}$ ratio the vestibular contribution (R^{VEST}). In addition, the ability to manage altered proprioceptive inputs (R^{PMAN}) was evaluated by comparing all the sway-referenced platform conditions with all the fixed platform conditions, which conveys proprioceptive preference $[(C4^{ES} + C5^{ES} + C6^{ES}) / (C1^{ES} + C2^{ES} + C3^{ES})]$ (Black *et al.*, 1995). These ratios are useful in identifying sensory integration difficulties, as lower ratios indicate an inability to compensate for disruptions in selected sensory inputs (Nashner, 1999; Peterson *et al.*, 2006). Ability to rely on vision, even if inadequate, was evaluated by comparing the sway-referenced visual surround with the absence of vision $[(C3^{ES} + C6^{ES}) / (C2^{ES} + C5^{ES})]$, which conveys visual preference (R^{PREF}). This ratio measures the degree to which the individual relies on

visual information, regardless of its accuracy; thus, a higher R^{PREF} ratio, indicating a higher visual dependency, does not systematically imply a good balance control performance (Nashner, 1999; Peterson *et al.*, 2006).

Postural Control in Response to Balance Disturbances

The Motor Control Test (MCT) evaluates the automatic motor reactions provoked by unexpected support surface perturbations. The sudden forward and backward translations are delivered at three intensities in sets of three trials to test the latency and force vectors of the response. The translation amplitudes are height normalized to yield small, medium (1.8° sway, 300 ms) and large (3.2° sway, 400 ms) translations. The latency is defined as the time in milliseconds between the onset of a support surface translation during the MCT, and the onset of the patient's active response. Latencies are the averaged performance of the right and left feet. Latencies after translation (horizontal centre-to-back or centre-to-front) of small, medium and large amplitude movements allow to calculate a latency composite score (LCS), reflecting overall reaction capacity to perturbations. Prolonged latencies are related to musculoskeletal/biomechanical deficits and/or pathology within the long loop pathways including the peripheral nerves, ascending and descending spinal pathways, and brain structures (Nashner, 1999).

Postural Control Reliability

To be useful, all balance measuring tools must be scientifically sound in terms of three basic properties: reliability, responsiveness (sensitivity to change), and predictive validity (Chien *et al.*, 2007). Regarding the former, most of the equilibrium scores on SOT have been shown to present a fair to good reliability, over a two-day period in healthy young adults (Wrisley *et al.*, 2007) and a one-week period in non-institutionalized healthy older adults (Ford-Smith *et al.*, 1995). In the same way, high test-retest reliability over a 2-week period was found for C^{ES} in patients with chronic stroke (Chien *et al.*, 2007). On the other hand, however, the results of intra- and long-term inter-session reliability of SOT measures showed a significant learning effect among patients with chronic low back

pain, which might limit the clinical application in rehabilitation everyday practice (Leitner *et al.*, 2007; Wrisley *et al.*, 2007).

Visuo-Oculomotor Tests

To evaluate elementary visuo-oculomotor responses, a videonystagmography method (Synapsys, Marseille, France) was used. The device was a standard CCIR 50 Hz video cameras with CCD sensor (resolution: 500 (Horizontal)* 582 (Vertical) effective pixels) mounted on a frame similar to diving glasses which allows these movements to be recorded in real time. The spatial resolution was checked in experiments on an artificial pupil and was less than 0.1° without drift. Each session started by calibration of the eye movement apparatus. Once the calibration was carried out, saccade latencies were determined by an interpolation at 10% of the full amplitude which allows obtaining less than 20 ms resolution of the sampling rate. For the smooth pursuit, the high position signal is initially submitted to an algorithm of saccades rejection and a noncausal filter. The subjects were seated in a comfortable chair in a totally darkened room at a distance of 1.2 m of the centre of a screen, head in a fixed position. A white dot projected by a videoprojector (1200 ANSI lumens) was presented on this screen. The subjects were instructed to fix on and follow the dot as quickly and as accurately as possible with the dominant eye. Target motion was controlled by a computer-generated waveform. The entire session length was limited to about 25 min to minimize fatigue and discomfort (Meyer *et al.*, 2007).

A saccade evaluation test in which the subjects were instructed to look from a central fixation point which disappeared at an eccentric target that appeared 20° to the left or to the right; this target had to be fixed on as quickly as possible. During these tests, latency and accuracy were recorded. Efficient visuo-oculomotor performance is characterized by a low latency and a high accuracy. Latency is the delay time occurring between each target jump and induced saccade. Accuracy is defined as the ratio of the saccade amplitude divided by the target displacement amplitude times 100. To reveal the effect of the temporal uncertainty, two types of visuo-oculomotor tasks were performed. The first one, completely predictable task (CPT), was character-

ized by the regular disappearance of a target (frequency: 0.30 Hz) which appeared at the left or right 20° angle. Thus, this sequence was characterized by a predictive time and direction appearance. The second sequence, direction predictable task (DPT), involved the random appearance of the target and was composed of a predictive direction with a temporal uncertainty. Thus, in this task, the direction and amplitude of each target step was known in advance while the moment the target would appear was not.

For the smooth pursuit task, the subject had to track a target moving in a sinusoidal (amplitude: 45°), horizontal and predictable way (0.30 Hz). The average SPEM velocity of each participant was determined and the ratio of this average eye velocity to average target velocity allowed to calculate the SPEM gain. Generally, the SPEM gain values in adults are close to 1 and the phase lag is virtually absent for stimuli reaching a peak velocity of $30^\circ/s$.

Statistical Analysis

Because the sample size was relatively small, which precluded assessing the distribution normality of the study variables, we used a Mann-Whitney test to compare performances in posturography and oculomotricity testings between the two groups; this test was also used for age, height, weight, BMI, walking, ESS and PSQI parameters described in the method section. For the same reason, descriptive results are exhibited with median values associated with the first and the third quartiles. Statistically significant differences were accepted for a probability level of $p \leq 0.05$ and borderline significance was defined as a probability level of $0.05 \leq p \leq 0.10$.

RESULTS

Personal airborne exposure median values in the laboratory volunteers were 32.5 mg/m^3 for toluene ($Q_1 = 12.3 \text{ mg/m}^3$, $Q_3 = 41.5 \text{ mg/m}^3$) and 39.9 mg/m^3 ($Q_1 = 29.1 \text{ mg/m}^3$, $Q_3 = 46.3 \text{ mg/m}^3$) for ethanol. These concentrations respectively represent about 10% and 2% of the French threshold limit values (375 mg/m^3 for toluene and 1900 mg/m^3 for ethanol, 8-h TWA TLV) (Bulletin Officiel du Ministère des Affaires Sociales et de la Solidarité Nationale, Circulaire du 19 juillet 1982). Xylene

and isopropanol have also been detected in the samples; their concentrations were lower than 5 mg/m³ and represent less than 1% of the threshold limit values (respectively 650 mg/m³ and 980 mg/m³). Surveillance measurements requested by the occupational health department of the hospital in 2003 had shown similar toluene concentrations (median value = 37.0 mg/m³, Q₁ = 32.0 mg/m³, Q₃ = 43.5 mg/m³).

Table I shows the results obtained in the vigilance (ESS) and quality of sleep (PSQI) tests. No statistically significant difference was observed between the two groups.

Equilibrium scores (Table II) were lower in the exposed group than in the control group, statistically significant differences being observed for C5^{ES} and C6^{ES} parameters, and borderline significance for C1^{ES}, C3^{ES} and C4^{ES} values. Concerning ratios, statistically significant differences were observed for R^{VEST} between the exposed and control groups and borderline significance for R^{PREF}.

MCT results showed that the median LCS were 131.5 ms (Q₁ = 125.6 ms, Q₃ = 134.2 ms) for the exposed workers and 128.0 ms (Q₁ = 125.5 ms, Q₃ = 130.0 ms) for the controls, differences which were not statistically significant.

Latency and accuracy values in saccade test (Table III) were lower in the exposed group, statistically significant differences being observed only for the latency parameter during both CPT and DPT conditions. Concerning SPEM test (Table III), no difference was observed between the two groups.

DISCUSSION

In this study, exposed workers showed a reduced quality of balance control and a diminished ability to efficiently adjust postural performance in sensory conflict situations, particularly when conditions were managed by vestibular information, the decrease in postural ability being, in general, proportional to the increase in situation complexity. Moreover, the exposed workers used vestibular information in a less efficient way and tended to favour vision, even when the visual information is inappropriate. The exposed workers have also presented a higher reaction time during the oculomotricity evaluation.

Some features of our study should be considered,

TABLE II Sensory organisation test - Median results (Med), associated with first (Q₁) and third (Q₃) quartiles of the equilibrium score (ES) for the six conditions (C1^{ES}, C2^{ES}, C3^{ES}, C4^{ES}, C5^{ES} and C6^{ES}), of the composite equilibrium score (C^{ES}), and of the different ratios (R^{EST}, R^{VEST}, R^{PREF} and R^{PMSAN}), observed in the exposed and control groups. NS = not significant.

	Exposed (n = 12) Med (Q ₁ , Q ₃)	Controls (n = 12) Med (Q ₁ , Q ₃)	U Mann-Whitney z, significance	
Equilibrium score	C1 ^{ES}	95.8 (95.7, 96.1)	96.3 (95.9, 97.3)	z = -1.67, p = 0.09
	C2 ^{ES}	93.7 (92.4, 94.1)	94.0 (93.6, 94.8)	z = -1.01, NS
	C3 ^{ES}	92.7 (88.9, 94.5)	95.0 (94.1, 95.8)	z = -1.76, p = 0.07
	C4 ^{ES}	85.5 (81.9, 86.7)	87.7 (84.9, 89.4)	z = -1.67, p = 0.09
	C5 ^{ES}	62.5 (55.3, 69.0)	72.5 (67.6, 76.8)	z = -2.48, p = 0.01
	C6 ^{ES}	76.2 (70.1, 81.4)	74.7 (72.1, 77.2)	z = -0.95, NS
C ^{ES}	79.9 (77.1, 82.9)	83.9 (82.9, 84.4)	z = -2.07, p = 0.03	
Ratios	R ^{EST}	97.6 (96.3, 98.2)	97.7 (96.9, 98.3)	z = -0.72, NS
	R ^{VEST}	89.4 (85.5, 90.7)	90.6 (89.3, 92.9)	z = -1.38, NS
	R ^{PREF}	65.3 (57.8, 71.9)	75.0 (70.2, 79.6)	z = -2.36, p = 0.02
	R ^{PMSAN}	104.1 (101.3, 117.3)	100.5 (98.8, 103.7)	z = -1.76, p = 0.08
	R ^{PMSAN}	78.9 (74.2, 82.7)	81.9 (79.1, 85.2)	z = -1.21, NS

TABLE III Videonystagmography test - Median results (Med), associated with first (Q₁) and third (Q₃) quartiles of latencies and accuracies of the saccades and of the gain of the smooth-pursuit, for the exposed and control groups. CPT: completely predictable task; DPT: direction predictable task. NS: not significant.

	Exposed (n=12) Med (Q ₁ , Q ₃)	Controls (n=12) Med (Q ₁ , Q ₃)	U Mann-Whitney z, significance	
Latency (ms)	CPT	219.2 (198.1, 225.7)	192.0 (185.6, 198.1)	z = -2.88, p = 0.004
	DPT	247.5 (237.4, 261.5)	227.8 (211.4, 244.0)	z = -2.45, p = 0.014
Accuracy (%)	CPT	91.5 (90.9, 95.1)	94.5 (91.4, 95.8)	z = -0.80, NS
	DPT	94.5 (93.0, 97.2)	96.0 (94.5, 96.8)	z = -0.77, NS
Pursuit (gain)	0.8 (0.7, 0.8)	0.7 (0.7, 0.8)	z = -0.11, NS	

especially regarding the representativeness of the current exposure towards past exposure. Interviews of technicians showed that their job had hardly evolved over a 10 to 15 years period, especially as regards the nature of the solvents and their amount of usage; aspiration systems to extract volatile compounds through hoods had been installed sixteen years ago, suggesting a steady state exposure situation during this period. Moreover, our study design allowed for a washout period of about 64 hours, so that any effect would be expected to relate to long term (*i.e.*, weeks, months or more) rather than to short term exposures. After inhalation of toluene concentrations equal to 200 mg/m^3 during 2 hours, 78% of toluene had been excreted 20 hours later (Lof *et al.*, 1993). Solvent level in blood increased rapidly (with a maximal concentration in blood at $9.2 \pm 1.4 \text{ } \mu\text{mol/l}$) and then leveled off toward the end of exposure with a total excretion of hippuric acid in urine after 9.0 ± 3.4 hours (Ernstgård *et al.*, 1999). Moreover, studies on rat showed that motor coordination impairment evaluated by the aerial righting reflex had decreased 48 hours after ethanol inhalation (Mattucci-Schiavone and Ferko, 1986). Thus, our study assessed the effects of a combined exposure made of organic solvents, chiefly toluene and ethanol, and also formaldehyde. In published papers, histology technicians occupationally exposed both to formaldehyde and organic solvents, especially xylene and toluene, complained about memory, mood, equilibrium and sleep disturbances, together with indigestion, headache, and mucous membrane irritation (Kilburn *et al.*, 1985; 1987). In our study, no workplace concentrations of formaldehyde were measured. Formaldehyde is known to have a strong irritative effect whose exposure threshold levels are lower than those associated with neurological effects (ATSDR Toxicological Profile for Formaldehyde [www.atsdr.edc.gov/tox-profiles/tp111.pdf]); hence, mucous membrane irritation would act as an early warning for exposure to formaldehyde. Now, laboratory technicians in our study did not report ocular, nasal, pharyngeal, laryngeal and tracheal irritation. We conclude that exposure to formaldehyde was very low and not liable to elicit neurotoxicological effects.

Our study population sample size is limited, raising questions about the generalizability of our findings. While these results warrant a larger-scaled

investigation, it should be noted that the exposed group presents interesting patterns: it is homogeneous as to the solvents mixture that was used and to job characteristics (duration and shift organization, work load). Moreover, beyond occupational exposures, the two study groups can also be considered as quite comparable regarding the main potentially confounding variables, *i.e.*, age, gender, education level, vigilance, physical activity, job characteristics and declared alcohol consumption (all $p > 0.24$).

Whereas effects of exposure to high concentrations is easily observable, assessing the neurotoxic properties of chronic low-level exposures to volatile organic solvents required sensitization of the tests, our study was based on a non-specific stimulation of neurosensory afferences that was designed to induce sensory conflicting situation. In this setting, our results suggest that the CNS, especially vestibular pathways, were affected. To confirm this observation, complementary tests could be proposed that would increase the level of sensitization. One might use specific disturbance of vestibular afferent, *i.e.*, by transmastoid galvanic stimulation (Fransson *et al.*, 2003; Balter *et al.*, 2004); alternatively specific disturbance of somesthetic and visual information might be used, *i.e.*, by vibratory proprioceptive stimulation (Fransson *et al.*, 2003), coupled with optokinetic stimulation (Yelnik *et al.*, 2006).

It should be noted that exposure values measured in this study are widely below the French work place threshold limit values. There is no doubt that exposure greater than 375 mg/m^3 concentrations of toluene may cause significant adverse health effects, predominantly in the CNS (King *et al.*, 1981; Streicher *et al.* 1981; Hormes *et al.*, 1986; Byrne *et al.*, 1991; Gericke *et al.*, 2001). On the other hand, information on chronic effects of long-term exposure below the threshold limit values on CNS is scarce. In this study, effects of exposure were non-acute, and values for ethanol were at 2% of the work place threshold limit values and 10% of the toluene occupational limit value. Exposure levels among controls were not measured, for practical reasons, but no work place indoor source would explain levels greater than ambient air urban levels. A toluene limit of $260 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ in ambient air has been proposed by the WHO (2000) as a weekly

average. Typical urban concentrations range by 40-80 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ in cities affected by traffic pollution such as Athens (Alexopoulos *et al.*, 2006) and exceed 1-5 mg/m^3 only in heavy traffic locations (Airparif, 2006). Ambient air toluene is not monitored in Nancy, but in large French cities (Lyon [http://www.atmo-rhonealpes.org/site/resultats/donnees/acces_donnees.php] or Paris [<http://www.airparif.asso.fr/pages/resultats/pollutants>]), measured daily average values are about 4-10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ and hourly peaks may reach 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ when traffic is high. Indoor air concentrations were studied in a large sample of French houses, and median toluene concentrations were estimated at 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ extreme values peaking above 100, and even 1000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ in presence of specific indoor sources (OIAQ, 2007) [http://kheops.champs.cstb.fr/oqai/userdata/documentation/document_133.pdf]). Hence, while much lower than occupational threshold limit values, levels among the study exposed subjects far exceed background values that can be expected among controls, based on ambient and indoor air concentrations.

Despite compliance with the threshold limit values, exposed workers were affected and revealed a less efficient balance control than controls, particularly in the sensory conflicting situation which imposed postural regulation only from reliable vestibular information. Previous studies have shown that long-term low-level exposure to organic solvents, at higher concentrations than those observed in this study, impaired balance control (Yokoyama *et al.*, 1997; Aylott and Prasher, 2002; Iwata *et al.*, 2005). Non-acute low-level exposure to toluene had negative effects on vestibulo-proprioceptive functionalities (Smith *et al.*, 1997). Experiments on rats demonstrated that the regional distribution of toluene in the brain showed the highest concentrations in the brainstem, particularly in the pons and medulla oblongata, and the lowest in the hippocampus and the cerebral cortex, intermediate concentrations being found in the hypothalamus and the cerebellum (Ameno *et al.*, 1992); moreover, toluene affected the integrative level of postural regulation by inhibiting synaptic transmission of the vestibular nucleus neurons (Magnusson *et al.*, 1998). Consequently, these findings could explain our observations during postural situations requiring vestibular pathway integrity and a lower use of

vestibular pathways in the exposed group, despite very low non-acute exposure levels. The similarity of the results observed in the two groups on vigilance and quality of sleep reinforces our assumption of a specific deterioration of the vestibular pathways rather than a global dysfunction of the CNS structures involved in postural regulation. Noticeable is the fact that only the posturographic condition for which only vestibular information is reliable and pertinent to control balance has shown a clear difference between exposed and control individuals. The five remaining posturographic conditions do not seem discriminative enough to reveal differences between the two groups. Indeed, in condition 5, eye closure coupled to proprioception disrupting tends to induce a sensory conflicting situation difficult to solve, whereas, for conditions 1 to 4, either no sensory conflict is induced or the sensory conflict is easy to solve according to the stimulation parameters. In condition 6, in which sensory conflict is difficult to solve, compensation mechanisms can be generated, especially because the perturbations induced at the information level are non specific, and depend upon the sway of subjects.

This study has also shown a preferential usage of vision by exposed subjects. In fact, balance control can be explained by regulation based on intersensory interactions (Mergner, 2004; Mergner *et al.*, 2005; Maurer *et al.*, 2006). Hitherto, a loss of vestibular information use, particularly after vestibular deafferentation in the case of vestibular schwannoma, implies an increased recourse to other neurosensory cues, particularly vision (Parietti-Winkler *et al.*, 2006). Further, it is known that ethanol ingestion impairs the ability to use gravitational vestibular cues and causes increased visual field dependence. With conflicting gravitational and visual information, ethanol seems to elicit a reweighing in balance control from a vestibular to a more visual dependency (Hafstrom *et al.*, 2007). Visual dependency does not yield lower balance performance during simple postural tasks whereas, during a more complex postural task, especially sensorial conflict, this specific sensorial organization might lead to alteration of postural performances. In this respect, as the role of vestibular information increases in the event of sensory conflict, this information can become fundamental according to the complex-

ity of the central treatment induced by the conflict. Our results suggest that a non-acute low level exposure to organic solvents, mainly ethanol and toluene, might suffice to induce this sensory hierarchy modification, which leads to difficulties in postural task management, especially when visual information is not available.

Moreover, non-acute low-level exposure to organic solvents is also recognized to affect gaze control (Aylott and Prasher, 2002). It is well known that gaze control, particularly saccadic eye movements, is related to alertness and to spatial attention phenomenon (Fischer and Weber, 1993; Bocca and Denise, 2006). In our study, an increased visuo-oculomotor latency was observed whereas the latency in motor control test was similar between the two groups. This increase in reaction time of oculomotricity was observed during CPT and DPT although the tasks request differently the CNS. On the one hand, this increase in CPT and DPT reaction time could probably reflect a limited capacity of visual attention (Ojanpaa *et al.*, 2006). On the other hand, a similar effect was observed after an acute exposure to toluene and ethanol which decreased the quality of the motor response specifically caused by the increase in reaction time (Rahill *et al.*, 1996; Bushnell *et al.*, 2007). Acute exposure to ethanol leads to disturbance of the visual-oculomotor system by a latency increase (Schmäl *et al.*, 2003). Oculomotor disturbances due to an effect of toluene on the cerebellum had been showed previously (Hyden *et al.*, 1983; Odqvist *et al.*, 1983; Larsby *et al.*, 1986). Thus, the effects observed here between the two groups could be explained by a depressant central pathway effect after a non-acute exposure to low level solvents mixture.

CONCLUSIONS

This study suggests that non-acute low-level exposure to organic solvents, mainly toluene and ethanol, below the threshold limit values, is related to adverse effects in the CNS, leading to a vestibular pathway activity diminution and to an increase in saccade reaction time. In this respect, vestibulo-sensitive dynamized conditions of the sensory organization test and saccade latency testing are suggested as means to reveal signals of CNS impairment due to solvent exposure. Thus, these results,

that tend to link long term solvents exposure and alterations of neuromotor functions, might open routes for preventive strategies of occupation-related accidents.

Acknowledgments

We acknowledge the Laboratoire Inter-régional de Chimie de l'Est (LICE) for the work place atmosphere measurements and the directorate and workers of the University Hospital of Nancy for their participation. Authors also acknowledge Prof. B. Fortier (Parasitology-mycology), Prof F. Plénat and Prof. J.-M. Vignaud (Pathological Anatomy) and Prof. H. Vespignani (Neurology); Dr C. Coudane, Dr M.-L. Lepori, Dr M. Le Tacon, Dr C. Martin and Dr M.-C. Vignaud (Occupational Medicine); J.-P. Sauvageot (Technical Dept.). G. Herpin and A. Vouriot were recipients of doctoral grants from the Conseil Régional de Lorraine.

References

- Abbate C, C Giorgianni and F Munao (1993) Neurotoxicity induced by exposure to toluene: an electrophysiologic study. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 64, 389-392.
- Airparif (www.airparif.asso.fr), the ambient air surveillance network in the Paris metropolitan area (last visited November 2006).
- Alexopoulos EC, C Chatzis and A Linos (2006) An analysis of factors that influence personal exposure to toluene and xylene in residents of Athens, Greece. *BMC Public Health* 6, 50.
- Ameno K, T Kiriu, C Fuke, S Ameno, T Shinohara and I Ijiri (1992) Regional brain distribution of toluene in rats and in human autopsy. *Arch. Toxicol.* 66, 153-156.
- Atmo-rhonealpes (www.atmo-rhonealpes.org), the ambient air surveillance and information in the Rhône-Alpes area.
- ATSDR Toxicological Profile for Formaldehyde (www.atsdr.cdc.gov), Agency for Toxic Substances and Diseases Registry (last visited July 1999).
- Aylott S and D Prasher (2002) Solvents impair balance in man. *Noise Health* 4, 63-71.
- Baker EL (1994) A review of recent research on health effects of human occupational exposure to organic solvents. A critical review. *J. Occup. Med.* 36, 1079-1092.
- Balter SG, RJ Stokroos, I De Jong, R Boumans, M Van de Laar and H Kingma (2004) Background on methods of stimulation in galvanic-induced body sway in young healthy adults. *Acta Otolaryngol.* 124, 262-271.
- Black FO, WH Paloski, DD Dooxey-Gasway and MF Reschke (1995) Vestibular plasticity following orbital spaceflight: recovery from postflight postural instability. *Acta Otolaryngol. Suppl.* 520, 450-454.

- Bocca ML and P Denise (2006) Total sleep deprivation effect on disengagement of spatial attention as assessed by saccadic eye movements. *Clin. Neurophysiol.* 117, 894-899.
- Boey KW, SC Foo and J Jeyaratnam (1997) Effects of occupational exposure to toluene: a neuropsychological study on workers in Singapore. *Ann. Acad. Med. Singapore* 26, 84-87.
- Bulletin Officiel du Ministère des Affaires Sociales et de la Solidarité Nationale. Circulaire du 19 juillet 1982. Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France -Cahiers de Notes Documentaires-note n° 2098-174-99.
- Bushnell PJ, WK Boyes, TJ Shafer, AS Bale and VA Benignus (2007) Approaches to extrapolating animal toxicity data on organic solvents to public health. *Neurotoxicology* 28, 221-226.
- Buyse DJ, CF Reynolds, TH Monk, SR Berman and DJ Kupfer (1989) The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 28, 193-213.
- Byrne A, B Kirby and T Zibin (1991) Psychiatric and neurological effects of chronic solvent abuse. *Can. J. Psychiatry* 36, 735-738.
- Chien CW, MH Hu, PF Tang, CF Sheu and CL Hsieh (2007) A comparison of psychometric properties of the smart balance master system and the postural assessment scale for stroke in people who have had mild stroke. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 88, 374-380.
- Colnat-Coulbois S, GC Gauchard, L Maillard, G Barroche, H Vespignani, J Augue and PhP Perrin (2005) Bilateral subthalamic nucleus stimulation improves balance control in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 76, 780-787.
- Diener HC, J Dichgans, B Guschlbauer and H Mau (1984) The significance of proprioception on postural stabilisation as assessed by ischemia. *Brain Res.* 296, 103-109.
- Eller N, B Netterstrom and P Laursen (1999) Risk of chronic effects on the central nervous system at low toluene exposure. *Occup. Med.* 49, 389-395.
- Ernstgård L, E Gullstrand, G Johanson and A Löf (1999) Toxicokinetic interactions between orally ingested chlorzoxazone and inhaled acetone or toluene in male volunteers. *Toxicol. Sci.* 48, 189-196.
- Fadda F and ZL Rossetti (1998) Chronic ethanol consumption: from neuroadaptation to neurodegeneration. *Prog. Neurobiol.* 56, 385-431.
- Fischer B and H Weber (1993) Express saccades and visual attention. *Behav. Brain Sci.* 16, 553-567.
- Foo SC, J Jeyaratnam and D Koh (1990) Chronic neurobehavioral effects of toluene. *Br. J. Ind. Med.* 47, 480-484.
- Ford-Smith CD, JF Wyman, RK Elswick Jr, T Fernandez and RA Newton (1995) Test-retest reliability of the sensory organization test in noninstitutionalized older adults. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 76, 77-81.
- Fransson PA, A Hafström, M Karlberg, M Magnusson, A Tjäder and R Johansson (2003) Postural control adaptation during galvanic vestibular and vibratory proprioceptive stimulation. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 50, 1310-1319.
- Gericke C, B Hanke, G Beckmann, MM Baltes, PK Kühl and D Neubert (2001) Multicenter field trial on possible health effects of toluene. III. Evaluation of effects after long-term exposure. *Toxicology* 168, 185-209.
- Hafstrom A, F Modig, M Karlberg and PA Fransson (2007) Increased visual dependence and otolith dysfunction with alcohol intoxication. *Neuroreport* 18, 391-394.
- Horak FB and LM Nashner (1986) Central programming of postural movements: adaptation to altered support surface configuration. *J. Neurophysiol.* 55, 1369-1381.
- Hormes JT, CM Filley and NL Rosenberg (1986) Neurological sequelae of chronic solvent vapor abuse. *Neurology* 36, 698-702.
- Hunting KL, GM Matanoski, M Larson and R Wolford (1991) Solvent exposure and the risk of slips, trips, and falls among painters. *Am. J. Ind. Med.* 20, 353-370.
- Hyden D, B Larsby, H Andersson, LM Odkvist, SR Liedgren and R Tham (1983) Impairment of visuo-vestibular interaction in humans exposed to toluene. *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.* 45, 262-269.
- Indulski JA, H Sinczuk-Walezak, M Szymczak and W Wesolowski (1996) Neurological and neurophysiological examinations of workers occupationally exposed to organic solvent mixtures used in the paint and varnish production. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health* 9, 235-244.
- Iwata T, H Mori, M Dakeishi, I Onozaki and K Murata (2005) Effects of mixed organic solvents on neuromotor functions among workers in Buddhist altar manufacturing factories. *J. Occup. Health* 47, 143-148.
- Jacobson RR, CF Acker and WA Lishman (1990) Patterns of neuropsychological deficit in alcoholic Korsakoff's syndrome. *Psychol. Med.* 20, 321-324.
- Johns MW (1991) A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 14, 540-545.
- Kilburn KH, BC Seidman and R Warshaw (1985) Neurobehavioral and respiratory symptoms of formaldehyde and xylene exposure in histology technicians. *Arch. Environ. Health* 40, 229-233.
- Kilburn KH, R Warshaw and JC Thornton (1987) Formaldehyde impairs memory, equilibrium, and dexterity in histology technicians: effects, which persist for days after exposure. *Arch. Environ. Health* 42, 117-120.
- King MD, RE Day, JS Oliver, M Lush and JM Watson (1981) Solvent encephalopathy. *Br. Med. J.* 283, 663-665.
- Kishi R, I Harabuchi, Y Katakura, T Ikeda and H Miyake (1993) Neurobehavioral effects of chronic occupational exposure to organic solvents among Japanese industrial painters. *Environ. Res.* 62, 303-313.
- Kuo W, A Bhattacharya, P Succop and D Linz (1996) Postural stability assessment in sewer workers. *J. Occup. Environ. Med.* 38, 27-34.
- Larsby B, R Tham, B Eriksson and LM Odkvist (1986) The effect of toluene on the vestibulo- and opto-oculomotor system in rats. A computerized nystagmographic study. *Acta Otolaryngol.* 101, 422-428.
- Ledin T, E Jansson, C Möller and LM Odkvist (1991) Chronic toxic encephalopathy investigated using dynamic posturography. *Am. J. Otolaryngol.* 12, 96-100.
- Lee YL, MC Pai, JH Chen and YL Guo (2003) Central neuro-

- logical abnormalities and multiple chemical sensitivity caused by chronic toluene exposure. *Occup. Med.* 53, 479-482.
- Leitner C, P Mair, B Paul, F Wick, C Mittermaier, T Sycha and G Ebenbichler (2007) Reliability of posturographic measurements in the assessment of impaired sensorimotor function in chronic low back pain. *J. Electromyogr. Kinesiol.* [Epub ahead of print]
- Lof A, EW Iijelm, A Colmsjö, BO Lundmark, A Norström and A Sato (1993) Toxicokinetics of toluene and urinary excretion of hippuric acid after human exposure to [²H]8-toluene. *Br. J. Ind. Med.* 50, 55-59.
- Magnusson AK, MR Sulaiman, MB Dutia and R Tham (1998) Effects of toluene on tonic firing and membrane properties of rat medial vestibular nucleus neurones *in vitro*. *Brain Res.* 779, 334-337.
- Massion J (1994) Postural control system. *Curr. Opin. Neurobiol.* 4, 877-887.
- Massion J and MH Woollacott (1996) Posture and equilibrium, In: *Balance, Posture and Gait* (Bronstein AM, T Brandt and M Woollacott, Eds.) (Arnold:London, UK), pp 1-18.
- Mattucci-Schiavone L and AP Ferko (1986) An inhalation procedure to produce tolerance to the behavioral effects of ethanol. *Physiol. Behav.* 36, 643-646.
- Maurer C, T Mergner and RJ Peterka (2006) Multisensory control of human upright stance. *Exp. Brain Res.* 171, 231-250.
- Mergner T (2004) Meta level concept versus classic reflex concept for the control of posture and movement. *Arch. Ital. Biol.* 142, 175-198.
- Mergner T, G Schweigart, C Maurer and A Blümle (2005) Human postural responses to motion of real and virtual visual environments under different support base conditions. *Exp. Brain Res.* 167, 535-556.
- Meyer C, GC Gauchard, D Deviterne and PhP Perrin (2007) Cognitive task fulfilment may decrease gaze control performances. *Physiol. Behav.* 92, 861-866.
- Nashner LM (1999) Computerized dynamic posturography, In: *Handbook of Balance Function Testing* (Jacobson GP, CV Newman and JM Kantush, Eds.) (Mosby-Year Book:St Louis, MO, USA), pp 280-307.
- Nashner LM and JF Peters (1990) Dynamic posturography in the diagnosis and management of dizziness and balance disorders. *Neurol. Clin.* 8, 331-349.
- Neubert D, C Gericke, B Hanke, G Beckmann, MM Baltes, KP Köhl, G Bocher and J Hartmann (2001) Multicenter field trial on possible health effects of toluene. II. Cross-sectional evaluation of acute low-level exposure. *Toxicology* 168, 159-183.
- Odkvist L, B Larsby, R Tham and D Hyden (1983) Vestibulo-oculomotor disturbances caused by industrial solvents. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 91, 537-539.
- OIAQ (<http://kheops.champs.estb.fr>), Observatory on Indoor Air Quality (last visited May 2007).
- Ojanpää H, R Nasanen, J Paalysaho, R Akila, K Müller, A Kaukiainen and M Sainio (2006) Visual search and eye movements in patients with chronic solvent-induced toxic encephalopathy. *Neurotoxicology* 27, 1013-1023.
- Parietti-Winkler C, GC Gauchard, C Simon and PhP Perrin (2006) Sensorimotor postural rearrangement after unilateral vestibular deafferentation in patients with acoustic neuroma. *Neurosci. Res.* 55, 171-181.
- Peterson ML, E Christou and KS Rosengren (2006) Children achieve adult-like sensory integration during stance at 12-years-old. *Gait Posture* 23, 455-463.
- Rahill AA, B Weiss, PE Morrow, MW Frampton, C Cox, R Gibb, R Gelein, D Speers and MJ Utell (1996) Human performance during exposure to toluene. *Aviat. Space Environ. Med.* 67, 640-647.
- Schmül F, O Thiede and W Stoll (2003) Effect of ethanol on visual-vestibular interactions during vertical linear body acceleration. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 27, 1520-1526.
- Smith LB, A Bhattacharya, G Lemasters, P Succop, E Puhala, M Medvedovic and J Joyce (1997) Effect of chronic low-level exposure to jet fuel on postural balance of US Air Force personnel. *J. Occup. Environ. Med.* 39, 623-632.
- Streicher HZ, PA Gabow, AH Moos, D Kono and WD Kaehny (1981) Syndromes of toluene sniffing in adults. *Ann. Intern. Med.* 94, 758-762.
- Vouriot A, GC Gauchard, N Chau, L Benamghar, ML Lepori, JM Mur and PhP Perrin (2004) Sensorial organisation favouring higher visual contribution is a risk factor of falls in an occupational setting. *Neurosci. Res.* 48, 239-247.
- Vouriot A, B Hannhart, GC Gauchard, A Barot, T Ledin, JM Mur and PhP Perrin (2005) Long-term exposure to solvents impairs vigilance and postural control in scigraphy workers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 78, 510-515.
- Vrca A, D Bozicevic and V Karacic (1995) Visual evoked potentials in individuals exposed to long-term low concentrations of toluene. *Arch. Toxicol.* 69, 337-340.
- Vrca A, V Karacic and D Bozicevic (1996) Brainstem auditory evoked potentials in individuals exposed to long-term low concentrations of toluene. *Am. J. Ind. Med.* 30, 62-66.
- Vrca A, D Bozicevic and V Bozickov (1997) Brain stem evoked potentials and visual evoked potentials in relation to the length of occupational exposure to low levels of toluene. *Acta Med. Croatica* 51, 215-219.
- White RF and SP Proctor (1997) Solvents and neurotoxicity. *Lancet* 349, 1239-1243.
- World Health Organisation Regional Office for Europe (2000) Air quality guidelines for Europe. European Series n° 91 (WHO Regional Publications, Copenhagen).
- Wrisley DM, MJ Stephens, S Mosley, A Wojnowski, J Duffy and R Burkard (2007) Learning effects of repetitive administrations of the sensory organization test in healthy young adults. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 88, 1049-1054.
- Xiao JQ and SM Levin (2000) The diagnosis and management of solvent-related disorders. *Am. J. Ind. Med.* 37, 44-61.
- Yelnik AP, A Kassouha, IV Bonan, MC Leman, C Jacq, E Vicaut and FM Colle (2006) Postural visual dependence after recent stroke: assessment by optokinetic stimulation. *Gait Posture* 24, 262-269.
- Yokoyama K, S Araki, K Murata, M Nishikitani, K Nakaaki, J Yokota, A Ito and E Sakata (1997) Postural sway frequency analysis in workers exposed to n-hexane, xylene, and toluene: assessment of subclinical cerebellar dysfunction. *Environ. Res.* 74, 110-115.
- Zavalic M, Z Mandic and R Turk (1998) Quantitative assessment of color vision impairment in workers exposed to toluene. *Am. J. Ind. Med.* 33, 297-304.

Neurotoxicité sur la fonction d'équilibration d'une exposition chronique aux solvants.

Bien que l'exposition professionnelle et chronique aux solvants organiques constitue un problème de santé publique, les effets neurotoxiques engendrés, notamment sur la fonction d'équilibration, sont encore mal connus. Cette thèse a pour objectif d'identifier les signes précoces d'une atteinte neurotoxique provoqués par une exposition chronique et subchronique à des solvants organiques à des concentrations inférieures aux valeurs limites d'exposition professionnelle. Ainsi, l'organisation sensorielle, la régulation posturale et la stabilisation du regard, ont été évaluées par différents examens posturographiques et vidéonystagmographiques, chez des salariés régulièrement exposés à des solvants.

Une première étude exposés – non-exposés, menée au CHU de Nancy, a montré qu'une exposition chronique, en particulier au toluène et à l'éthanol, altérait la qualité du contrôle postural, notamment en situations de conflits sensoriels nécessitant le traitement des informations vestibulaires. Le temps de réaction oculomotrice était également plus long chez les exposés à des solvants, suggérant ainsi une atteinte des structures corticales et sous-corticales régulant la stabilisation du regard.

Une seconde étude exposés – non-exposés, menée à Sfax (Tunisie), a montré qu'une exposition chronique et subchronique, en particulier au *n*-hexane et au toluène, générait des effets neurotoxiques précoces, qui ont été confirmés par évaluation du contrôle postural sur une plateforme ambulatoire de posturographie. Ainsi, une dégradation de la qualité du contrôle postural, notamment lors d'une situation de conflit sensoriel nécessitant des informations vestibulaires, a été observée, suggérant ainsi des atteintes des structures corticales, sous-corticales et des voies vestibulaires régulant l'équilibre.

La qualité du contrôle postural lors de situations de conflits sensoriels peut constituer un indicateur prédictif de mise en évidence d'atteintes précoces, non seulement par les solvants, mais aussi par d'autres agents neurotoxiques, par l'utilisation de la posturographie, outil d'investigation performant et non invasif.

Neurotoxicity on equilibrium function after a chronic exposure to solvents.

Occupational and chronic exposure to organic solvents is a public health problem. However, there is limited knowledge of effects on equilibrium function after this exposure. The aim of this study was to identify predictive signs of neurotoxic alterations due to a chronic and subchronic exposure to certain organic solvents below the threshold limit value. Thus, the sensorial organisation and the postural and gaze control have been evaluated by posturography and videonystagmography in chronically exposed workers.

A first study exposed – non-exposed, was carried out in the university hospital of Nancy, has shown that chronic exposure, mainly to toluene and ethanol, altered on the one hand, quality of balance control specifically during sensorial conflict situations managed by vestibular information, and, on the other hand, saccadic reaction time. These results suggest an alteration of the cortical and subcortical structures involved in postural and gaze control.

A second study exposed – non-exposed, was carried out in Sfax (Tunisia), has shown that chronic and subchronic exposure, mainly to *n*-hexane and toluene, generated neurotoxic predictive effects on balance control, which was evaluated on a posturography ambulatory platform. Thus, balance control was lower in chronically exposed workers, and got worse after subchronic exposure, particularly during conflict situations where vestibular information was important. These results suggest an alteration of the cortical and subcortical structures and vestibular pathway involved in balance control.

Balance control performance during sensorial conflict situations could be considerate as a predictive indicator of neurotoxicity induced by an exposure to solvents and to other chemical substances, evaluated by posturography which is a discriminating and not-invasive method.