



**ENSP**  
ECOLE NATIONALE DE  
LA SANTE PUBLIQUE

**RENNES**

---

**Ingénieurs du Génie Sanitaire**

**Promotion 2005**

---

***Atelier Santé Environnement***

**RISQUES LIES A LA CO-EXPOSITION  
BRUIT ET SUBSTANCES CHIMIQUES  
OTOTOXIQUES**

---

**Charline DEMATTEO**

**Thomas KEREBEL**

**Anne-Hélène LIEBERT**

**Référent pédagogique :**

**Christophe Goeury**

---

# Remerciements

---

Nous tenons à remercier Monsieur Nicolas GRENETIER de la DGS (Direction Générale de la Santé), pour nous avoir permis de travailler sur ce sujet aussi enrichissant qu'instructif, et en rapport avec notre formation reçue à l'ENSP (Ecole Nationale de Santé Publique).

Nous voulons également remercier Monsieur Pierre CAMPO du Laboratoire de Neurotoxicologie de l'INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité) pour ses recommandations précieuses et ses réponses pertinentes aux questions que le sujet nous avait amené à se poser.

Enfin, un grand merci à Monsieur Christophe GOEURY, enseignant à l'ENSP : durant les mois où nous avons étudié ce sujet, sa grande disponibilité, son écoute et ses conseils par rapport à nos interrogations, et les conditions de travail agréables avec lui, nous ont permis d'être motivés pour répondre au mieux à cette problématique.

---

# Sommaire

---

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>2</b>
<b>1 LE BRUIT.....</b>	<b>5</b>
1.1 Rappels sur l'audition et le fonctionnement de l'oreille.....	5
1.1.1 Le son .....	5
1.1.2 L'audition et la structure de l'oreille .....	7
1.2 Réglementation et valeurs guides.....	14
1.2.1 Milieu extraprofessionnel.....	14
1.2.2 Milieu professionnel.....	15
1.3 Population exposée.....	16
1.3.1 Population extraprofessionnelle .....	16
1.3.2 Population professionnelle .....	17
1.4 Effets du bruit sur la santé .....	17
1.4.1 Altération de l'ouïe.....	17
1.4.2 Trouble du sommeil .....	20
1.4.3 Fonctions physiologiques.....	20
1.4.4 Effets sociaux et comportementaux.....	21
<b>2 LES SUBSTANCES CHIMIQUES OTOTOXIQUES .....</b>	<b>22</b>
2.1 Définition .....	22
2.1.1 Les médicaments .....	23
2.1.2 Les solvants .....	24
2.1.3 Les gouttes auriculaires .....	25
2.2 Réglementation et valeurs guides.....	25
2.3 Population exposée.....	26
2.3.1 Population extraprofessionnelle .....	26
2.3.2 Population professionnelle .....	27
2.4 Mode d'action et effets sur la santé .....	28
2.4.1 Antibiotiques aminoglycosidiques (AA).....	28
2.4.2 Diurétiques.....	29
2.4.3 Salicylates .....	29

2.4.4	Solvants.....	30
2.4.5	Toxicité locale par contact.....	30
<b>3</b>	<b>LA CO-EXPOSITION BRUIT ET SUBSTANCES OTOTOXIQUES.....</b>	<b>31</b>
<b>3.1</b>	<b>Retours d'expérience.....</b>	<b>31</b>
3.1.1	Etudes sur animaux.....	31
3.1.2	Etudes épidémiologiques.....	39
<b>3.2</b>	<b>Mode d'action du bruit et des substances ototoxiques sur l'organisme .....</b>	<b>49</b>
<b>3.3</b>	<b>Lacunes réglementaires .....</b>	<b>49</b>
<b>3.4</b>	<b>Population exposée.....</b>	<b>50</b>
3.4.1	Population professionnelle .....	51
3.4.2	Population extraprofessionnelle .....	51
3.4.3	Population à l'interface de ces deux populations.....	52
3.4.4	Conclusion.....	52
<b>4</b>	<b>RECOMMANDATIONS.....</b>	<b>54</b>
<b>4.1</b>	<b>Explicitation des choix .....</b>	<b>54</b>
<b>4.2</b>	<b>Recommandations pour le monde professionnel .....</b>	<b>54</b>
4.2.1	Diminuer l'exposition à la source.....	55
4.2.2	Protéger les travailleurs .....	55
<b>4.3</b>	<b>Recommandations pour le monde extraprofessionnel .....</b>	<b>56</b>
4.3.1	Diminuer l'exposition à la source.....	56
4.3.2	Protéger les personnes .....	57
	<b>CONCLUSION .....</b>	<b>59</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>61</b>
	<b>LISTE DES ANNEXES.....</b>	<b>I</b>

---

# TABLE DES FIGURES

---

Figure 1 : Échelle de correspondance entre pression acoustique (Pa) et décibel (dB).....	5
Figure 2 : Courbe audiométrique de l'oreille humaine <sup>1</sup> .....	6
Figure 3 : Les trois parties constitutives de l'oreille .....	7
Figure 4 : Section axiale de la cochlée .....	8
Figure 5 : Section transversale au niveau d'un tour de spire de la cochlée.....	8
Figure 6 : Distribution tonotopique le long de la membrane basilaire d'une cochlée humaine .....	9
Figure 7 : Coupe schématique de l'organe de Corti .....	9
Figure 8 : Représentation schématique d'une cellule ciliée interne et d'une cellule ciliée externe.....	11
Figure 9 : Liens terminaux et transversaux entre les stéréocils .....	11
Figure 10 : Compositions ioniques de la périlymphe et de l'endolymphe .....	12
Figure 11 : La transduction mécano-électrique.....	13
Figure 12 : De la mécano-transduction à la neurotransmission.....	13
Figure 13 : L'électromotilité .....	14
Figure 14 : Atteinte traumatique des neurones auditifs .....	18
Figure 15 : Exposition des populations aux substances ototoxiques.....	26
Figure 16 : Mode d'action des substances ototoxiques au niveau de l'oreille.....	28
Figure 17 : Schéma de principe de l'expérience sur la co-exposition bruit / aspirine .....	31
Figure 18 : Pourcentage de pertes en cellules ciliées au niveau de la cochlée selon les groupes expérimentaux.....	33
Figure 19 : Pertes d'audition mesurées chez les rats avant, 24 heures et 3 semaines après l'exposition au bruit.....	33
Figure 20 : Schéma de principe de l'expérience sur la co-exposition bruit / toluène.....	34
Figure 21 : Pertes d'audition après exposition au bruit seul, au toluène seul, ou à une co-exposition bruit/toluène .....	35
Figure 22 : Schéma de principe des populations exposées au bruit et aux substances ototoxiques .....	51

---

# TABLE DES TABLEAUX

---

Tableau 1 : Caractéristiques de la population étudiée .....	40
Tableau 2 : Niveaux de bruit observés dans les différents départements .....	42
Tableau 3 : Résultats de la régression logistique multiple pour les pertes auditives (IC = intervalle de confiance, IE = indice d'exposition) .....	43
Tableau 4 : Caractéristiques moyennes de la population étudiée (n = 313) .....	46
Tableau 5 : Résultats de la régression logistique multiple pour les pertes auditives .....	47

---

## Liste des sigles utilisés

---

AA : Antibiotiques Aminoglycosidiques  
AFSSE : Agence Française de Sécurité Sanitaire Environnementale  
AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens  
Ca<sup>2+</sup> : Ion Calcium  
CCE : Cellules Ciliées Externes  
CCI : Cellules Ciliées Internes  
Cl<sup>-</sup> : Ion chlorure  
CO : Monoxyde de Carbone  
dB : Décibel  
dB(A) : Décibel pondéré A  
DGS : Direction Générale de la Santé  
dL : Décilitre  
g : Gramme  
HCN : acide cyanhydrique  
Hz : Hertz  
INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité  
INSEE : Institut National de la Statistique et des Études Économiques  
j : Jour  
K<sup>+</sup> : Ion Potassium  
kg : Kilogramme  
L : Litre  
MEDD : Ministère de l'Écologie et du Développement Durable  
μ : Micro  
mM : Millimole  
mg : Milligramme  
mV : Millivolt  
Na<sup>+</sup> : Ion Sodium  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
Pa : Pascal  
PNSE : Plan National Santé-Environnement  
ppm : Partie par million  
SPL : Sound Pressure Level  
SUMER : Surveillance Médicale des Risques  
VLE : Valeur Limite d'Exposition  
VME : Valeur limite de Moyenne d'Exposition

## INTRODUCTION

La lutte contre le bruit figure aujourd'hui parmi les préoccupations majeures des professionnels de Santé Publique. Il existe de nombreuses réglementations relatives au bruit, notamment dans le monde du travail, où l'environnement sonore ne doit pas dépasser 85 dB(A) pendant 8 heures de travail. Pour le grand public, des mesures particulières sont mises en œuvre afin de limiter les nuisances sonores : dispositifs d'insonorisation des axes autoroutiers et des aéroports, surveillance du niveau sonore dans les discothèques, etc. Ces mesures répondent à un réel besoin puisque le bruit figure parmi les nuisances majeures ressenties par les français : d'après une étude de l'INSEE (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques) parue en octobre 2002, le bruit est placé devant l'insécurité et la pollution dans les agglomérations de plus de 50 000 habitants. [1]

Si les effets nocifs du bruit sont aujourd'hui bien connus du grand public, ce n'est pas encore le cas de certaines substances chimiques, dites ototoxiques, qui peuvent fragiliser l'oreille interne : solvants aromatiques, antibiotiques, diurétiques, anti-tumoraux, et autres. Certains de ces agents figurent cependant dans la réglementation du travail, puisqu'il existe des valeurs limites d'exposition pour les solvants ayant des effets nocifs sur l'audition.

Depuis quelques années, des études expérimentales s'interrogent sur un effet de synergie possible entre les effets nocifs du bruit et ceux des agents ototoxiques : une oreille envahie par un agent ototoxique pourrait se révéler plus vulnérable à une agression sonore qu'une oreille exposée uniquement au bruit. Ces études mettent donc en cause la pertinence des limites d'exposition au bruit, ou des valeurs limites moyennes d'exposition à des agents ototoxiques, puisque celles-ci ne prennent pas en compte les effets d'une double exposition. De plus, il n'existe à l'heure actuelle aucune mesure de prévention, que ce soit dans le monde professionnel ou dans le monde extraprofessionnel, pour protéger les personnes contre les effets combinés du bruit et des agents ototoxiques.

L'objectif de cette étude est d'effectuer un état des lieux des connaissances sur les effets de la double exposition bruit et substances ototoxiques, et d'étudier la pertinence des valeurs limites d'expositions actuelles. Les conclusions de recherches scientifiques et l'étude de l'exposition des personnes aux effets combinés du bruit et des agents ototoxiques permettront ensuite de réfléchir à des mesures de protection.

Dans la première partie de ce rapport, un état des lieux sera effectué sur les effets nocifs du bruit. Les valeurs limites réglementaires et les valeurs guides actuelles seront rappelées et des réflexions seront menées sur les populations exposées. La même démarche sera menée pour les agents ototoxiques dans la deuxième partie. La troisième partie dressera le bilan des connaissances sur les effets de la double exposition, évoquera la pertinence des valeurs limites actuelles, et s'interrogera sur les populations concernées. Enfin, dans la dernière partie seront proposées des mesures de prévention pour les personnes les plus exposées aux effets combinés du bruit et des agents ototoxiques.

# 1 LE BRUIT

## 1.1 Rappels sur l'audition et le fonctionnement de l'oreille

### 1.1.1 Le son [2]

En physique, le son est défini comme un phénomène vibratoire présentant quatre caractéristiques : *une fréquence, un niveau, une durée et un timbre.*

#### A) La fréquence

Elle représente le nombre de vibrations par seconde, exprimée en Hz. Le domaine de fréquence audible par l'homme s'étend de 20 Hz (fréquence la plus grave) et 20 000 Hz (fréquence la plus aigue), celui-ci varie bien sûr avec l'âge. En dessous de 20 Hz, on parle d'infrasons, et au-dessus de 20 kHz on parle d'ultrasons.

La plupart des sons sont une combinaison de fréquences.

#### B) Le niveau

Il s'agit des variations de pression de l'air ambiant, exprimées en Pascal (Pa). La pression acoustique de référence est le son le plus faible qu'un humain en bonne santé puisse détecter à 1 000 Hz, sa valeur est de 20 micro-Pascals ( $\mu\text{Pa}$ ). La pression la plus élevée qui puisse être perçue sans dommage par le système auditif humain est quant à elle de 20 Pa. Cette pression est un million de fois supérieure à la pression acoustique de référence.

Plusieurs dénominations du niveau sonore existent :

- Pour des raisons pratiques, on qualifie le niveau d'un son en terme de **décibels (dB)** grâce à une échelle logarithmique. Ainsi, l'échelle varie de 0 dB (seuil de perception, 20  $\mu\text{Pa}$ ) à 120 dB (seuil de la douleur, 20 Pa). Il est à noter qu'avec cette échelle, une addition de 2 sons correspond à une augmentation de 3 dB, ce chiffre correspond à un doublement de l'intensité sonore. (exemple : 50 dB + 50 dB ~ 53 dB).

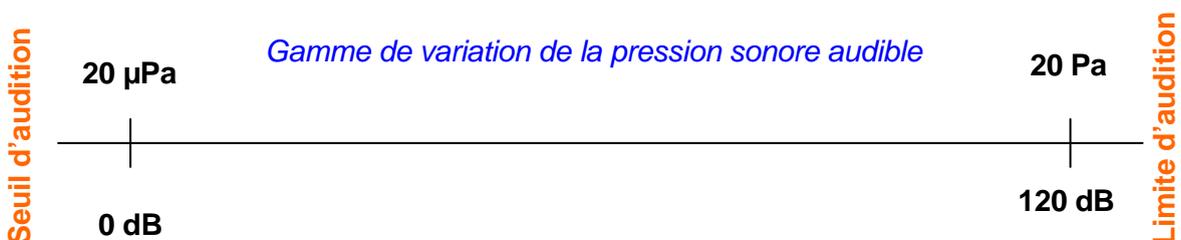


Figure 1 : Échelle de correspondance entre pression acoustique (Pa) et décibel (dB)

- **Les décibels pondéré A (dB(A))** sont également une mesure relative à l'intensité d'un son, mais sont pondérés en fonction de la sensibilité de l'oreille interne. En effet, l'oreille perçoit mieux certaines fréquences que d'autres, notamment les moyennes fréquences (250 Hz à 1 000 Hz). Ainsi, on applique un coefficient de pondération appelé pondération A au niveau évalué en dB, pour obtenir le dB(A).

La courbe de perception du son par l'oreille en fonction des fréquences peut être représentée par le schéma suivant. La zone conversationnelle correspond aux sons utilisés pour la communication par voix humaine.

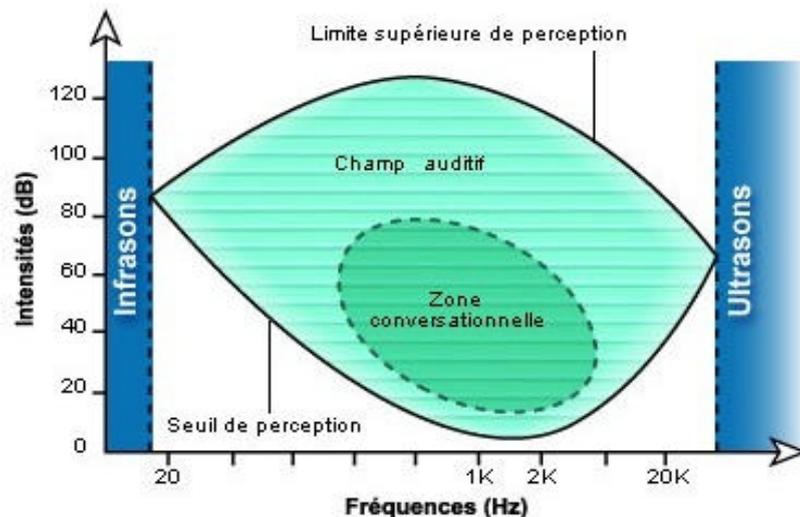


Figure 2 : Courbe audiométrique de l'oreille humaine <sup>1</sup>

- Enfin, le dernier indicateur sonore pouvant être utilisé est le **niveau continu équivalent pondéré A ( $L_{Aeq}$ )**. Il correspond à une valeur moyenne des niveaux sonores mesurés en fonction de la durée d'exposition au bruit.

C) La durée

La durée de l'émission peut être longue ou courte et soit stable, fluctuante ou intermittente.

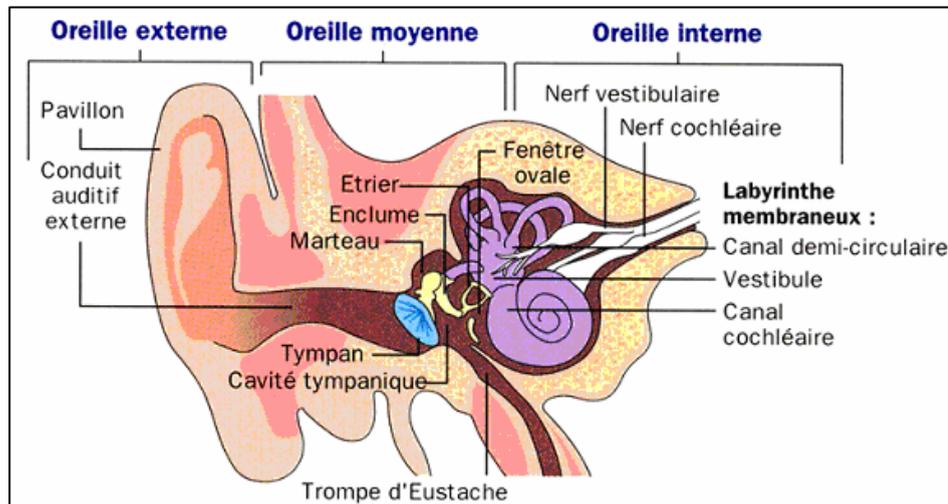
D) Le timbre

Le timbre est la qualité d'émission d'un son spécifique, c'est la couleur du son. Il permet à l'oreille de distinguer par exemple les différents instruments de musique ou de reconnaître une voix familière. Il dépend de la forme de l'onde. Le timbre d'un son, produit par un instrument acoustique, de hauteur donnée, résulte de l'intensité des différentes harmoniques.

## 1.1.2 L'audition et la structure de l'oreille

### A) Constitution générale [a], [b]

L'oreille se compose de trois parties : l'oreille externe, l'oreille moyenne et l'oreille interne (cf. figure 3).



**Figure 3 : Les trois parties constitutives de l'oreille**

#### a) *L'oreille externe*

Elle comprend le pavillon, le canal auditif et le tympan. Elle permet de guider les sons environnants vers le système auditif. Le pavillon capte les ondes sonores et les transmet au tympan via le conduit auditif.

#### b) *L'oreille moyenne*

C'est une cavité remplie d'air. Elle contient les trois os les plus petits du corps humain (le marteau, l'enclume et l'étrier). Ils sont reliés d'un côté au tympan, et de l'autre à l'oreille interne par une fine membrane appelée fenêtre ovale. Leur rôle est d'amplifier la vibration captée par le tympan.

La trompe d'Eustache met l'oreille moyenne en communication avec la gorge. Sa fonction principale est d'égaliser la pression de l'air dans l'oreille moyenne avec celle de l'air ambiant (principe utilisé notamment par les plongeurs).

#### c) *L'oreille interne*

Elle comprend une cavité rigide de forme complexe, le labyrinthe osseux, dans lequel flotte un organe souple et creux de forme comparable : il s'agit du labyrinthe membraneux. Deux liquides circulent à l'intérieur de l'oreille interne : l'endolymphe, qui occupe la cavité interne du labyrinthe membraneux, et la périlymphe qui circule entre le

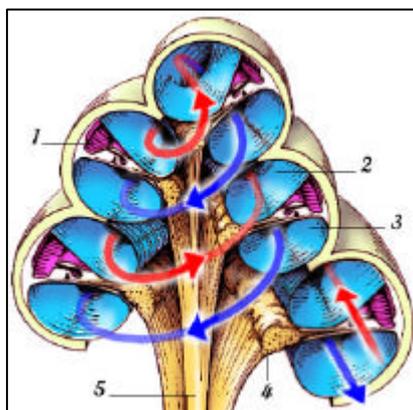
labyrinthe membraneux et le labyrinthe osseux. Ces liquides jouent un rôle très important dans la fonction auditive : ils assurent la transmission des vibrations du tympan.

Le labyrinthe est formé de deux parties : le vestibule et la cochlée. Le vestibule assure les fonctions d'équilibre, tandis que la cochlée, de la taille d'un petit pois, constitue le véritable centre acoustique de l'oreille.

## B) La cochlée

### a) *La constitution de la cochlée*

La cochlée est appelée aussi limaçon en raison de sa forme en spirale. Les figures 4 et 5 présentent la constitution de la cochlée suivant une coupe axiale et une coupe transversale. [c]

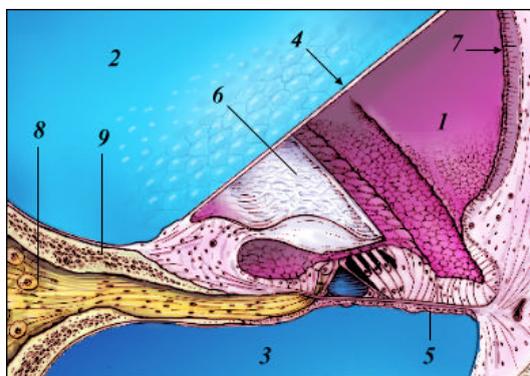


Plan de coupe

- 1-Canal cochléaire
- 2-Rampe vestibulaire
- 3-Rampe tympanique
- 4-Ganglion spiral
- 5-Fibres du nerf cochléaire

**Figure 4 : Section axiale de la cochlée**

La cochlée est constituée de deux rampes qui se rejoignent au sommet de l'enroulement (ou apex). La première, la rampe vestibulaire (2), est reliée au vestibule, et la seconde, la rampe tympanique (3), est reliée au tympan. Ces deux rampes contiennent de la périlymphe. Entre celles-ci se trouve le canal cochléaire (1), qui contient de l'endolymphe.



- 1 - Canal cochléaire
- 2 - Rampe vestibulaire
- 3 - Rampe tympanique
- 4 - Membrane de Reissner
- 5 - Membraneasilaire
- 6 - Membrane tectoriale
- 7 - Strie vasculaire
- 8 - Ganglion
- 9 - Lame spirale osseuse

**Figure 5 : Section transversale au niveau d'un tour de spire de la cochlée**

b) *Distribution des fréquences le long de la cochlée*

La cochlée est partagée longitudinalement par la membrane basilaire, où le son imprime des oscillations de façon sélective : les sons les plus aigus sont captés tout à l'avant, tandis que les sons graves pénètrent jusqu'au fond du limaçon, comme le montre la figure 6.

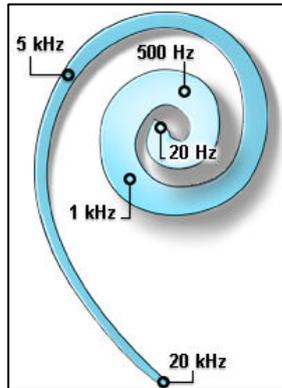
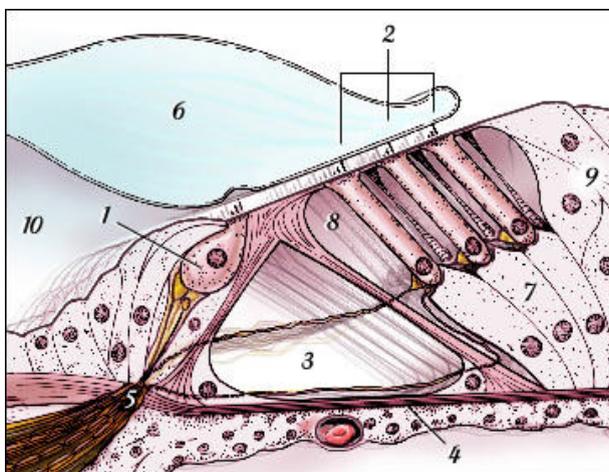


Figure 6 : Distribution tonotopique le long de la membrane basilaire d'une cochlée humaine

C) L'organe de Corti

L'organe de Corti disposé sur la membrane basilaire constitue le véritable centre des fonctions auditives. C'est dans cet organe que se situent les véritables « capteurs » du système auditif : les cellules ciliées (cf. figure 7).



- 1-Cellule ciliée interne (CCI)
- 2-Cellules ciliées externes (CCE)
- 3-Tunnel de Corti
- 4-Membrane basilaire
- 5-Habenule perforata
- 6-Membrane tectoriale
- 7-Cellules de Deiters
- 8-Espaces de Nuel
- 9-Cellules de Hensen
- 10-Sillon spiral interne

Figure 7 : Coupe schématique de l'organe de Corti

a) *Les cellules ciliées*

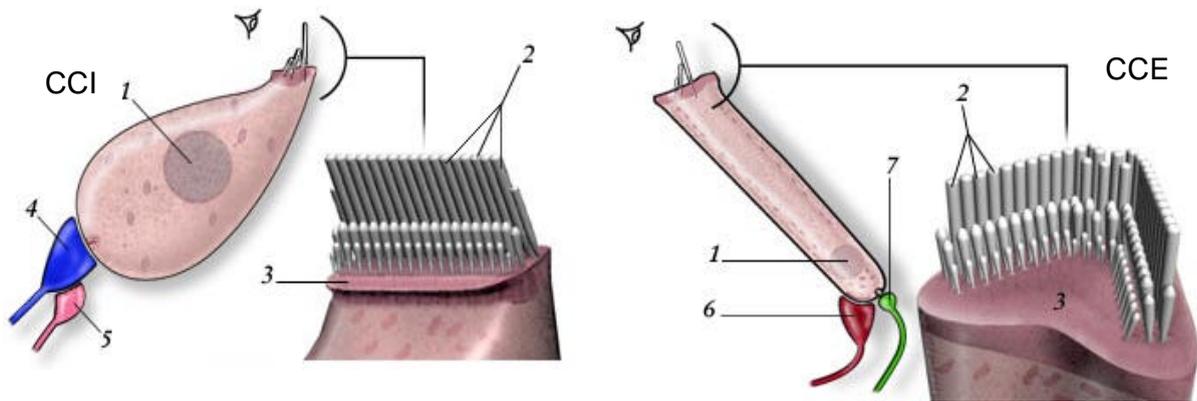
Ces cellules transmettent des impulsions électriques aux nerfs auditifs dès que des oscillations sont transmises par la membrane basilaire. Les signaux de nature mécanique sont ainsi transformés en signaux de nature électrique, qui pourront ensuite être interprétés par le cerveau.

Les cellules ciliées sont situées de part et d'autre du tunnel de Corti (3), dont les parois sont constituées de deux rangées de cellules rigides, « les Piliers de Corti », s'appuyant l'une à l'autre par leur sommet. Entre les piliers de Corti, se trouve de la cortilymphe, dont la composition ionique est voisine de celle de la périlymphe. Les cellules ciliées sont disposées en rangées parallèles de la base au sommet de la cochlée : une rangée de cellules ciliées internes (C.C.I.), situées entre le centre de la cochlée et le tunnel de Corti, et trois rangées de cellules ciliées externes (C.C.E.) situées au-delà du tunnel de Corti. Les 4 rangées de cellules sont régulièrement espacées, tous les 10 µm, le long de la membrane basilaire. Dans chaque rangée, on compte environ 100 cellules ciliées par mm, soit au total 3 500 cellules ciliées internes et 12 000 cellules ciliées externes. Il y a donc seulement 16 000 cellules ciliées dans la cochlée comparé aux 100 millions de photorécepteurs dans l'œil. De plus, les cellules ciliées ne se renouvellent pas. L'organe de Corti est donc très fragile. Toutes les agressions se cumulent au cours du temps, pouvant déclencher une surdité de perception.

Les cellules ciliées internes et externes (CCI et CCE) se distinguent par la forme de leur corps cellulaire : en poire pour les CCI et parfaitement cylindrique pour les CCE. Elles se distinguent également par leur fonction : les CCE ont la particularité d'assurer un couplage mécanique avec les structures environnantes. Elles reposent fermement par leur base sur des cellules de soutien, les cellules de Deiters, qui forment un siège sans les entourer. Les cellules de Deiters sont profondément ancrées dans la membrane basilaire et sont solidaires des mouvements de celle-ci. Lorsque la membrane basilaire vibre, les CCE se contractent et maintiennent le lien avec la membrane tectoriale. Nous verrons plus loin que la structure des CCE leur permet de se contracter avec des fréquences égales à la fréquence de stimulation.

#### *b) Les stéréocils*

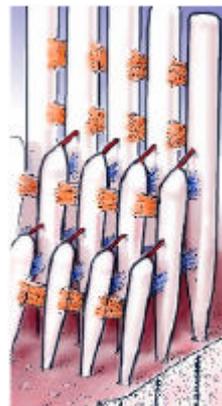
Les cellules ciliées sont ainsi nommées car leur pôle apical (plaque cuticulaire) en contact avec l'endolymphe, porte une centaine de stéréocils en trois rangées de tailles différentes. L'arrangement des stéréocils diffère selon le type de cellule ciliée : en ligne pour les CCI et en W pour les CCE (cf. figure 8).



1-Noyau 2-Stéréocils 3-Plaqué cuticulaire 4-Nerf auditif (neurone de type I)  
 5-Efférence latérale 6-Efférence médiane 7-Nerf auditif (neurone de type II)

**Figure 8 : Représentation schématique d'une cellule ciliée interne et d'une cellule ciliée externe**

Plusieurs types de liens unissent les différents stéréocils : les liens terminaux (« tip-links »), directement impliqués dans la mécano-transduction, et de nombreux liens transversaux (cf. figure 9).



**Figure 9 : Liens terminaux et transversaux entre les stéréocils**

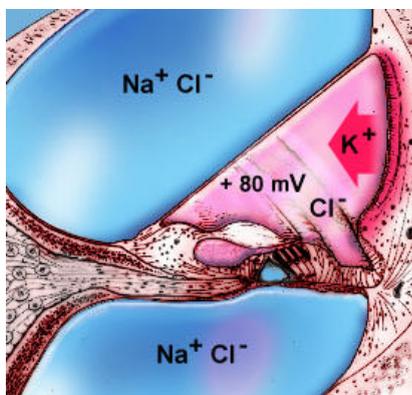
D) La transduction mécano-électrique

Les stéréocils des cellules sensorielles sont le siège de la transduction mécano-électrique, c'est-à-dire de la transformation de la vibration sonore en message nerveux interprétable par le cerveau. Le mécanisme de cette transduction est similaire pour les deux types de cellules sensorielles. [c]

Ce mécanisme repose en réalité sur des échanges ioniques entre les cellules ciliées et le milieu extérieur. Rappelons que les rampes vestibulaires et tympaniques

contiennent de la périlymphe, et que le tunnel de Corti et les espaces intercellulaires de l'épithélium de Corti contiennent de la cortilymphe peu différente de la périlymphe. Le canal cochléaire est quant à lui rempli d'endolymphe (cf. figure 10). Ainsi, les cellules ciliées plongent dans la périlymphe, à l'exception de leurs cils qui baignent dans l'endolymphe.

La périlymphe (en bleu ci-dessous) et l'endolymphe (en rouge) diffèrent profondément par leur contenu ionique. Alors que la périlymphe a une composition voisine des autres liquides extra cellulaires ( $\text{Na}^+$  et  $\text{Cl}^-$  proches de l'équilibre électrostatique), l'endolymphe se caractérise par une surcharge en potassium ( $\text{K}^+$ ) qui se traduit par un potentiel endolympatique de +80 mV.



### Composition ionique (mM)

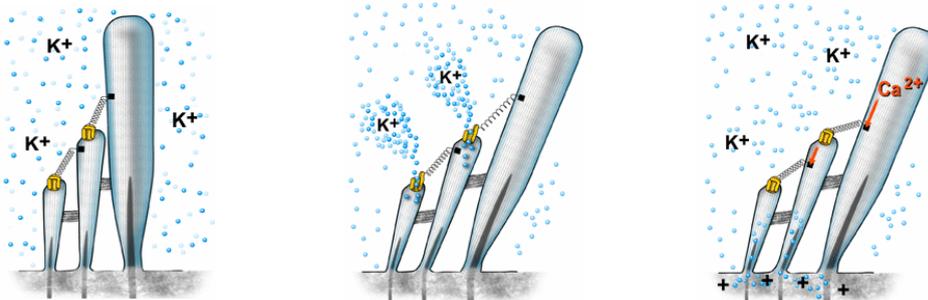
	La périlymphe	L'endolymphe
$\text{Na}^+$	154	1
$\text{K}^+$	3	161
$\text{Cl}^-$	128	131

**Figure 10 : Compositions ioniques de la périlymphe et de l'endolymphe**

Le potentiel endolympatique (environ 80 mV) dépend d'une sécrétion active de  $\text{K}^+$  par la strie vasculaire. Il s'agit d'un processus fortement énergie-dépendant (le potentiel endocochléaire disparaît après 2 minutes d'anoxie), qui est à la base des propriétés de transduction des cellules sensorielles : leur excitation dépend en effet du gradient électrochimique de  $\text{K}^+$ .

En présence d'un son, les vibrations sont transmises à la périlymphe et font onduler la membrane basilaire vers le haut et le bas. Les cils glissent sur la membrane tectoriale, et subissent une inclinaison horizontale. L'inclinaison des cils vers l'extérieur est à l'origine de la dépolarisation cellulaire (ou excitation), tandis qu'une flexion vers l'intérieur, est à l'origine de l'hyperpolarisation. Le mouvement des cils a pour effet d'ouvrir ou de fermer des canaux cationiques situés au sommet des stéréocils. Ces variations de conductance correspondraient respectivement à une dépolarisation et à une hyperpolarisation, et donc à un courant électrochimique.

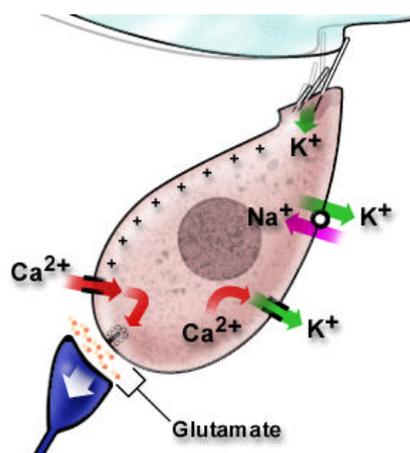
En présence d'un son, le déplacement des cils vers la strie vasculaire s'accompagne d'un mouvement des liens apicaux, ou « tip links ». Le mouvement des liens permet l'ouverture simultanée de canaux : le potassium  $K^+$  entre, et la cellule ciliée est dépolarisée. La fermeture des canaux  $K^+$  intervient avant que les cils ne reviennent vers l'intérieur. On pense que l'extrémité supérieure des « tip links » glisse vers le bas du fait d'un mécanisme actif lié à l'entrée de calcium et à l'activation d'une myosine présente à ce niveau. Il s'agit d'un mécanisme d'adaptation permettant aux cycles de stimulation de se succéder rapidement (cf. figure 11).



**Figure 11 : La transduction mécano-électrique**

a) *Effet de la transduction sur les CCI*

Au niveau des CCI, la dépolarisation a pour effet d'ouvrir les canaux  $Ca^{2+}$ . Comme le montre la figure 12, le calcium entrant est impliqué dans deux mécanismes : la sortie du potassium et la libération du neurotransmetteur (glutamate). La libération du neurotransmetteur au niveau de la synapse a pour effet d'envoyer un signal électrique au cerveau.



**Figure 12 : De la mécano-transduction à la neurotransmission**

## b) Effet de la transduction sur les CCE

Au niveau des CCE, la dépolarisation provoque la contraction des cellules : l'entrée d'ions  $K^+$  s'accompagne d'un déplacement d'anions, probablement  $Cl^-$ , de leurs sites de liaison à la prestine (la prestine est une protéine située à l'intérieur du cytoplasme). Ce déplacement de charges induit un raccourcissement de la protéine, qui se traduit par un raccourcissement de la CCE (cf. figure 13). A l'inverse lorsque la CCE se repolarise, les anions se lient à la prestine, entraînant un allongement de la CCE.

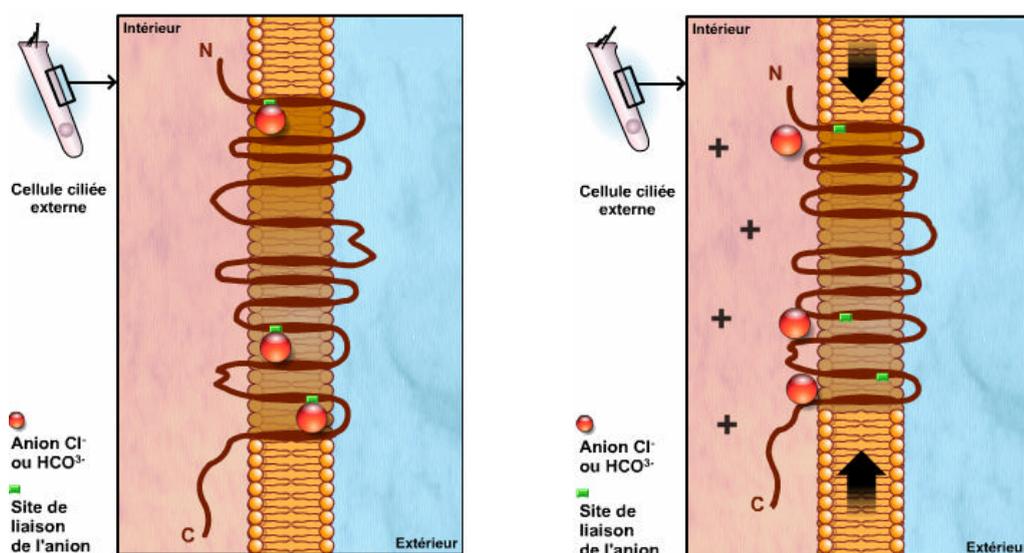


Figure 13 : L'électromotilité

La contraction des CCE est à la base du mécanisme actif, mais elle n'en est pas à elle seule la condition suffisante. Il faut en plus un couplage étroit entre les CCE et les autres structures de l'organe de Corti. Ainsi, la force créée sera répercutée sur la CCI par l'intermédiaire de la membrane tectoriale.

Les avantages de ce mécanisme sont double : d'une part, cela permet d'amplifier la vibration initiale (on estime à 60 dB le gain apporté) ; d'autre part, il induit une fonction de filtre sélectif (le couplage est réalisé avec un gradient décroissant de la base à l'apex de la cochlée).

## 1.2 Réglementation et valeurs guides

### 1.2.1 Milieu extraprofessionnel

La lutte contre le bruit passe essentiellement par la limitation des niveaux d'émission sonore des principales sources de la vie quotidienne (routes denses, transports en commun, chantiers...). Cela est généralement effectué par l'adoption de mesures en matière d'urbanisme (activités bruyantes non implantées à proximité de zones d'habitation), ou de construction (matières isolantes, mise en place d'écrans anti-bruit).

Actuellement, en France, la réglementation pour le milieu extraprofessionnel est dense, elle concerne les bruits de voisinage, les bruits dans les écoles et les établissements de soins, les bruits dans les discothèques... Les bruits de voisinage ne concernent que les bruits domestiques, les bruits d'activités de loisirs, sportives, professionnelles, culturelles et enfin les bruits de chantiers.

- Ainsi, le décret n° 95-408 du 18 avril 1995 concernant les bruits de voisinage [3], intégré dans le code de la santé publique, fixe les seuils réglementaires à ne pas dépasser : « les valeurs admises de l'émergence sont de 5 décibels A (dB(A)) en période diurne (de 7 heures à 22 heures) et de 3 dB(A) en période nocturne (de 22 heures à 7 heures), valeurs auxquelles s'ajoute un terme correctif, fonction de la durée cumulée d'apparition du bruit particulier ». L'émergence étant définie comme la différence de niveau de bruit ambiant comportant le bruit particulier en cause, et celui du bruit résiduel. De plus, l'infraction n'est pas constituée lorsque le niveau de bruit ambiant mesuré, comportant le bruit particulier, est inférieur à 30 dB(A).

- Le décret n°98-1143 du 15 décembre 1998 [4] affirme que les établissements recevant du public et diffusant de la musique amplifiée sont tenus d'effectuer une étude d'impact des nuisances sonores et de respecter les limites suivantes : 105 dB(A) en niveau moyen et 120 dB en niveau de crête.

- Le code de la Santé Publique (article L 5232-1) demande que le niveau sonore des baladeurs musicaux soit limité à 100 dB SPL.

- Les logements existants à proximité des voies de circulation routière et ferroviaire soumises à plus de 70 dB(A) le jour et/ou 65 dB(A) la nuit sont appelés « points noirs ». En 2001, une politique d'identification de ceux-ci a été engagée. Le plan d'actions contre le bruit (6 octobre 2003) [5] notifie que les ministères du logement, de l'écologie et du transport devront mener des opérations d'isolation phonique sur 50 000 de ces logements situés principalement en zone urbaine sensible.

## **1.2.2 Milieu professionnel**

Le décret n°88-405 du 21 avril 1988 [6] relatif à la protection des travailleurs contre le bruit est toujours en vigueur et stipule que la valeur limite d'exposition sonore quotidienne (journée de 8h) est de 85 dB(A) et la pression acoustique de crête de 135 dB. Cette valeur limite d'exposition sonore est une moyenne pondérée dans le temps des niveaux d'exposition au bruit pour une journée de travail nominale de 8 heures. De plus, la *directive européenne n°2003/10/CE du 6 février 2003* [7] qui doit être transposée en droit français va abaisser cette valeur limite de 5 dB(A).

L'arrêté du 11 juillet 1977 exige que les salariés exposés de façon habituelle à un niveau de bruit supérieur à 85 dB(A) soient soumis à une surveillance médicale. D'ailleurs, un *arrêté du 31 janvier 1989* [7] précise les recommandations que doivent respecter les médecins du travail assurant cette surveillance.

### **1.3 Population exposée**

Dans le cadre de cette étude, une attention particulière a été portée sur deux types de population, sensibles à la surexposition au bruit : le monde professionnel, plus particulièrement le monde industriel et le monde extraprofessionnel.

#### **1.3.1 Population extraprofessionnelle**

Parmi la population extraprofessionnelle, plusieurs catégories de personnes sont soumises à l'exposition quotidienne au bruit dans leurs vies quotidiennes :

- *Les jeunes*

L'impact sanitaire du bruit constitue un véritable et récent problème de santé publique chez les jeunes. En effet, on constate aujourd'hui l'apparition de phénomènes de déficience auditive irréversible en raison de l'écoute de musique amplifiée (discothèques, bars, concerts) et l'utilisation régulière de baladeurs de forte puissance sonore. Ce constat risque de s'amplifier fortement dans les années futures et il ne sera malheureusement pas rare de voir des jeunes adultes porter des prothèses auditives. Les principaux facteurs de risque sont les niveaux élevés et l'écoute prolongée.

- *Les citadins des grandes agglomérations*

Les résidents des grandes villes françaises et mondiales sont une population particulièrement exposée à des forts niveaux sonores du fait de la présence de multiples facteurs (circulation automobile, transports urbains, agitation urbaine, bruits de voisinage...). De plus, la sensibilité au bruit augmente avec la taille de l'agglomération. D'après une étude INSEE de 2002 « Mesurer la qualité de vie dans les grandes agglomérations » [1], 54 % des ménages des grandes villes de plus de 50 000 habitants se déclarent gênés par le bruit. Les citadins sont exposés à des niveaux sonores variables au cours d'une journée.

- *Les ménages les plus défavorisés*

De plus, le bruit touche davantage les populations les plus défavorisées car ces personnes cumulent souvent, sans possibilités d'y échapper, le fait d'habiter à côté

d'infrastructures bruyantes et à l'intérieur de logements de mauvaise qualité sonore (zones urbaines sensibles, quartiers défavorisés...).

### **1.3.2 Population professionnelle**

En 1997, l'enquête SUMER indiquait que plus de trois millions de personnes étaient encore exposées à des nuisances sonores, supérieures à 85 dB(A), pouvant entraîner des surdités irréversibles. [9]

Dans le milieu professionnel, certaines catégories de travailleurs sont des populations cibles au bruit (d'après le conseil technique national du bruit) [10], [11] :

- Les ouvriers du bâtiment (chantiers de construction...);
- Les ouvriers de la métallurgie ;
- Les travailleurs à la chaîne, le milieu industriel ;
- Les techniciens de maintenance.....

Il convient d'attacher un grand intérêt en matière de lutte contre le bruit pour cette population car ils sont exposés à des niveaux élevés d'intensité sonore pendant une longue durée (en général 8 heures). De plus, une fois leurs journées de travail terminées, ils sont exposés au bruit de la vie quotidienne.

Les fortes expositions entre les deux types de population (milieu professionnel, population extraprofessionnelle) sont différentes, elles se caractérisent de façon plus ou moins irrégulière pour la population générale alors qu'elles sont continues pour les travailleurs.

## **1.4 Effets du bruit sur la santé**

Le bruit peut engendrer des effets néfastes sur la santé et être la cause de nombreux dommages.

### **1.4.1 Altération de l'ouïe**

#### **A) La fatigue et la perte auditive**

La fatigue auditive correspond à un déficit temporaire d'audition qui se manifeste par une diminution de la sensibilité auditive pendant un temps limité. Les basses fréquences sont beaucoup mieux tolérées en terme de fatigue auditive que les fréquences moyennes ou élevées : l'oreille est plus fragile aux fréquences pour lesquelles sa sensibilité est la meilleure, c'est-à-dire autour de la fréquence 2 kHz. En cas de surexposition au bruit, les conséquences peuvent être irréversibles. Dans ce cas, le seuil d'audibilité de la personne se trouve modifié : on parle de perte auditive.

En fonction de la durée d'exposition, les intensités de stimulations sonores très élevées (supérieures à 90 dBA) vont endommager les structures de l'organe de Corti et causer des pertes auditives temporaires ou permanentes, suivant que les dommages vont ou non se réparer. Au niveau des structures neurosensorielles (cellules ciliées et neurones ganglionnaires), la cible du traumatisme acoustique est double : les CCE d'une part et les terminaisons du nerf auditif au contact des CCI d'autre part.

a) *Le traumatisme des nerfs auditifs ou excitotoxicité*

La CCI sur-stimulée libère trop de glutamate. Il peut en résulter une phase aiguë ou une phase retardée. Dans le cas aigu, l'excès de bruit, donc de glutamate libéré, provoque un gonflement et un éclatement du bouton postsynaptique. Cette phase peut être suivie d'une repousse de la fibre et d'une réparation synaptique, donc d'une récupération fonctionnelle, généralement en deux ou trois jours. En cas de traumatisme sévère ou répétitif (phase retardée), une mort neuronale, due notamment à l'entrée massive de calcium, peut s'ensuivre (cf. figure 14). Dans ce cas l'atteinte neuronale s'ajoute à celle des CCE pour expliquer les pertes définitives.

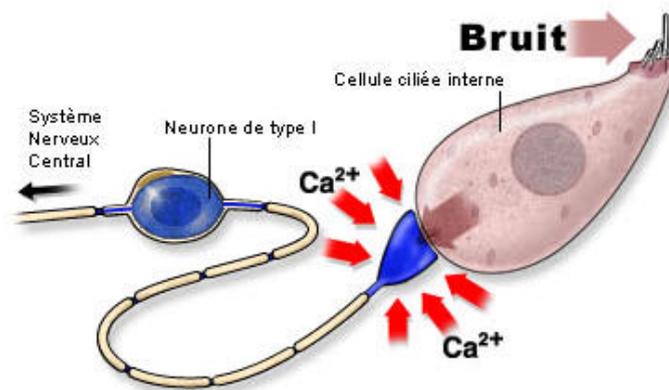


Figure 14 : Atteinte traumatique des neurones auditifs

b) *Le traumatisme acoustique et les CCE*

Suivant le niveau de bruit, son caractère impulsif et la durée d'exposition, les dommages causés aux CCE peuvent être :

- légers et essentiellement limités aux cils : désorganisation et rupture des liens, mais aussi : cassures, fusions et disparitions. Dans ce dernier cas, la transduction est altérée, mais la réparation est possible en une semaine environ;
- graves et définitifs si le métabolisme de la cellule est sévèrement atteint; dans ce cas la CCE va disparaître.

Les cellules de soutien des CCE (Deiters, Hensen) peuvent aussi être affectées et contribuer aux pertes auditives.

c) *Bruits impulsifs de très forte intensité*

Les bruits d'armes, les pétards de foire peuvent atteindre des intensités de 150 dB. A ces niveaux, s'ajoutent aux dommages des CCE et des neurones, de véritables destructions mécaniques de la membrane basilaire : le canal cochléaire perd son étanchéité (mélange de l'endolymphe et de la périlymphe) et la fonction cochléaire peut être totalement abolie.

B) La presbyacousie

Parmi les modalités sensorielles, l'audition est une de celles qui vieillit le plus mal. Du fait de leurs petits nombres, cellules ciliées et neurones de la cochlée sont appelés à disparaître peu à peu, entraînant une diminution progressive et irrévocable de l'audition avec l'âge : c'est la presbyacousie. Ce phénomène est accéléré par les agents ototoxiques et les traumatismes survenus au cours de la vie.

C) Les acouphènes

Les acouphènes peuvent se définir comme un bourdonnement ou un sifflement aigu dans les oreilles, sans aucune stimulation acoustique externe. Ce phénomène se manifeste lors d'exposition à de forts niveaux de décibels. Il a tendance à s'atténuer au cours du temps, mais peut devenir chronique si l'exposition est répétée régulièrement.

Les acouphènes peuvent être la conséquence d'une mauvaise circulation sanguine dans les structures de l'oreille, mais ils sont généralement liés à l'altération des CCE ou des neurones ganglionnaires. Deux pathologies cochléaires pourraient être à l'origine des acouphènes : le dysfonctionnement de la synapse entre la CCI et le nerf auditif et le dérèglement des mécanismes actifs au niveau des CCE.

Des résultats expérimentaux de plus en plus pertinents viennent étayer la première hypothèse qui assimile l'acouphène à une réaction « épileptique » de la fibre auditive. A l'origine, on peut imaginer un dérèglement de la synapse glutamatergique entre la CCI et le nerf auditif, notamment en condition de choc excitotoxique : la surexpression des récepteurs au niveau du neurone auditif se traduit par une augmentation de l'activité spontanée de certaines fibres, qui va être interprétée au niveau central comme un son continu ou rythmé. Le bruit excessif détruit la synapse entre la CCI et le nerf auditif. La terminaison endommagée du nerf auditif (qui va ou non reconnecter la CCI) est le siège de décharges spontanées qui s'objectivent dans le cerveau comme des acouphènes.

Une variante de cette hypothèse synaptique fait intervenir le « gaba » : ce neurotransmetteur inhibiteur des synapses glutamatergiques centrales pourrait ne plus jouer son rôle modérateur lors d'un dérèglement des synapses glutamatergiques centrales.

Certains auteurs impliquent les CCE dans le déclenchement des acouphènes. En effet, des oscillations spontanées des CCE, produisant des mécanismes actifs sans stimulation sonore préalable, pourraient être suivies d'effets physiologiques : activation des CCI et des fibres auditives. Le message qui partirait vers le système nerveux serait aussi « vrai » que nature, et le sujet entendrait un sifflement calé en fréquences au niveau de la lésion des CCE.

#### **1.4.2 Trouble du sommeil**

La perturbation du sommeil est une conséquence importante du bruit dans l'environnement. Ce phénomène est souvent ressenti comme étant la plainte majeure des personnes exposées au bruit car elle affecte leur sentiment de bien-être. Sachant que le sommeil occupe en moyenne un tiers de la vie d'un homme, il paraît nécessaire d'accorder une attention particulière aux troubles du sommeil.

Pendant le sommeil, le bruit est susceptible de causer de nombreux effets primaires tels que la difficulté de l'endormissement, les réveils et changements de phases de sommeil, l'augmentation de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle, des mouvements accrus du corps, la diminution du temps de sommeil. Pour l'être humain, le sommeil est vital pour sa survie, ainsi une forte réduction du temps de repos entraîne des troubles secondaires plus ou moins marqués tels que la réduction du niveau de vigilance, un sentiment de dépression et des performances réduites.

N.B : pour un sommeil de bonne qualité, le niveau sonore équivalent ne devrait pas excéder 30 dB(A) pour le bruit de fond continu, et des niveaux de bruit excédant 45 dB(A) devraient être évités (recommandations de l'OMS) [12].

#### **1.4.3 Fonctions physiologiques**

Une exposition à un fort niveau sonore pendant une longue période est susceptible de provoquer de nombreux dommages dans l'organisme. Ceci est notamment le cas pour les travailleurs, les personnes vivant à côté des aéroports ou de rues bruyantes. Ainsi, le bruit entraîne des impacts au niveau du système cardio-vasculaire (accélération de la fréquence cardiaque, élévation de la pression artérielle), du système respiratoire (accélération du rythme respiratoire), du système endocrinien (modification de la sécrétion d'hormones) et enfin du système immunitaire (réduction des défenses

immunitaires). Tous ces effets sont la conséquence d'une augmentation du stress chez la personne exposée régulièrement à du bruit, même à des niveaux moyens.

#### 1.4.4 Effets sociaux et comportementaux

- *Gêne*

Selon la définition de l'OMS, la gêne est «une sensation de désagrément, de déplaisir provoquée par un facteur de l'environnement (ex : le bruit) dont l'individu ou le groupe connaît ou imagine le pouvoir d'affecter sa santé » (OMS, 1980) [1]. Ce sentiment de gêne est difficilement quantifiable car il est propre à chacun. Aussi, il est très difficile d'établir une relation dose – réponse, car il ne s'agit pas d'effets directs sur la santé. En général, la gêne engendrée par le bruit peut être mesurée au moyen de questionnaires et d'études réalisées auprès de la population. Ce sentiment d'inconfort dépend de plusieurs facteurs (facteurs sociodémographiques : âge, sexe, niveau de formation, ... ; satisfaction par rapport au cadre de vie ; représentation de la source ; bruits choisis ou subis ; investissement affectif ; conflit de générations...), ainsi un individu X n'aura pas la même perception de gêne qu'un individu Y.

- *Difficulté de concentration, baisse du niveau de performance*

D'après le résumé d'orientation des directives de l'OMS [12] relatives au bruit dans l'environnement, il a été montré, pour les travailleurs et les enfants, que le bruit peut compromettre l'exécution des tâches cognitives comme la lecture, l'attention, la résolution de problèmes et la mémorisation.

- *Troubles du comportement, agressivité*

Il semblerait malheureusement que le bruit influe négativement sur les comportements humains. Ainsi, le bruit serait à l'origine d'une agressivité et d'une irritabilité accrue des personnes (augmentation du stress). Le bruit semble en effet aggraver les problèmes psychologiques préexistants (rapport AFSSE sur les impacts sanitaires du bruit, 2004).

## 2 LES SUBSTANCES CHIMIQUES OTOTOXIQUES

### 2.1 Définition

Le terme d'ototoxicité désigne les perturbations, transitoires ou définitives, de la fonction auditive, vestibulaire ou des deux à la fois, induites par des substances chimiques. En dépit de multiples travaux de recherche consacrés à ce sujet depuis plusieurs décennies, les mécanismes d'action des substances incriminées sont loin d'être entièrement élucidés. Elles agissent toutes au niveau de l'oreille interne, au niveau de l'organe des sens (cochlée ou vestibule). Aucune atteinte au niveau de l'oreille moyenne ou externe n'a été signalée. [d]

Différents symptômes peuvent apparaître suite à une prise de produits ototoxiques :

- Des acouphènes : manifestés par des sifflements et des bourdonnements d'oreilles persistants. Ces bruits sont d'autant plus angoissants qu'ils ne proviennent pas d'une source sonore extérieure ;
- Une hypoacousie : correspondant à une diminution de la perception des sons ;
- Des vertiges : troubles de l'équilibre (sensation de rotation accompagnée de nausées, voire de vomissements ou, plus souvent, simple sensation ébrieuse aggravée par l'obscurité). [13]

Actuellement, plus d'une centaine de produits ototoxiques sont répertoriés avec des origines variables (cf annexe 1). Deux grandes origines pour ces substances peuvent être retenues :

- On a d'un côté les agents ototoxiques d'origine professionnelle : comme les solvants aromatiques ou chlorés par exemple ;
- De l'autre côté, ceux qui sont d'origine extraprofessionnelle. Pour ces derniers, deux circonstances d'ototoxicité sont généralement rencontrées :
  - o Soit par un traitement administré par voie générale (prise de comprimés par voie orale, ou bien injection par voie intramusculaire ou par perfusion) ;
  - o Soit par un traitement sous forme locale, par administration de gouttes auriculaires.

Les substances ototoxiques les plus fréquemment rencontrées sont les suivantes :

### 2.1.1 Les médicaments [13], [14], [d]

Ils sont prescrits pour lutter contre certaines pathologies, allant du traitement de migraines jusqu'à celui de cancers... Mais les médicaments ont certaines fois pour effet secondaire d'être ototoxiques. Ils seront favorisés par une posologie trop élevée, une longue durée de traitement, une insuffisance rénale préexistante (entraînant la mauvaise élimination du composé et donc sa persistance dans l'organisme), ou bien encore, par l'association avec d'autres produits ototoxiques. Les posologies indiquées entre parenthèses dans le rapport sont des posologies moyennes.

#### A) Les antibiotiques

##### a) *Les aminoglycosides :*

Il s'agit notamment de la streptomycine, néomycine, gentamicine, kanamycine, amikacine, sisomycine, netilmycine, dihydrostreptomycine, utilisés pour traiter les infections produites par des bactéries gram négatifs. Voici des exemples de posologie concernant deux antibiotiques de la famille des aminoglycosides dont les effets ototoxiques sont bien connus aujourd'hui :

- La gentamicine : administrée à 3mg/kg/j, à raison de 2 à 3 injections intramusculaires quotidiennes ;
- La streptomycine : la posologie varie entre 0,5 à 1,5 g/L chez un sujet avec fonctionnement rénal normal. Chez un insuffisant rénal, il faut adapter la posologie tout en surveillant régulièrement les fonctions rénale, cochléaire et vestibulaire.

Ils sont tous potentiellement ototoxiques, que ce soit après administration intraveineuse ou intramusculaire, par voie orale, locale ou par aérosols. La surdité qui est générée est généralement bilatérale, symétrique et définitive.

##### b) *Les macrolides*

L'érythromycine est un antibiotique qui n'a pas été encore vu comme ototoxique lorsqu'il est pris par voie orale (en moyenne 1 g/j), par contre il l'est lors d'administration par voie intraveineuse à forte dose (2 à 4 g/j, voire plus). Les effets observés, habituellement réversibles, sont une perte d'audition bilatérale, dose-dépendante, avec association d'acouphènes.

#### B) Les salicylés et autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Citons l'acide acétylsalicylique (plus communément appelé aspirine(1 à 3 g/j), le diclofenac (enfants : 2 à 3 mg/kg/j ; adultes : 150 mg/j maximum), l'ibuprofène (20 à 30 mg/kg/j), l'indométhacine, le ketoprofène, le naproxène, le piroxicam (20 mg/j) ou encore

le phénylbutazone. Ces médicaments sont ototoxiques lorsqu'ils sont administrés à de fortes doses et lors d'un traitement au long court. Il s'agit principalement d'acouphènes et de pertes auditives variant de 10 à 40 dB. Les effets sont réversibles après arrêt du traitement.

C) Les diurétiques

Les diurétiques tels que le furosémide (20 à 40 mg/j), l'acide éthacrinique ou encore le bumétanide (1 à 3 mg/j) ont une ototoxicité dose-dépendante accompagnée d'acouphènes, habituellement réversibles à l'arrêt du traitement, mais des pertes auditives irréversibles furent également décrites. Ce sont les insuffisants rénaux qui sont en priorité affectés, car si pour une personne saine, la demi-vie du furosémide est d'environ 30 minutes, pour une personne en insuffisance rénale, la demi-vie peut atteindre 10 à 20 heures.

D) Les médicaments anticancéreux (chimiothérapie)

Parmi eux, la cisplatine (50 à 100 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle, la vincristine (adulte : 1.4 mg/m<sup>2</sup> ; enfant : 1 à 2 mg/m<sup>2</sup>), la vinblastine (adulte : 4 à 7 mg/m<sup>2</sup> ; enfant : 2.5 mg/m<sup>2</sup>), la carboplatine (400 mg/m<sup>2</sup>/mois), le bléomycone (10 à 20 mg/m<sup>2</sup> et jusqu'à dose cumulative de 300 mg/m<sup>2</sup>) sont utilisés dans le cas de traitements du cancer. La cisplatine est le produit le plus ototoxique, entraînant une surdité irréversible, accompagnée d'acouphènes transitoires ou permanents. Concernant les autres médicaments anticancéreux, des cas isolés d'acouphènes et de baisse d'audition ont été rapportés.

E) Les antipaludéens

La quinine et la chloroquine (traitement curatif : 5 mg/kg/j ; traitement préventif : 100 mg/j chez l'adulte quel que soit le poids) peuvent entraîner des effets réversibles si elles sont utilisées à faibles doses (acouphènes, vertiges et/ ou perte auditive). Cependant, une surdité définitive peut apparaître lors d'administrations à fortes doses. Concernant les autres anti-paludéens, des acouphènes peuvent être causés par l'hydroxychloroquine (adulte : 200 à 400 mg/j ; enfant (> 6 ans) : 10 à 20 mg/kg/j) et la primaquine. En plus de ces effets, la quinidine (8 mg/kg) peut entraîner une perte auditive et des vertiges. Enfin, la pyriméthamine peut provoquer une perte auditive.

### **2.1.2 Les solvants**

Le toluène est un bon exemple, on le rencontre fréquemment dans les industries, car il entre dans la composition des peintures, vernis, encres d'imprimerie, de colle et agents dégraissants, sert de matière première pour la fabrication de nombreux produits

chimiques tels que le benzène, phénol, colorants, explosifs, produits pharmaceutiques... On retrouve le styrène (dans la fabrication de matières plastiques et de résines renforcées à la fibre de verre), mais aussi le xylène ou encore l'éthylbenzène. Ces solvants sont très volatiles et présentent donc une grande toxicité pour les personnes qui les inhalent.

### **2.1.3 Les gouttes auriculaires**

Ce mode d'exposition est plus anecdotique que l'ingestion ou l'inhalation vus précédemment, mais il ne faut pas l'exclure pour autant. Cependant, il ne sera développé que partiellement dans le présent rapport.

On regroupe dans cette catégorie les traitements locaux par gouttes auriculaires pour traiter des otites ou diverses douleurs d'oreille, qui peuvent contenir des substances ototoxiques (gentamicine, neomycine, etc ...) pouvant affecter l'oreille lorsque le tympan est perforé, mais également les anesthésiques locaux-régionaux (lidocaïne et bupivacaïne) pouvant provoquer acouphènes et vertiges.

## **2.2 Réglementation et valeurs guides [15]**

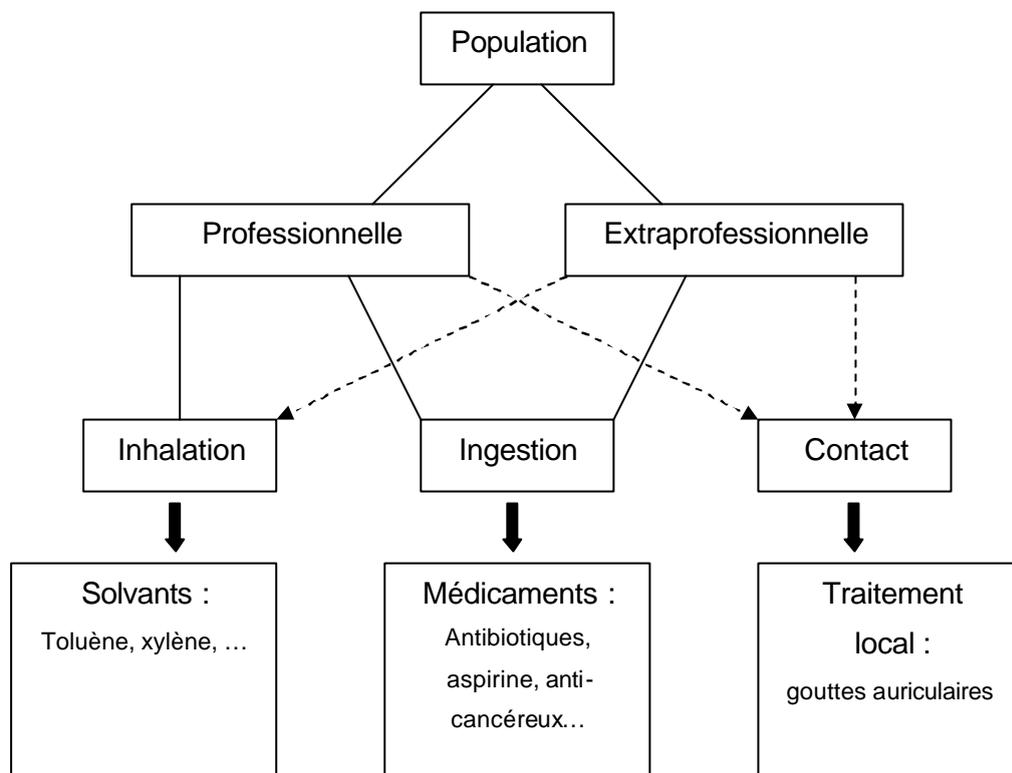
La réglementation existe principalement dans l'industrie pour l'utilisation des solvants. Deux types de valeurs ont été retenus :

- Des Valeurs Limites d'Exposition à court terme (VLE), dont le respect permet d'éviter le risque d'effets toxiques immédiats ou à court terme. La VLE est une valeur plafond mesurée sur une durée maximale de 15 minutes, en fonction de la nature du risque, des conditions de travail et des possibilités techniques de mesurage.
- Des Valeurs limites de Moyenne d'Exposition (VME) destinées à protéger les travailleurs des effets à long terme, sont mesurées ou estimées sur la durée d'un poste de travail de 8 heures. La VME peut être dépassée sur de courtes périodes, sous réserve de ne pas dépasser la VLE, lorsqu'elle existe.

Les VLE et VME des solvants ayant des propriétés ototoxiques sont regroupées dans l'annexe 2.

## 2.3 Population exposée

La population exposée aux substances ototoxiques est schématisée à la figure n°15 :



— : voie d'exposition majoritaire

- - - -> : voie d'exposition pouvant exister, mais qui reste minoritaire

**Figure 15 : Exposition des populations aux substances ototoxiques**

Comme pour l'exposition au bruit, un intérêt sera porté pour la population extraprofessionnelle et le monde professionnel.

### 2.3.1 Population extraprofessionnelle

Les deux principales substances ototoxiques auxquelles est exposée la population extraprofessionnelle sont *les antibiotiques et l'aspirine*. En effet, toute la population consomme très régulièrement ces deux agents.

L'exposition aux antibiotiques touche la quasi-totalité de la population. En France, la consommation d'antibiotiques en ville est particulièrement importante voire même trop importante. Une campagne d'information nationale a été lancée pour le grand public avec le slogan « les antibiotiques ce n'est pas automatique » afin de diminuer cette consommation. Une surconsommation provoque des effets sérieux tels que des problèmes de résistance bactérienne et de réapparition de germes que l'on pensait disparus (par exemple : le pneumocoque). Mais, il semblerait qu'on assiste maintenant à

une prise de conscience des médecins et des patients car depuis 2002 une baisse de la consommation s'est fait ressentir. En effet, dans le cadre du partenariat conclu entre l'Institut Pasteur et l'Assurance Maladie, l'évaluation annuelle du programme antibiotique permet d'estimer la baisse de consommation d'antibiotiques à 16% depuis 2002, à épidémie constante (hiver 2003/2004 : 33 millions de prescriptions d'antibiotiques). Il apparaît possible d'atteindre d'ici à 2008 une baisse de 25% qui permettrait de commencer à agir efficacement sur le phénomène de résistance bactérienne.

L'aspirine est également fréquemment utilisée par bon nombre de personnes pour soigner les maux de têtes, douleurs dentaires, fièvres, maux de ventre...La consommation de ce médicament est très importante. La posologie maximale pour l'aspirine chez un adulte est de 2 g par dose sans dépasser 6 g par jour en 3 à 4 prises.

Pour cette population, la voie d'exposition principale est celle de l'ingestion, lors de la prise de médicaments pour soigner une maladie.

L'exposition par **voie cutanée**, il s'agit de toxicité locale par contact (par exemple, les traitements par gouttes auriculaires), reste somme toute très minoritaire par rapport à l'ingestion. En effet, un traitement local pour une affection au niveau des oreilles est nettement moins fréquent que pour les autres pathologies (migraine, grippe...) qui nécessitent un traitement souvent plus long, et dont le principal mode de traitement est la prise orale de médicaments. Quant à la voie par inhalation, l'exposition est faible, car il s'agirait de personnes utilisant des produits à base de solvants ayant des effets ototoxiques lors de travaux à but personnels (utilisation de peintures, etc....).

### 2.3.2 Population professionnelle

La substance ototoxique cible pour les travailleurs est le solvant. Le toluène et le styrène comptent parmi les produits chimiques les plus utilisés dans l'industrie.

Les personnes travaillant dans les entreprises utilisant du solvant sont fortement exposées car elles sont susceptibles d'inhaler le solvant durant toute leur journée de travail, c'est-à-dire durant environ 8 heures.

Pour cette population, deux voies majeures d'exposition sont à considérer :

- **L'inhalation** : cette voie est majoritaire dans les industries qui utilisent des solvants dans les process de fabrication (toluène, styrène, ...). Plus de 520 000 personnes travaillent dans des industries produisant et/ou utilisant des résines

polyester, et au moins 30 000 professionnels sont directement exposés au styrène. Très souvent, les solvants ont la propriété d'être volatils, et comme ils sont très largement répandus dans ce genre d'activités, le risque d'inhalation est donc extrêmement important. [16]

- **L'ingestion** : il arrive qu'un salarié soit sous traitement médical (antibiotique, aspirine, ...) et que les médicaments qu'il prend ont des effets secondaires ototoxiques. Généralement, ces traitements sont pris par voie orale, mais il arrive que dans certains cas, ils soient sous forme intraveineuse (chimiothérapie notamment).

La voie d'exposition **cutanée** est minoritaire par rapport aux deux précédentes. Le solvant est essentiellement utilisé pour le lavage des mains par les travailleurs.

## 2.4 Mode d'action et effets sur la santé [13], [16]

Les modes d'actions des principales substances ototoxiques sont schématisés sur la figure n°16, et seront ensuite détaillés dans les parties qui suivent.

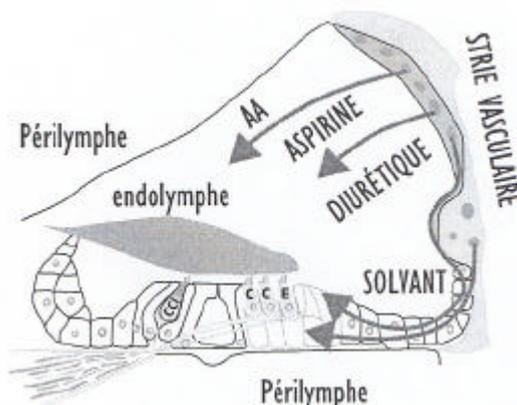


Figure 16 : Mode d'action des substances ototoxiques au niveau de l'oreille

### 2.4.1 Antibiotiques aminoglycosidiques (AA)

Les AA agissent au niveau des cellules sensorielles, c'est à dire la cochlée (organe de Corti, principalement au niveau des CCE), ou les organes vestibulaires. Le mécanisme d'action des AA sera détaillé pour l'organe cochléaire, car c'est à ce niveau que se feront les pertes d'audition.

Malgré leur petite taille (poids moléculaire de 400 à 600), les AA traversent mal les membranes biologiques par simple diffusion. La pénétration intracellulaire de ces molécules se fait donc essentiellement par des mécanismes de transport actif, tels que l'endocytose par exemple. Les AA vont pénétrer dans la cochlée en traversant la barrière

hémato-labyrinthique au niveau de la strie vasculaire, comme le montre la figure 16, pouvant alors contaminer l'endolymphe et la périlymphe. Une fois dans l'endolymphe, les CCE sont principalement touchées : d'abord les cellules du premier rang, puis celles du deuxième rang et enfin, lors de lésions plus massives, celles du troisième rang (à noter que les cellules ciliées internes et les cellules de soutien ne sont endommagées que si l'intoxication est sévère).

Les lésions cochléaires touchent au départ principalement la base de la cochlée, ce qui correspond aux fréquences élevées, entre 8 et 12 kHz. Si la durée du traitement augmente, ces lésions remontent dans la cochlée jusqu'à l'apex, c'est-à-dire dans la zone de perception des basses fréquences.

D'après plusieurs études, les AA seraient responsables de l'inhibition réversible de la transduction mécano-électrique, par l'obstruction de la bouche du canal de transduction (située au sommet de chaque stéréocil) lorsque celle-ci est dans sa phase ouverte, interdisant donc le passage des ions  $K^+$ ,  $Na^+$  ou encore  $Ca^{2+}$ .

Il est important de noter que l'élimination cellulaire des AA est un phénomène extrêmement lent (la gentamicine a été retrouvée dans les CCE de la cochlée d'un cobaye jusqu'à un an après la fin du traitement...).

#### **2.4.2 Diurétiques**

Comme le montre la figure n°16, les diurétiques pénètrent dans l'endolymphe via la strie vasculaire, mais à la différence des AA où l'organe de Corti est celui qui subit les lésions, les diurétiques vont quant à eux s'attaquer à la structure cochléaire (la strie vasculaire) qui a pour rôle la genèse des gradients ioniques et le maintien des différents équilibres entre l'endolymphe et la périlymphe. Des oedèmes cellulaires au niveau de la strie vasculaire sont observés (augmentation de volume de certaines cellules). Par conséquent, une perturbation des équilibres ioniques apparaît, une surdité temporaire peut donc s'installer.

#### **2.4.3 Salicylates**

L'acide salicylique pénètre dans l'endolymphe comme les AA, c'est-à-dire par la strie vasculaire. Celui-ci engendre alors plusieurs effets :

- modifications des équilibres ioniques ;
- modifications des déplacements de la membrane basilaire ;
- modifications de la perméabilité membranaire des CCE ;
- inhibition au niveau de la strie vasculaire de la synthèse de la prostaglandine.

L'acide salicylique, en perturbant les cellules qui sont le moteur de l'amplification cochléaire, engendre alors une vibration de l'organe de Corti qui va se transmettre jusqu'au tympan, entraînant ainsi des acouphènes couplés à une surdité temporaire. [9]

#### **2.4.4 Solvants**

Les solvants ont pour organe cible les CCE de l'organe de Corti. Ils ne s'attaquent pas aux cellules ciliées internes, mais empoisonnent les CCE par leur pôle basal, ce qui entraîne une fatigue et donc une diminution des performances dans le traitement des informations auditives par le nerf auditif.

#### **2.4.5 Toxicité locale par contact**

Des différences existent entre les résultats observés par l'expérimentation animale et ceux de l'observation clinique, ceci en raison notamment d'anatomies qui sont loin d'être identiques entre l'animal et l'homme.

Les mécanismes d'action ne sont pas, à l'heure actuelle, totalement élucidés. Un certain nombre de points qui seront développés ci-après, indique que les gouttes auriculaires ont des difficultés pour atteindre l'oreille interne :

- Avant de l'atteindre, les gouttes instillées dans le conduit auditif externe, doivent d'abord passer au niveau de l'oreille moyenne : si le tympan n'est pas perforé, les gouttes auront des difficultés à le franchir pour gagner l'oreille interne ;
- De plus, lors d'une otorrhée (écoulement de liquide), il existe un gradient de pression positif qui se déplace dans le sens inverse de celui que prennent les gouttes auriculaires ;
- La stagnation des sécrétions dans l'oreille moyenne constitue une barrière au passage des gouttes auriculaires.

### 3 LA CO-EXPOSITION BRUIT ET SUBSTANCES OTOTOXIQUES

#### 3.1 Retours d'expérience

Quelques études concernant des expérimentations animales vont être détaillées, viendra alors une analyse de celles-ci pour étudier leurs limites ou leurs faiblesses.

##### 3.1.1 Etudes sur animaux

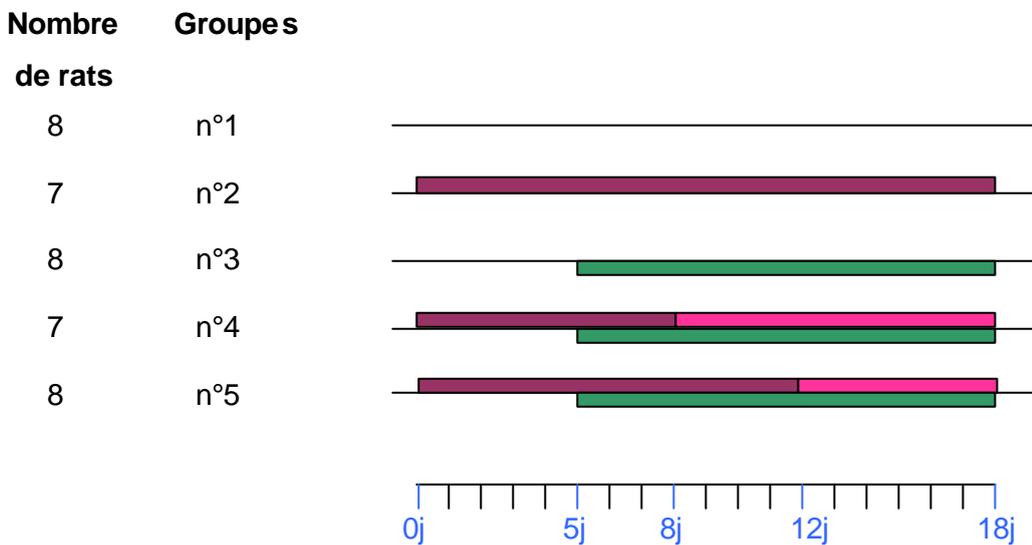
###### A) Effets synergiques entre bruit et substances ototoxiques observés lors d'expériences

###### a) *Etude de la co-exposition bruit et médicament (aspirine) [16]*

Il s'agit d'une étude, réalisée en 1989 par Shannon S. & al., sur les effets combinés du bruit et de fortes doses d'aspirine sur l'audition de rats.

#### Méthode

38 rats (Sprague-Dawley) ont été divisés en 5 groupes répartis de la manière suivante (cf. figure n°17):



■ : exposition à une dose d'aspirine de 200 mg/kg ;

■ : exposition à une dose d'aspirine de 125 mg/kg pour une femelle et de 150 mg/kg pour un mâle ;

■ : exposition au bruit (rats exposés quotidiennement pendant une durée de 16 heures à 100 dB).

Figure 17 : Schéma de principe de l'expérience sur la co-exposition bruit / aspirine

Après avoir été exposés soit au bruit seul, soit à l'aspirine seule, soit aux deux, des mesures d'audition ont été effectuées sur chacune des oreilles et ce pour tous les rats (avant l'exposition au bruit, 24 heures et trois semaines après la fin de l'exposition). Puis la cochlée a été enlevée pour pouvoir disséquer la membrane basilaire et comptabiliser le nombre de cellules ciliées, afin d'évaluer la perte de ces cellules lors de ces expositions.

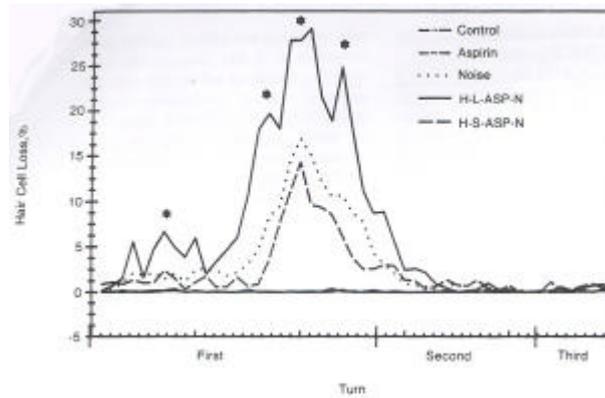
### **Résultats et discussion**

Selon les auteurs, il s'agit de la première expérience qui démontre les pertes de cellules ciliées causées par une exposition à l'association bruit-aspirine, supérieure à celle engendrée par une exposition seulement au bruit.

Les résultats de ces expériences mettent en évidence plusieurs choses :

En ce qui concerne la perte en cellules ciliées (figure n°18), les effets de la co-exposition à de l'aspirine (à fortes doses, de l'ordre de 200 mg/kg) associée au bruit se font visiblement ressentir.

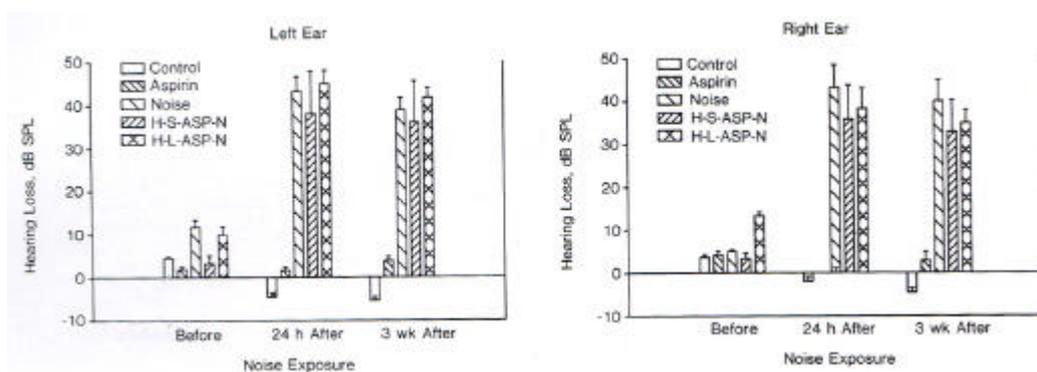
- Si pour les témoins et pour le groupe de rats exposés seulement à l'aspirine, la perte en cellules ciliées ne dépasse pas 2%, pour ceux exposés au bruit (seul ou avec l'aspirine, c'est-à-dire les groupes n°3, 4 et 5), des pertes très importantes ont été observées ;
- Les auteurs ont remarqué une différence significative entre les rats du groupe n°5 (exposés à l'aspirine pendant 12 jours à 200 mg/kg et au bruit) et ceux qui n'étaient exposés qu'au bruit (groupe n°3). Ces premiers ont vu leurs pertes en cellules ciliées 15 à 20% plus importantes que celles du groupe n°3 ;
- Bien que les groupes 4 et 5 aient subi une co-exposition bruit / aspirine, le groupe 4 a cependant perdu moins de cellules ciliées que le groupe 5. La différence entre ces deux groupes réside dans la durée d'exposition à l'aspirine (à 200 mg/kg) : 8 jours seulement pour le groupe n°4 contre 12 jours pour le groupe n°5. Les auteurs tentent d'expliquer cette différence de pertes par l'hypothèse suivante : une concentration critique en salicylates doit être présente dans les tissus cochléaires pour produire des dommages irréversibles au niveau des cellules ciliées. Des concentrations inférieures à ce seuil n'entraînent pas ces effets. Les 5 jours supplémentaires d'exposition à l'aspirine à 200 mg/kg ont permis de franchir ce seuil, entraînant ainsi une nette augmentation de pertes en cellules ciliées.



**Légende :** « control » correspond au groupe n°1, « Aspirin » correspond au groupe n°2, « Noise » correspond au groupe n°3, « H-L-ASP-N » correspond au groupe n°4, H-L-ASP-N » correspond au groupe n°5.

**Figure 18 : Pourcentage de pertes en cellules ciliées au niveau de la cochlée selon les groupes expérimentaux**

Concernant la perte d'audition (figure n°19): il n'y a quasiment pas de pertes d'audition chez les rats témoins et ceux exposés seulement à l'aspirine. Par contre, elles deviennent importantes pour les trois autres groupes exposés au bruit (groupes n° 3, 4 et 5). Ces pertes sont de l'ordre de 35 à 45 dB et sont toujours présentes trois semaines après la fin de l'exposition au bruit. A noter qu'il n'y a pas de différences significatives entre les pertes auditives du groupe n°3 (exposé qu'au bruit) et les groupes n°4 et 5 (exposés à la fois au bruit et à l'aspirine). Les effets de la co-exposition ne sont donc guère visibles en ce qui concerne les pertes d'audition.



**Figure 19 : Pertes d'audition mesurées chez les rats avant, 24 heures et 3 semaines après l'exposition au bruit**

Il est à remarquer que les pertes en cellules ciliées sont bien plus importantes pour le groupe n°5 que pour n'importe quel autre groupe. Les auteurs avancent comme explication la plus plausible que le nombre de cellules ciliées supplémentaires perdues

par les rats du groupe n°5 n'est pas suffisamment élevé pour pouvoir être détecté lors de des mesures d'audition.

Les auteurs émettent une hypothèse pour tenter d'expliquer le phénomène de potentialisation des effets du bruit par l'aspirine :

Les déséquilibres ioniques observés, avec les pertes d'audition induites par le bruit, pourraient être amplifiés, voire accélérés à cause de la présence d'aspirine, qui inhibe la synthèse de prostaglandine, alors que cette dernière possède des propriétés de vasodilatation. Or, il est à noter également que le bruit, tout comme l'aspirine, ont tendance à retenir les ions sodium et à créer des lacunes en ions potassium. Les effets combinés du bruit et de l'aspirine pourraient donc engendrer des troubles sur la concentration en ions dans l'oreille.

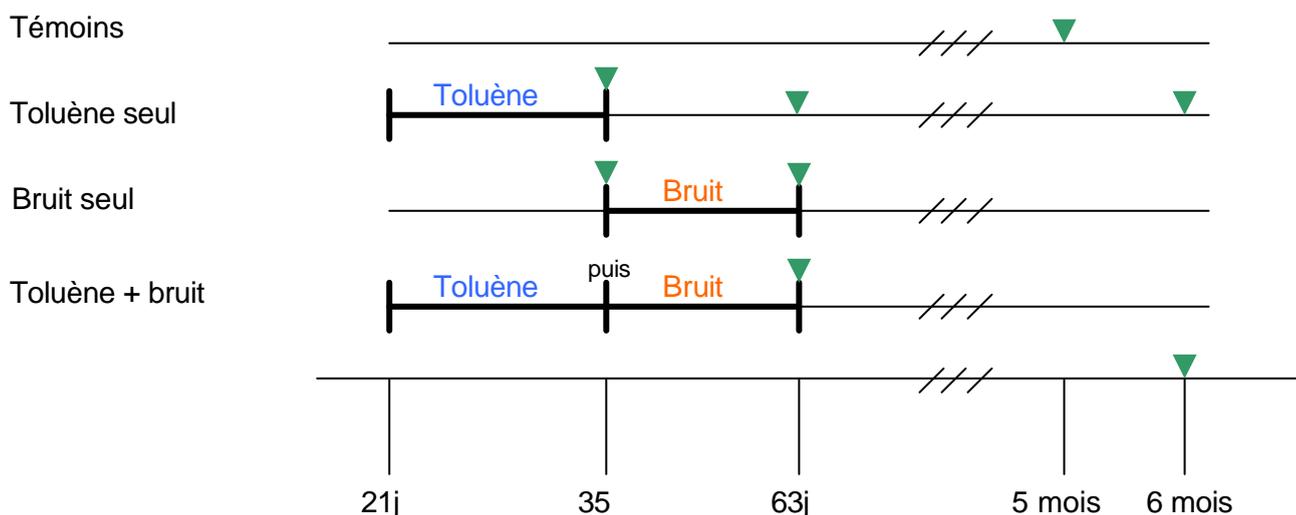
Remarque : lors de cette expérience, il est à noter que 6 des 15 rats appartenant aux groupes n°4 et 5 sont morts durant l'expérience.

Cette étude porte sur des administrations de très fortes doses d'aspirine (200 mg/kg).

b) *Etude de la co-exposition bruit et solvant (toluène)* [17]

Une étude réalisée en 1988 de Johnson A-C. & al. sur 25 rats mâles de race Sprague-Dawley a été réalisée suivant le principe suivant (figure n°20):

**Groupes :**



**Figure 20 : Schéma de principe de l'expérience sur la co-exposition bruit / toluène**

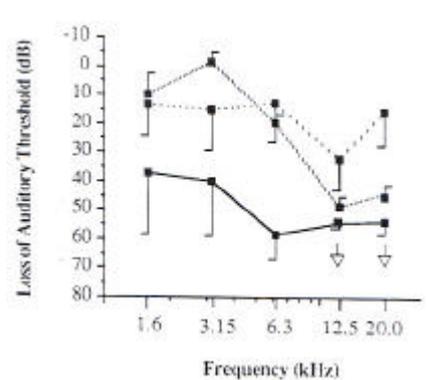
Légende du schéma :

- **Bruit** : Les rats étaient exposés au bruit pendant 10 heures par jour, 7 jours sur 7, et ce durant 4 semaines. Balayage de la zone de 3 à 30 kHz, avec une intensité maximum de 100 dB (Leq) appliquée entre 5 et 15 kHz ;

- **Toluène** : Le solvant était vaporisé à 1 000 ppm c'est à dire 10 fois la VLE pour l'homme), 16 heures par jour, 5 jours sur 7 et durant 2 semaines ;
- ▼ : mesure audiométrique aux fréquences suivantes : 1,6 / 3,15 / 6,3 / 12,5 et 20 kHz.

Que ce soit pour l'exposition au toluène seul, au bruit seul ou une co-exposition bruit / toluène, des pertes d'audition ont été observées, et ce, surtout pour les hautes fréquences (6,3 kHz et principalement 12,5 kHz).

Il est à remarquer que l'association bruit et toluène a entraîné des pertes d'audition plus importantes que lors d'une exposition au bruit seul et au toluène seul comme le montre la figure n°21. (par exemple, à 6,3 kHz, on observe une perte de 13 dB pour des rats exposés seulement au toluène, 18 dB pour ceux exposés seulement au bruit, contre 68 dB pour la co-exposition bruit / toluène). Bien qu'une légère amélioration de l'audition ait été observée six mois après la fin de l'exposition bruit / toluène, des pertes irréversibles sont à signaler.



**Figure 21 : Pertes d'audition après exposition au bruit seul, au toluène seul, ou à une co-exposition bruit/toluène**

Légende : La courbe en trait gras correspond à la co-exposition au bruit et au toluène, celle en pointillé soutenu au bruit, et celle en pointillé léger au toluène.

A-C. Johnson & al., ont conscience que les effets observés ici (potentialisation des effets du toluène à cause du bruit) auraient pu être différents avec d'autres protocoles d'exposition, c'est-à-dire par exemple chronologiquement, une exposition au bruit précédant celle au toluène.

Selon les auteurs, l'exposition au solvant pourrait affecter les membranes des stéréocils de la cochlée, ce qui les rendrait plus vulnérables à l'effet du bruit.

B) Expériences ne mettant pas en relation les effets synergiques bruit / substances ototoxiques

Il est à noter que les effets de synergie du bruit et des substances ototoxiques sur l'audition font l'objet de controverses. En effet, certaines études ont étudié cette co-exposition et n'ont pas vu de potentialisation des effets du bruit par les substances ototoxiques. Les deux paragraphes qui suivent présentent deux expériences pour lesquelles la synergie n'a pas été observée.

a) *Etude de la co-exposition bruit – salicylate de sodium* [18]

Une étude a été réalisée en 1978 par Woodford et al., pour étudier les effets sur l'audition lors d'expositions à du bruit et des salicylates de sodium. Pour cela, 39 chinchillas ont été utilisés. Trois groupes d'exposition étaient faits, comprenant chacun 5 animaux. Chacun des groupes a reçu une seule dose de 400 mg/kg de salicylate de sodium, puis ont été exposés différemment au bruit :

- exposition au bruit à 95 dB SPL entre 2 et 4 kHz pendant une heure (ce qui correspond à une courte exposition) ;
- exposition au bruit à 80 dB SPL pendant 96 heures (temps d'exposition plus long que pour le précédent groupe) ;
- exposition à des pics de bruit par impulsion à 158 dB SPL (une impulsion par minute).

Les 24 chinchillas restant appartenaient à différents groupes de contrôles : groupes exposés seulement au bruit ou au salicylate de sodium.

Les seuils d'audition ont été estimés avant, pendant et après les expositions. Et trente jours après la fin des expériences, des cochlées ont été étudiées pour examiner la pertes en cellules ciliées. Les auteurs ont montré que la diminution du seuil de perception de l'audition et les dommages en cellules ciliées ne sont pas plus importantes que lors d'une exposition à un seul agent (bruit ou salicylate de sodium).

b) *Etude de la co-exposition bruit – aspirine* [19]

La synergie potentielle entre le bruit et l'aspirine pouvant causer des dommages cochléaires a été examinée en 1986 par Lambert et al. .

Six poussins ont été exposés à de l'aspirine pendant 5 jours (jusqu'à ce que la teneur moyenne d'aspirine dans le sang avant l'exposition au bruit soit d'environ de 24 mg/dL, soit 1,74 mmol/L) et cinq autres n'en ont pas reçus. Ils ont ensuite été placés dans

des chambres où ils ont été exposés au bruit : 1 500 Hz à 115 dB SPL pendant 8 heures. Dix jours plus tard, ils ont été tués et l'os temporal leur a été retiré. Ils ont ensuite effectué un comptage des cellules ciliées par intervalles de 100 µm au niveau de la cochlée pour évaluer la perte. Les résultats n'ont pas montré de différences dans les pertes de cellules ciliées entre les animaux exposés à l'aspirine et au bruit, et ceux seulement exposés au bruit.

Il est à remarquer que le bruit a engendré une lésion cochléaire à une distance d'environ 30% de la distance de la base à l'apex. L'addition de l'aspirine lors de l'exposition n'a pas augmenté significativement l'étendue de la lésion, ni même sa localisation.

### C) Analyse critique de ces études

#### a) *Avantages de ces études*

L'expérimentation animale permet de réaliser des études qui ne seraient pas envisageables pour l'homme pour des raisons d'éthique (expositions dangereuses au bruit pouvant entraîner des lésions irréversibles pour plus tard, expositions à de très fortes doses d'agents ototoxiques sans raison médicales le nécessitant, ou encore dissection d'organes comme la cochlée par exemple).

#### b) *Critiques et limites de ses études*

Cependant, un certain nombre d'inconvénients ou de critiques doit être fait en ce qui concerne le contenu de ces expériences.

Le passage de ces résultats de l'animal à l'homme est assez délicat, en raison des facteurs d'incertitude qui pèsent lors de ces extrapolations.

Les méthodes et les conditions expérimentales utilisées pour ces diverses expériences ne sont pas les mêmes d'une étude à une autre. Elles sont difficilement comparables entre elles.

Pour les effets de synergie démontrés expérimentalement, les doses utilisées dans ces études sont généralement extrêmement importantes : la question est de savoir si des conclusions peuvent être faites pour l'homme, car les expositions au bruit et aux substances ototoxiques (solvant, médicaments) existent, mais pas de façon si importante... En effet, lors de l'expérience Shannon et al., réalisée en 1989, une dose de 200 mg/kg avait été administrée aux rats. La posologie concernant l'aspirine pour l'homme est de 1 à 3 g/j à répartir en 3 prises. En prenant un poids moyen d'un homme

égal à 70 kg, cela donne une dose d'aspirine par jour de 40 mg/kg de poids corporel, ce qui est bien loin des 200 mg/kg administrés quotidiennement aux rats pour cette expérience. Il en est de même pour l'expérience de Johnson A.C. & al. en 1988 : les rats avaient reçu une dose de 1 000 ppm de toluène, ce qui est loin de la VLE de 150 ppm retrouvée dans la réglementation française concernant les travailleurs pour ce même solvant. De plus, l'expérience a été réalisée dans des conditions irréelles car les rats ont reçu une dose de toluène durant 16 heures par jour, alors qu'une journée de travail n'en comporte que 8.

Pour les études ne mettant pas en évidence cet effet de synergie, il faut noter que les expositions étaient plus faibles que celles des expériences montrant cet effet. Ces conditions pourraient correspondre à une situation plus réaliste d'exposition pour l'homme. En effet, concernant le bruit, les animaux n'étaient exposés que durant 96 heures au maximum (alors qu'ils l'étaient durant 4 semaines pour les rats dans l'expérience de Johnson et al.). Il en est de même pour les substances ototoxiques où, soit elles étaient administrées en plusieurs fois (mais cela restant dans le domaine des faibles doses), soit la prise était unique (égale à 400 mg/kg, ce qui est tout de même 10 fois la posologie durant une journée pour un homme de 70 kg, et pourtant, l'effet de synergisme n'a pas été observé pour cette dose).

Ces expositions pourraient être extrapolées à l'homme par un scénario comme une prise unique de médicament, dans le cas d'une migraine, et une exposition au bruit qui ne serait pas continue dans le temps. Les effets de synergie n'ont pas été observés dans ces conditions, ce qui pourrait laisser penser que dans ce cas là, il n'y aurait pas (ou peu) de risque de synergisme.

Ce scénario d'exposition ne fonctionne plus par contre, dans le cas d'un traitement de chimiothérapie, où les traitements ne sont jamais uniques, car ils durent dans le temps.

### *c) Conclusion*

Certains résultats démontrent l'existence de synergie des effets du bruit et d'agents ototoxiques, en ce qui concerne la co-exposition chez les animaux. Mais ceci pour des fortes expositions aux agents ototoxiques et/ou au bruit. La question de l'existence d'une potentialisation des effets du bruit par un agent ototoxique reste posée chez l'humain pour des faibles doses d'exposition à ces deux agents.

### 3.1.2 Etudes épidémiologiques

Certaines études épidémiologiques menées en milieu industriel ont conduit leurs auteurs à supposer l'existence d'un effet de synergie entre le bruit et les solvants. Par exemple, une étude de 1979 (Sulkowski), portant sur 259 travailleurs exposés au bisulfure de carbone, a mis en évidence une incidence plus grande de pertes auditives que chez un groupe de 60 travailleurs exposés aux mêmes niveaux de bruit (86 dB(A)), pendant des périodes de temps correspondantes (18 ans). Dans une étude mexicaine de 1969 (Velazques et al.), les pertes auditives sont évaluées chez 11 travailleurs exposés à des concentrations de 80 ppm en alcool butylique et à des niveaux de bruit d'environ 75 dB(A) : ils présentent des pertes auditives plus grandes que 47 témoins non exposés à des substances ototoxiques, mais à du bruit industriel compris entre 90 et 110 dB. [20]

Cependant, ces études ne permettent pas de conclure de manière certaine sur l'effet de synergie entre le bruit et les solvants, car elles se heurtent à une difficulté majeure : il existe de très nombreux facteurs de confusion pouvant influencer les résultats, par exemple l'âge (presbycusie), les expositions au bruit et aux agents ototoxiques ayant eu lieu dans le passé, les expositions extraprofessionnelles, les antécédents médicaux, etc. Il existe de plus une très grande variabilité individuelle concernant les pertes auditives, certains individus étant plus sensibles que d'autres au bruit ou aux solvants.

Nous avons choisi de présenter ci-dessous deux études épidémiologiques dans lesquelles les auteurs ont tenté de prendre en compte ces facteurs de confusion.

#### A) Exemple d'étude épidémiologique sur des travailleurs exposés au bruit et au toluène [21]

Il s'agit d'une étude réalisée en 1997 par Thais C. Morata & al., sur l'audition de travailleurs brésiliens exposés au bruit et à un mélange de toluène, d'acétate d'éthyle et d'éthanol.

##### a) *Population étudiée*

La population étudiée compte 124 travailleurs de sexe masculin exposés à des niveaux variables de bruit, et à des concentrations variables de solvants. Il s'agit d'une entreprise d'imprimerie comportant différents départements : rotogravure, préparation de peinture, gravure, stratification, tirages d'épreuve couleurs...

Au cours d'interviews basées sur un questionnaire comportant 400 questions, différentes informations sont recueillies concernant les travailleurs :

- métiers exercés au cours de la vie ;
- état de santé actuel et passé des travailleurs (notamment diabète, hypertension artérielle, interventions chirurgicales sur les oreilles, blessures crâniennes, fièvres importantes, rougeole, oreillons, infections auriculaires, prédispositions familiales aux pertes auditives, prise de médicaments ototoxiques, acouphènes);
- état de stress ;
- exposition au bruit et aux produits chimiques, en milieu professionnel et en milieu extraprofessionnel ;
- informations concernant le mode de vie (notamment alcool, tabac) ;
- perceptions psychologiques et sociologiques du travail.

Chaque employé travaille 8 heures par jour, et 48 heures par semaine. Les caractéristiques relatives à la population étudiée sont données dans le tableau n°1:

Variable	Années	
	Moyenne	Min. et Max.
Age	33,8	21 – 58
Période de temps travaillée	7,7	1 – 25
Exposition au bruit	7,7	0 – 25
Exposition aux solvants	6,5	0 – 25
Exposition au bruit antérieure	2,2	0 – 26
Exposition aux solvants antérieure	1,8	0 – 22

**Tableau 1 : Caractéristiques de la population étudiée**

Ce tableau montre que la population étudiée est relativement jeune, avec peu d'ancienneté et des expositions passées au bruit et aux solvants plutôt rares.

#### *b) Evaluation de l'exposition aux solvants*

Dans l'entreprise étudiée, les participants sont exposés à un mélange composé principalement de toluène, d'acétate d'éthyle et d'éthanol. Afin de déterminer le niveau d'exposition individuel à chaque solvant, des échantillons d'air sont prélevés sur les postes de travail. Ces échantillons sont analysés par chromatographie, ce qui permet de déterminer les concentrations respectives en toluène, acétate d'éthyle et éthanol.

Ces valeurs sont comparées aux valeurs limites d'exposition : les valeurs limites brésiliennes pour l'acétate d'éthyle et l'éthanol sont respectivement de 1090 mg/m<sup>3</sup> et 1480 mg/m<sup>3</sup>, et la valeur limite de l'ACGIH (American Conference of Governmental

Industrial Hygienists) pour le toluène est de 188 mg/m<sup>3</sup>. L'indice d'exposition (IE) est calculé pour chaque solvant en effectuant le rapport entre la concentration atmosphérique observée (C) et la valeur limite d'exposition (VLE). Si le résultat de cette division est supérieur à 1, cela signifie que la valeur limite d'exposition a été dépassée. Pour calculer l'indice d'exposition correspondant au mélange, les fractions correspondant aux trois solvants sont additionnées :  $C1/VLE1 + C2/VLE2 + C3/VLE3$ . L'exposition au mélange est considérée comme trop importante lorsque le résultat de cette somme est supérieur à l'unité.

Une autre technique est utilisée afin de mesurer l'exposition au toluène : il s'agit du dosage de l'acide hippurique dans les urines. L'acide hippurique constitue en effet un marqueur d'exposition au toluène. On évalue sa concentration par gramme de créatinine (la créatinine est une substance azotée toujours présente dans les urines). Les dosages de la créatinine et de l'acide hippurique ont été effectués dans les urines de 109 travailleurs. Les échantillons d'urine ont été collectés immédiatement à la fin d'une journée de travail et analysés par chromatographie.

Les niveaux d'éthanol dans l'air sont compris entre la limite de détection (0,25 mg/m<sup>3</sup>) et 1 240 mg/m<sup>3</sup>. L'indice d'exposition n'est jamais supérieur à 1. Pour l'acétate d'éthyle, les concentrations varient entre 1,1 et 2 635 mg/m<sup>3</sup>. Les concentrations les plus élevées ont été observées dans les départements de rotogravure et de stratification, dans lesquels l'indice d'exposition était supérieur à 1 pour quelques travailleurs. Les niveaux de toluène dans l'air varient de 0,14 à 919 mg/m<sup>3</sup>. Les niveaux les plus élevés ont été observés dans les départements de gravure et de rotogravure. Il s'agit des seuls départements pour lesquels l'indice d'exposition est supérieur à 1. En ce qui concerne les indices d'exposition calculés pour le mélange, c'est le toluène qui entraîne le plus souvent un résultat supérieur à 1. Les résultats des analyses sur les urines indiquent que 8% des travailleurs ont des niveaux d'acide hippurique qui dépassent 2,5 g par gramme de créatinine (il s'agit du niveau d'exposition limite recommandé par l'ACGIH).

### c) *Evaluation de l'exposition au bruit*

Des mesures de pressions acoustiques sont réalisées afin d'évaluer l'exposition au bruit : les résultats indiquent des niveaux de bruit moyens compris entre 71 et 93 dB(A). Des dosimètres sont également fournis aux travailleurs.

Département	Nombre de travailleurs	Niveaux de bruit (en dB(A))
Imprimerie n°1	10	89,2 – 92,7
Imprimerie n°2	9	89,4 – 90,1
Imprimerie n°3	11	80,7 – 85,1
Préparation de la peinture	20	90,1 – 92,8
Gravure	14	70,5 – 72,7
Préparation des cylindres	24	83,2 – 84,5
Stratification n°1	14	89,4 – 90,9
Stratification n°2	16	86,9 – 87,5
Tirage d'épreuve couleurs	6	87,1 – 87,8

**Tableau 2 : Niveaux de bruit observés dans les différents départements**

Les résultats du tableau n°2 des mesures indiquent qu'environ 60% des travailleurs sont exposés à des niveaux de bruit suffisamment élevés pour entraîner des pertes auditives.

*d) Tests d'audition*

Pour chaque travailleur est réalisé un test d'audiométrie tonale aux fréquences suivantes : 0,5, 1, 2, 3, 4, 6 et 8 kHz. Des témoins non employés dans l'entreprise sont testés afin de déterminer la part de pertes auditives attribuables à d'autres facteurs que ceux présents dans l'entreprise.

*e) Résultats et discussion*

Les audiogrammes sont examinés afin de détecter des pertes auditives. Un audiogramme est considéré comme normal si les seuils de perception n'excèdent pas 25 dB(A) pour chaque fréquence testée. Entre 3 et 6 kHz, on considère que la personne présente une perte auditive pour les hautes fréquences. La prévalence de pertes auditives bilatérales pour les hautes fréquences est de 49,2%.

Les pertes auditives dans les hautes fréquences sont analysées grâce à une méthode de régression logistique multiple. Au début toutes les variables sont prises en compte : données liées à l'exposition au travail (niveaux de bruit, indices d'exposition au mélange de solvants et à chaque solvant, résultats des analyses urinaires pour le toluène), type de travail effectué, département, informations concernant chaque travailleur (âge, ancienneté, antécédents médicaux, etc.) Mais seules les variables présentant une corrélation avec les pertes auditives sont conservées : il s'agit de l'âge, de l'ancienneté, des indices d'exposition au bruit et aux solvants, des concentrations urinaires en acide hippurique et des infections auriculaires survenues dans le passé. Le tableau suivant

donne les résultats de la régression logistique multiple. En ce qui concerne l'âge, l'odds ratio représente le risque de développer des pertes auditives pour une année de plus. En ce qui concerne les analyses urinaires, l'odds ratio (tableau n°3) représente le risque de perte d'audition pour chaque gramme supplémentaire d'acide hippurique par gramme de créatinine présent dans les urines.

Variable	OR	IC – 95%
Age	1,07	1,03 – 1,11
Ancienneté	1,00	1,00 – 1,03
IE à l'acétate d'éthyle	1,01	1,00 – 1,03
IE au toluène	0,99	0,98 – 1,01
IE à l'éthanol	0,97	0,89 – 1,06
Infection auriculaire	0,72	0,19 – 2,60
Niveau de bruit	1,00	1,00 – 1,01
Dosage de l'acide hippurique	1,76	1,00 – 2,98

**Tableau 3 : Résultats de la régression logistique multiple pour les pertes auditives (IC = intervalle de confiance, IE = indice d'exposition)**

L'âge et les analyses urinaires sont les seules variables pour lesquelles on observe une corrélation significative. L'ototoxicité du toluène est donc confirmée pour des concentrations élevées.

Une association significative a été mise en évidence pour les analyses urinaires, mais pas pour les concentrations en toluène dans l'air respiré. Les mesures du toluène dans l'air ne reflètent donc pas l'exposition totale de chaque individu. Les auteurs supposent que l'exposition par voie cutanée ne serait pas négligeable : le toluène est rapidement absorbée par la peau, et il n'est pas rare que les travailleurs utilisent du toluène pour se nettoyer les mains. D'un autre côté, l'acide hippurique n'est pas un indicateur spécifique du toluène : il s'agit d'un constituant urinaire permanent, dont l'origine est principalement liée à la nourriture. Les recommandations de l'ACGIH de 1984 indiquent qu'un taux d'acide hippurique de 2,5 g par gramme de créatinine est un indice d'exposition au toluène pour un seuil limite de 100 ppm. L'acide hippurique est considéré comme un mauvais indicateur d'exposition au toluène lorsque les concentrations sont inférieures à 50 ppm, sauf lorsque les niveaux habituels dans le milieu extraprofessionnel sont très bas : c'est a priori le cas dans cette étude.

L'association entre les taux d'acide hippurique et les pertes auditives se révèle préoccupante dans cette étude. En effet, la valeur limite d'exposition reconnue internationalement est de 100 ppm. Ce niveau d'exposition correspond d'après l'ACGIH à

un taux d'acide hippurique de 2,5 g par gramme de créatinine. L'odds ratio de 1,76 qui correspond à 1 g d'acide hippurique doit donc être multiplié par 2,5 : on obtient alors un odds ratio de 4,4 avec un intervalle de confiance de 2,50 – 7,45. Selon les auteurs, d'autres recherches sont donc nécessaires afin de déterminer des valeurs limites d'expositions adéquates.

Aucune association statistique n'a été mise en évidence entre les pertes auditives et l'exposition combinée au bruit et aux solvants.

## B) Travailleurs exposés à du bruit et du styrène [22]

### a) *Population étudiée*

L'étude porte sur 313 personnes travaillant dans des entreprises diverses. Parmi ces 313 personnes, on compte 278 hommes et 35 femmes.

L'étude porte en particulier sur 154 personnes employées dans des entreprises qui fabriquent de la fibre de verre : ces personnes sont exposées à du styrène. Parmi celles-ci, 89 sont exposées à des niveaux de bruit qui dépassent le seuil de 85 dB(A) pour une journée de travail de 8h.

Afin de pouvoir comparer les effets de la double exposition aux effets liés uniquement au bruit, on inclut dans l'étude 78 personnes qui travaillent dans des entreprises de métallurgie où elles sont exposées à des niveaux de bruit comparables.

Enfin, l'étude inclut 81 personnes témoins employées pour la distribution du courrier : ces personnes ne sont exposées ni aux solvants, ni à des niveaux de bruits élevés (niveaux < 85 dB(A)).

De même que précédemment, on recueille différentes informations concernant les travailleurs, grâce à un questionnaire.

### b) *Evaluation de l'exposition au styrène*

Des échantillons d'air sont prélevés au niveau des postes de travail de toutes les personnes exposées. Pour contrôler, on effectue également quelques prélèvements chez les personnes non exposées. Les échantillons sont analysés par chromatographie.

L'exposition passée est évaluée pour chaque travailleur, grâce à la formule suivante :

$$ECS = \sum_{i=1}^n (t_i * exp_i)$$

Où : ECS est l'exposition cumulée au styrène, n le nombre d'expériences professionnelles,  $t_i$  le temps en années correspondant à chaque emploi et  $exp_i$  l'exposition au styrène en  $mg/m^3$  pour chaque emploi. Les concentrations en styrène pour les emplois antérieurs sont obtenues grâce aux enregistrements annuels effectués par les entreprises.

L'exposition au styrène est également évaluée grâce au dosage de l'acide mandélique et de la créatinine dans les urines de 127 travailleurs.

Les mesures effectuées dans l'air n'excèdent jamais la concentration limite recommandée par le gouvernement suédois (il s'agit de l'un des niveaux les plus bas du monde) : 20 ppm.

c) *Evaluation de l'exposition au bruit*

Les niveaux de bruit sont mesurés grâce à 128 dosimètres fournis aux travailleurs pendant des périodes de travail variant entre 2,5 et 12 heures. On en déduit l'exposition sur une journée de 8 heures de travail. Au moins un dosimètre a été distribué pour chacune des différentes tâches effectuées. Pour les travailleurs n'ayant pas eu de dosimètre, l'exposition est évaluée en effectuant la moyenne des niveaux obtenus auprès de travailleurs effectuant des tâches semblables.

On estime les niveaux d'exposition lors des emplois antérieurs grâce aux informations données par le travailleur lui-même, et grâce aux niveaux de bruit présents habituellement dans les différentes catégories d'industries (informations fournies par le NoiseScan database). Pour chaque sujet, l'exposition cumulée au bruit (ECB) est estimée grâce à la formule suivante :

$$ECB = 10 * \log \sum_{i=1}^n (10^{((L_{eq8i}/10)+\log(T_i/T_n))})$$

Où : n est le nombre d'expériences professionnelles,  $L_{eq8i}$  le niveau de bruit équivalent pour 8 heures de travail,  $T_i$  la durée d'exposition en années associée au

niveau de bruit et Tn la durée d'exposition totale en années (somme des durées des emplois pour lesquels le travailleur était exposé au bruit).

Les niveaux de bruit excèdent les limites recommandées pour 130 travailleurs. Les caractéristiques de la population étudiée sont rapportées dans le tableau n°4 :

<b>Variable</b>	<b>Personnes non exposées (n = 81)</b>	<b>Bruit seul (n = 78)</b>	<b>Styrène seul (n = 65)</b>	<b>Bruit + Styrène (n = 89)</b>
Age (années)	45 (26–62)	42 (20–64)	43 (21–62)	43 (21–65)
Ancienneté (années)	18 (2–38)	12 (1–35)	17 (1–39)	15 (2–37)
Expositions antérieures au bruit (> 85 dB(A)) en années	7 (0–25)	12 (1–26)	5 (0–16)	6 (0–21)
Niveau de bruit actuel en dB(A)	77 (69–86)	85(75–116)	82 (75–84)	89(85–108)
Exposition au bruit cumulée en dB(A)	79	86	84	89
Exposition actuelle au styrène en mg/m <sup>3</sup>			16 (0,2–96)	12(0,03–50)
Acide mandélique dans les urines en mmol par gramme de créatinine			0,9	0,9
Exposition cumulée au styrène		22,4	1303	884

**Tableau 4 : Caractéristiques moyennes de la population étudiée (n = 313)**

*d) Tests d'audition*

Un test d'otoscopie est réalisé afin de ne pas prendre en compte les personnes ayant des otites externes ou des perforations du tympan. On effectue un test d'audiométrie tonale pour les fréquences suivants : 1, 2, 3, 4, 6 et 8 kHz.

*e) Résultats et discussion*

Les audiogrammes sont examinés afin de détecter des pertes auditives. Un audiogramme est considéré comme normal si les seuils de perception n'excèdent pas 25 dB(A) pour chaque fréquence testée. Entre 3 et 6 kHz, on considère que la personne présente une perte auditive pour les hautes fréquences.

Une analyse de régression logistique multiple a été effectuée afin de tester les interactions entre les différentes variables et d'estimer les odds ratio. Parmi les informations fournies par les travailleurs, la seule variable présentant une association statistique est l'ancienneté : les personnes les plus exposées au bruit sont celles ayant le moins d'ancienneté.

La prévalence de pertes auditives dans les hautes fréquences est plus importante pour les personnes exposées au bruit et au styrène : 48% contre 47% pour celles exposées seulement au styrène, 42% pour celles exposées seulement au bruit et 33% pour celles exposées ni au bruit ni au styrène. Cependant, les différences entre les prévalences ne sont pas significatives.

Pour chaque groupe sont réalisés des seuils d'audition moyens : les travailleurs exposés au styrène perçoivent moins bien les sons ayant des fréquences de 2, 3, 4, 6 et 8 kHz. Aux fréquences de 2, 3 et 8 kHz, le groupe exposé au styrène perçoit moins bien les sons que le groupe exposé à la fois au bruit et au styrène. Ceci s'explique par le fait que les travailleurs exposés uniquement au styrène sont exposés à des concentrations plus élevées que le groupe subissant une double exposition. De plus, leur exposition au styrène cumulée dans le temps est plus importante.

Les variables pour lesquelles on a remarqué une association avec les pertes auditives sont : l'âge, l'ancienneté, les expositions au styrène, les niveaux de bruit et les niveaux en acide mandélique dans les urines. Le tableau suivant montre les résultats de la régression logistique multiple (pour l'âge, l'odds ratio représente le risque de développer des pertes auditives pour une année de plus ; pour les analyses urinaires, l'odds ratio représente le risque de perte d'audition pour chaque mmol supplémentaire d'acide mandélique par gramme de créatinine présent dans les urines ; pour les expositions au bruit, l'odds ratio représente le risque de perte d'audition pour chaque dB supplémentaire supérieur à 85 dB).

<b>Variable</b>	<b>OR</b>	<b>IC – 95%</b>
Age	1,19	1,11 – 1,28
Niveau de bruit actuel	1,18	1,01 – 1,34
Exposition cumulée au bruit	0,85	0,71 – 1,01
Dosage de l'acide mandélique	2,44	1,01 – 5,89
Exposition cumulée au styrène	1,00	0,99 – 1,00

**Tableau 5 : Résultats de la régression logistique multiple pour les pertes auditives**

Les odds ratio indiquent que le bruit et le styrène sont tous deux associés à des pertes auditives. Il est important de remarquer que le niveau moyen d'exposition au styrène se situe en dessous de la valeur limite suédoise. L'association entre le marqueur biologique du styrène et les pertes auditives se révèle préoccupante : l'odds ratio de 2,44 correspond à une augmentation de 1 mmol d'acide mandélique par gramme de créatinine, c'est-à-dire de 152 mg par gramme de créatinine. D'après les recommandations du NIOSH, la valeur limite d'exposition est de 300 mg d'acide mandélique par gramme de créatinine (ce qui correspond à une exposition d'environ 19 ppm dans l'air). L'odds ratio correspondant à ces recommandations serait donc de 4,88.

Les auteurs concluent donc que la valeur limite de 20 ppm n'est pas adaptée. Mais une diminution de cette valeur limite n'entraînerait pas forcément une élimination du risque car les expositions passées sont à prendre en compte. Des recherches supplémentaires sont nécessaires afin de déterminer des valeurs limites pertinentes, particulièrement dans le cas d'une multiexposition à des agents chimiques ototoxiques, ou dans le cas de la co-exposition bruit et ototoxiques.

### C) Analyse critique des études épidémiologiques

Malheureusement, les études épidémiologiques ne permettent pas de conclure de manière certaine sur l'effet de synergie entre le bruit et les solvants. Il existe de très nombreux facteurs de confusion dont les effets sont difficiles à évaluer. Pour les études comparatives qui effectuent des comparaisons entre deux populations (l'une exposée uniquement aux solvants et l'autre exposée à la fois au bruit et aux solvants), il est quasiment impossible de disposer de deux groupes de personnes qui soient comparables en termes d'âge, d'exposition au bruit, d'exposition aux agents ototoxiques, etc.

Ces études se heurtent également à l'évaluation de l'exposition aux solvants : dans la première étude exposée ci-dessus, l'exposition est considérablement sous-évaluée par la simple mesure des solvants dans l'air. Les concentrations en acide hippurique dans les urines révèlent en effet une exposition beaucoup plus importante aux solvants.

Une autre difficulté rencontrée est de caractériser et d'évaluer la surdité induite par les substances ototoxiques. En effet, l'audiométrie tonale ne fournit pas de « signature audiométrique » permettant d'affirmer que la surdité diagnostiquée est due à une intoxication par les solvants, et pas seulement à l'exposition au bruit. Une des solutions possibles serait de mesurer les oto-émissions qui sont produites par les CCE en cas de

contamination de la cochlée : en provoquant les oto-émissions et en les mesurant chez des sujets exposés aux solvants, il serait sans doute possible d'évaluer la souffrance des CCE induite par l'intoxication aux solvants.

Les études épidémiologiques ne permettent pas d'affirmer que l'exposition combinée au bruit et aux substances ototoxiques entraîne des effets plus importants qu'une exposition à un seul de ces agents. Cependant, les effets des solvants seuls sont largement confirmés ; les valeurs limites d'exposition sont même remises en cause par ces études.

### **3.2 Mode d'action du bruit et des substances ototoxiques sur l'organisme**

En ce qui concerne les solvants et les antibiotiques aminoglycosidiques (AA), les chercheurs émettent une hypothèse qui permettrait d'expliquer un effet de synergie : les solvants comme les AA empoisonnent les CCE par leur pôle basal, et perturbent le mécanisme de transduction ; cet empoisonnement laisse présumer une fatigabilité accrue et donc une fragilité plus grande lors d'une exposition au bruit.

Jusqu'à ce jour la potentialisation des effets du bruit par l'aspirine est encore controversée et ne semble pas faire l'unanimité dans les milieux scientifiques et médicaux. En ce qui concerne les diurétiques et les anti-tumoraux, aucun effet de synergie n'a été mis en évidence mais un risque accru de déficit auditif lors d'une exposition au bruit est très probable. Pour les diurétiques, des études expérimentales et des cas cliniques ont montré qu'il existe une synergie entre les effets ototoxiques des antibiotiques et ceux des diurétiques. Par ailleurs une étude a révélé la potentialisation par un diurétique (le furosémide) des effets ototoxiques de certains métaux lourds comme le cadmium (Whitworth C., Hudson T.E. et al, 1999).

### **3.3 Lacunes réglementaires**

Actuellement, en France il existe de grandes lacunes réglementaires concernant la co-exposition du bruit et des agents ototoxiques.

En effet, le *décret n°88-405 du 21 avril 1988* [6], relatif à la protection des travailleurs contre le bruit, stipulant la valeur limite de 85 dB(A) (pour une journée de travail de 8 heures) est faite pour des sujets sains, c'est-à-dire qu'il n'y a aucune prise en compte de la fragilité de l'oreille interne due à des substances ototoxiques. Il se pose clairement la question de la pertinence de cette valeur lorsque la personne est exposée à la fois au bruit et à des agents tels que les antibiotiques, les diurétiques, les solvants. Il se

pourrait en effet que cette valeur de 85 dB (A) se révèle dangereuse pour des sujets affectés par des substances ototoxiques.

La *directive européenne 2003/10/CE du 6 février 2003* [7] qui doit être retranscrite en droit français avant 2006 stipule que la limite d'exposition quotidienne (8h de travail) en tenant compte de l'atténuation provoquée par des bouchons d'oreilles est de 87 dB(A). Elle introduit de plus une valeur d'exposition inférieure et supérieure déclenchant l'action, respectivement égales à 80 et 85 dB(A). Les valeurs limites d'exposition n'ont donc pas été changées et la notion de valeur d'exposition inférieure et supérieure n'est pas très claire. La directive impose des obligations aux employeurs tels que la détermination et l'évaluation des risques, des dispositions visant à éviter ou à réduire le risque, la protection individuelle, la formation et l'information des travailleurs...Ainsi, il est dit : « l'employeur prête une attention particulière, au moment de procéder à l'évaluation des risques aux éléments suivants :... dans la mesure où cela est réalisable sur le plan technique, toute incidence sur la santé et la sécurité des travailleurs résultant d'interactions entre le bruit et les substances ototoxiques d'origine professionnelle et entre le bruit et les vibrations ; ... » Dans la nouvelle directive, il y a donc une nouvelle fois absence de prise en considération des agents ototoxiques : on en parle seulement avec la mention « dans la mesure où cela est réalisable ».

Il serait opportun de réfléchir à une valeur limite d'exposition au bruit prenant en compte les agents ototoxiques dans le milieu du travail.

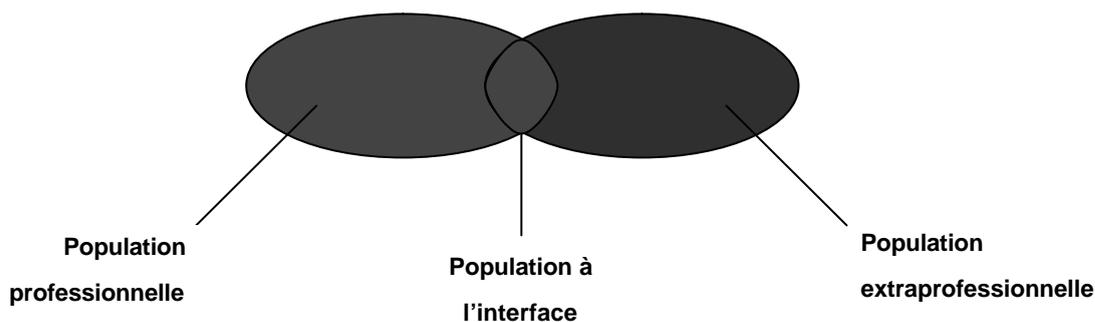
L'autre question que l'on peut se poser serait de savoir si la VME appliquée pour les solvants est-elle suffisante ? Ne doit-on pas diminuer cette VME ?

Enfin, en France, le *PNSE* [23] récemment adopté ne fait à aucun moment référence aux substances ototoxiques et au bruit au travail. Il affirme qu'il faut « prévenir les risques liés au bruit. Il faut mieux appliquer la réglementation en milieu professionnel, traiter les points noirs et mieux informer le public sur les effets du bruit sur la santé. »

Le problème de cette lacune au niveau réglementaire vient du fait que l'on n'en sait peut-être pas assez scientifiquement pour agir.

### **3.4 Population exposée**

Au moins trois types différents de populations exposées à la fois au bruit mais également aux substances ototoxiques peuvent être déterminées, car elles sont exposées différemment à ces deux éléments. Ceci peut être représenté de la façon suivante sur la figure n°22 :



**Figure 22 : Schéma de principe des populations exposées au bruit et aux substances ototoxiques**

### **3.4.1 Population professionnelle**

Dans cette population, il faudra prendre en compte les personnes qui sont exposées à la fois au bruit et aux substances ototoxiques dans le cadre de leur travail. Les salariés les plus exposés sont donc les ouvriers et ceux qui travaillent à côté des machines généralement très bruyantes dans les ateliers, dans un environnement peu souvent insonorisé, de longues durées et des niveaux d'exposition au bruit bien plus élevés que dans la population extraprofessionnelle.

La principale source de substances ototoxiques considérée dans les entreprises sera le solvant, (atmosphère chargée en toluène, xylène, etc...).

### **3.4.2 Population extraprofessionnelle**

Les personnes de cette catégorie sont principalement exposées aux médicaments pour ce qui est des substances ototoxiques. En effet, toutes les personnes ont pris un jour ou l'autre dans leur vie soit de l'aspirine, soit des antibiotiques. Les solvants sont beaucoup plus anecdotiques comme source d'exposition, car bien qu'entrant dans la composition de peintures, colles ou vernis, relativement peu de personnes sont amenées à les utiliser au quotidien (sauf dans des situations particulières, mais qui ne reflèteraient en aucun cas la situation d'exposition moyenne).

L'exposition au bruit n'est absolument pas la même que pour les personnes du monde professionnel. Il s'agit principalement de bruits de la vie quotidienne (route, bruit de voisinage, etc...) dont les niveaux n'ont rien à voir avec ceux rencontrés pour les catégories précédentes, que ce soit leur durée ou leur intensité. Cependant, il existe des lieux où la population peut toute de même être exposée à de fortes intensités de bruit, notamment lors de concert et dans les discothèques où la réglementation autorise un niveau sonore de 105 dB.

### **3.4.3 Population à l'interface de ces deux populations**

Il est impossible de concevoir que ces deux populations puissent être délimitées de manière aussi stricte : à savoir les personnes qui vont au travail et celles qui n'y vont pas, car des passerelles peuvent exister entre ces deux grands groupes. Il existe une population se situant à la frontière des deux qui viennent d'être vues dans les paragraphes précédents, mais elle est difficile à définir du fait de la complexité des diverses expositions possibles, car elle peut être due à la fois à des bruits de différentes origines, mais il peut en être de même pour les substances ototoxiques.

Par exemple, suite à une pathologie bénigne, la personne sous traitements médicamenteux (aspirines, antibiotiques) va donc continuer à travailler. Elle est déjà sous l'influence d'un ou plusieurs agents ototoxiques. Durant son travail, elle pourra être également exposée à d'autres agents, comme les solvants. Peut se poser la question de l'addition de plusieurs substances ototoxiques, et de l'action synergique qu'elle pourrait avoir pour la perte d'audition. Cependant, rien n'empêche cette personne d'être en plus exposée au bruit ambiant de l'entreprise où elle travaille.

Si par contre cette personne a une pathologie qui nécessite un arrêt de travail, il se peut que suivant le médicament qu'elle a pris, la substance présente ait eu le temps d'être éliminée et/ou les effets ototoxiques auront pu disparaître avant qu'elle ne reprenne le travail, ce qui limitera les effets de l'exposition multiple.

### **3.4.4 Conclusion**

En conclusion, plusieurs groupes de population peuvent être exposés à diverses sources (bruit, médicaments, solvants, ...) pouvant entraîner des pertes d'audition réversibles ou non.

Concernant la population extraprofessionnelle, il n'est pas évident de pouvoir la déterminer de manière claire et précise, car sur 60 millions de personnes que compte la France, il serait illusoire de déterminer quelles sont les personnes sous traitements médicamenteux et exposées au bruit de surcroît, pour déterminer celles qui pourraient présenter des problèmes d'audition. De plus, pour certaines pathologies graves, comme dans le cas d'un cancer, un problème d'éthique peut se poser : ne vaut-il pas mieux guérir le malade de son cancer, quitte à garder des séquelles auditives (même irréversibles) dues au traitement anti-cancéreux qu'il a subi.

Parmi elles, des populations sont considérées comme plus à risque, car plus exposées : les populations professionnelles et celles qui sont à l'interface entre professionnelle et extraprofessionnelle, où les niveaux de bruit sont beaucoup plus importants, sachant qu'il est dans le domaine du possible de prendre en compte l'aspect

co-exposition bruit - substance ototoxique dans le cadre d'une réglementation. Cette population est également plus facile à déterminer, à caractériser (niveaux d'exposition), à comptabiliser, donc à suivre.

Le logigramme de l'annexe 3 synthétise les scénarii d'exposition possible auxquels pourrait être soumis un sujet (qu'il appartienne à la population professionnelle ou extraprofessionnelle).

Plusieurs situations d'exposition sont prises en considération : la personne peut être exposée au bruit et/ou aux solvants et/ou aux médicaments. Cependant, le bruit est le point de départ de ce schéma, car l'objectif de ce rapport est l'étude de la potentialisation des effets du bruit par des substances ototoxiques.

Un code couleur a été mis en place pour pouvoir mieux visualiser les différentes expositions possibles : vert lorsqu'il n'y en a aucune, jaune pour une seule exposition, orange pour une double et enfin rouge pour une triple exposition.

## **4 RECOMMANDATIONS**

Les effets de synergie entre le bruit et les substances ototoxiques ne sont pas encore clairement démontrés, et les modes d'action ne sont pas totalement élucidés. Cependant, il existe un risque réel démontré par certaines études pour des niveaux de bruit et des concentrations en agents ototoxiques très élevées. Il est donc prudent d'agir malgré le manque de connaissance sur les seuils et les mécanismes pouvant entraîner des séquelles.

### **4.1 Explicitation des choix**

Par rapport à ce qui a été écrit précédemment, les actions à mener pour prévenir des risques encourus lors de la co-exposition bruit/substances ototoxiques ne sont pas du même ordre de grandeur que ce soit en terme de pertinence et de faisabilité selon la population à viser.

Les recommandations qui peuvent être faites ici vont s'orienter vers la population exposée lors de son travail et vers la population extraprofessionnelle. Il est plus faisable d'agir sur les travailleurs (population ciblée, lieux géographiques délimités, exposition facile à déterminer) que sur la population extraprofessionnelle car les actions pour celle-ci sont à gérer davantage au cas par cas : l'exposition est diffuse et les niveaux de bruit reçus ont une forte probabilité d'être inférieurs à ceux rencontrés dans les milieux industriels. Les expositions extraprofessionnelles sont durant une période temporaire, de l'ordre de la durée du traitement et non durant une exposition répétée tous les jours. Sauf dans le cas de pathologies chroniques nécessitant une prise de médicaments quotidienne (aspirine, ...) et dont des effets secondaires ototoxiques plus ou moins importants sont connus.

### **4.2 Recommandations pour le monde professionnel**

Afin de réduire l'impact de la co-exposition du bruit et des agents ototoxiques, il serait bon d'agir dans le but de diminuer les pertes auditives dues au bruit et aux substances chimiques. Pour cette partie, l'intérêt concernant les agents ototoxiques sera porté uniquement sur les solvants car c'est véritablement la substance pertinente pour l'exposition dans le monde du travail.

Les recommandations peuvent s'axer essentiellement autour des objectifs suivants : diminuer l'exposition au bruit et/ou aux substances ototoxiques. Ceux-ci se déclineront en deux objectifs opérationnels : diminuer l'exposition à la source et protéger les travailleurs de l'exposition.

#### **4.2.1 Diminuer l'exposition à la source**

Il paraît en effet pertinent de vouloir agir directement sur les émissions sonores en diminuant les niveaux d'exposition.

Afin de réduire l'exposition au bruit, il faudrait revoir la réglementation car il se pourrait que la valeur limite des 85 dB(A) ne soit pas suffisante pour une co-exposition. En cas d'adaptation de la réglementation et de la baisse de la valeur maximale, l'action peut se dérouler à la source : afin de baisser le nombre de décibels émis par les machines, les employeurs peuvent optimiser les équipements par une meilleure maintenance et agencement des lieux, changement de motorisation, aménagement des processus de fabrication, capotage des machines, nouvelles technologies,...

Toutes ces actions nécessitent malheureusement des coûts et des investissements lourds pour les entreprises. Qui serait prêt à financer de tels programmes ?

L'autre façon de réduire l'exposition à la source serait d'agir sur les agents chimiques c'est-à-dire les solvants pour le monde du travail.

Il faudrait veiller à ce que les VME pour les solvants soient bien respectées dans les entreprises. Les Directions Régionales de l'Industrie de la Recherche et de l'Environnement (DRIRE) doivent donc s'attacher à contrôler la concentration de solvants présents dans l'environnement des postes de travail.

De plus, on peut se demander si une baisse de la VME des solvants dans les entreprises ne serait pas pertinente pour diminuer l'exposition.

#### **4.2.2 Protéger les travailleurs**

Afin de diminuer l'exposition au bruit et/ou aux agents ototoxiques il faudrait protéger individuellement les travailleurs par de la prévention. Ainsi, il serait bon d'obliger les ouvriers à porter des casques ou des bouchons lorsqu'ils occupent des postes soumis à une forte exposition sonore. Trop souvent, les travailleurs n'ont pas conscience du risque encouru car il existe trop de lacunes en matière d'information auprès d'eux. La réglementation en vigueur (le décret n°88-405 du 21/04/1988, la circulaire du 6/05/1988, l'arrêté du 31/12/1989, la directive européenne du 6 février 2003) précise bien les rôles que doivent tenir les médecins du travail et les employeurs dans ce domaine : protection individuelle, surveillance médicale, information.

De plus, une autre action pourrait tout simplement consister à renforcer l'isolement des parois, des murs, des toitures afin d'améliorer l'insonorisation des locaux.

Une rotation des postes de travail peut être envisageable afin qu'un même individu ne soit pas exposé à des concentrations de solvants et de bruits pendant 8 heures. Il suffirait de mettre en place au sein de l'entreprise un planning de roulement de postes, et ce en s'attachant à procéder à un changement toutes les deux heures. Ce système permettrait non seulement de diminuer le temps d'exposition et les effets d'une co-exposition solvants-bruit (le bruit faisant partie intégrante d'une entreprise) mais aussi d'améliorer les conditions de travail en évitant la répétition quotidienne des gestes au travail. Une interrogation subsiste sur cette méthode car le nombre de personnes exposées au solvant risquerait d'augmenter.

Enfin, le médecin du travail a aussi un rôle à jouer dans la lutte contre les expositions au bruit et/ou aux substances ototoxiques. Il serait bon qu'il fasse de la prévention auprès des ouvriers en les informant sur la description des solvants (composition, effets...), cela pourrait se faire grâce à la rédaction de fiches qui seraient placées au niveau des postes de travail, et en les incitant à porter un masque. Il semblerait également pertinent d'informer les ouvriers sur les risques d'une co-exposition bruit/agent ototoxique. La création d'un nouveau pictogramme indiquant le risque de co-exposition peut s'avérer nécessaire pour informer les travailleurs.

Toutes les recommandations proposées dans le milieu professionnel passent essentiellement par une communication entre les différents acteurs : le salarié, l'employeur et le médecin du travail. Il est important de créer une relation quotidienne et de confiance entre ceux-ci, dans le but d'améliorer la prévention.

### **4.3 Recommandations pour le monde extraprofessionnel**

De la même façon que pour le monde professionnel, des actions vont être proposés répondant aux objectifs opérationnels : diminuer l'exposition à la source et protéger les personnes

#### **4.3.1 Diminuer l'exposition à la source**

Afin de limiter les risques liés à la co-exposition, il conviendrait de diminuer l'exposition des personnes aux nuisances sonores : les actions menées par les pouvoirs publics en matière de lutte contre le bruit doivent donc être poursuivies.

En particulier, les exigences réglementaires relatives aux nuisances sonores doivent être respectées. La loi n°92-1444 du 31 décembre 1992 impose la prise en compte du bruit dans tout projet neuf d'infrastructure routière et lors de la transformation significative d'une voie existante. Elle s'intéresse également au niveau de bruit ambiant à

proximité d'activités industrielles, artisanales ou commerciales. A noter que la directive européenne 2002/49/CE du 25 juin 2002 impose une cartographie du bruit et des plans d'action destinés à lutter contre les nuisances sonores dans l'environnement, en particulier en ce qui concerne les infrastructures de transport. [1]

Un rôle important peut également être joué par les collectivités locales. En effet, la prévention des nuisances sonores consiste, d'une part à éviter d'implanter des sources de bruit à proximité de bâtiments ou de zones sensibles (habitats, établissements de soin ou d'enseignement, zones calmes à préserver...) ; d'autre part, à éviter d'installer des populations dans des zones soumises à des bruits excessifs. Les objectifs de réduction des nuisances sonores peuvent donc être intégrés aux différents outils dont disposent les collectivités locales : plan local d'urbanisme et plan de déplacements urbains.

#### **4.3.2 Protéger les personnes**

La qualité acoustique des bâtiments pourrait être améliorée par la prise en compte de critères acoustiques dès la conception des bâtiments, aussi bien en ce qui concerne l'insonorisation contre les bruits intérieurs que contre les bruits d'origine extérieure. Pour cela, il conviendrait de sensibiliser les maîtres d'ouvrage et de parfaire la formation des maîtres d'œuvre en matière de qualité acoustique des bâtiments.

Il serait également nécessaire de poursuivre les campagnes d'information et de sensibilisation du grand public aux risques sanitaires liés au bruit. Ces campagnes pourraient s'adresser de manière spécifique à des populations cibles. Par exemple, des documents pourraient être fournis aux enseignants afin qu'ils sensibilisent leurs élèves aux effets des nuisances sonores. Une campagne de sensibilisation s'adressant aux jeunes devrait également être mise en place car ils sont particulièrement exposés à des niveaux de bruit élevés, en raison de leurs pratiques d'écoute de musique amplifiée (discothèques, concerts, baladeurs).

Les actions peuvent aussi concerner les substances chimiques ototoxiques. Ainsi, pour le grand public, les agents ototoxiques les plus à craindre sont des médicaments. Il suffirait donc de mener une campagne d'information auprès des professionnels de la santé (médecins, oto-rhino-laryngologistes) afin qu'ils préviennent les patients concernés des risques de sensibilité auditive liés à la prise de médicaments. Si ces personnes restent vigilantes quant aux niveaux sonores qui les entourent, les risques potentiels liés à la co-exposition pourraient être considérablement diminués.

Le médecin doit également se renseigner sur le milieu dans lequel travaille la personne : si cette personne, toujours sous traitements médicamenteux, reprend son travail dans une atmosphère bruyante avant la fin du traitement, le médecin devra l'informer des risques encourus. Il peut lui conseiller de porter un casque ou des bouchons de protection.

## CONCLUSION

La question de la pertinence de la valeur limite d'exposition au bruit (85 dB(A)) dans le monde du travail a conduit à mener ce projet, car celle-ci ne prend pas en considération les substances chimiques ototoxiques.

Le mécanisme des effets du bruit sur l'audition est maintenant bien connu, ce qui n'est pas totalement le cas des effets des agents ototoxiques. De ce fait, l'étude de la co-exposition est difficile. Les données scientifiques ne permettent pas d'établir actuellement les effets de la synergie du bruit et des substances ototoxiques à propos des pertes d'audition.

Une différenciation des populations a été réalisée, d'un côté le monde professionnel et de l'autre la population extraprofessionnelle, ceci était nécessaire et pertinent étant donné les modes d'exposition différents. De plus, pour des questions de temps, il n'a pas été possible de faire une étude exhaustive de toutes les substances ototoxiques : il aurait été intéressant de s'attacher également aux médicaments anticancéreux, aux diurétiques, au monoxyde de carbone...Le choix des substances telles que les solvants, les antibiotiques et l'aspirine, s'est fait par la simple considération qu'ils concernent le plus grand nombre de personnes.

Des actions sont nécessaires même s'il y a un réel manque de connaissance, d'autant plus que les valeurs d'exposition au bruit et aux substances ototoxiques peuvent être dépassées, notamment dans le milieu professionnel.

A l'heure actuelle, des groupes de travail vont être mis en place dont les objectifs seront de proposer une nouvelle réglementation et une méthodologie pour guider une évaluation des risques dans le milieu du travail. Ces groupes de travail devraient être composés de nombreux acteurs tels que la DGS, l'INRS, l'AFSSE et la direction des relations du travail (DRT).

De plus, il serait intéressant de mener d'autres études afin de connaître les mécanismes d'action des agents ototoxiques combinés au bruit et de savoir à partir de quels seuils les effets de la co-exposition se font ressentir. De nouvelles expérimentations sur des animaux avec des doses plausibles et extrapolables à l'homme doivent être envisagées.

---

# Bibliographie

---

## Sources bibliographiques :

- [1] AFSSE. Impacts sanitaires du bruit : état des lieux, indicateurs bruit-santé. 2004, 334p.
- [2] BERGLUND et al. Bruit et Santé ; OMS, Bureau Régional de l'Europe. 2000.
- [3] Décret n° 95-408 du 18/04/1995 relatif aux bruits de voisinage.
- [4] Décret n°98-1143 du 15/12/1998 concernant les Établissements Recevant du Public et diffusant de la musique amplifiée.
- [5] MEDD. Plan national d'actions contre le bruit. 6 octobre 2003.
- [6] Décret n° 95-405 du 21/04/1988 relatif à la protection des travailleurs.
- [7] Directive 2003/10/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 février 2003 concernant les prescriptions minimales de sécurité et de santé relatives à l'exposition des travailleurs aux risques dus aux agents physiques.
- [8] Arrêté du 31 janvier 1989, pris pour l'application de l'article R.232-8-4 du code de travail portant recommandations et instructions techniques que doivent respecter les médecins du travail assurant la surveillance médicale des travailleurs exposés au bruit.
- [9] CAMPO Pierre ; *Agents ototoxiques et exposition au bruit* ; Documents pour le médecin du travail, n°86 INRS, département polluants et santé ; 2001.
- [10] LUCARELLI et al. Eléments relatifs à la reconnaissance des surdités professionnelles. Conseil national du bruit. 2004,21p.
- [11] DUMINGER D. Le risque auditif en milieu professionnel. Fédération française de santé au travail, 5p.
- [12] RESE / OMS : Résumé d'orientation des directives de l'OMS relatives au bruit dans l'environnement.

[13] DAUMAN R et al. Traité d'oto-rhino-laryngologie. Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. 1995, 20p.

[14] Dictionnaire VIDAL 2005, France, 2327 p.

[15] CAMPO et al. Bruit et agents ototoxiques : valeurs limites d'exposition professionnelles aux agents chimiques en France. Document INRS. 2005, pp. 177-182.

[16] SHANNON S. CARSON et al. Combined effects of aspirin and noise in causing permanent hearing loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, Vol 115, septembre 1989, pp. 1070-1075.

[17] JOHNSON AC et al. Effect of interaction between noise and toluene on auditory function in the rat. *Acta Otolaryngol*, 1988, 105, pp.56-63.

[18] WOODFORD et al. Effects of combinations of sodium salicylate and noise on the auditory threshold. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1978, 87, pp3 117-127.

[19] LAMBERT et al.; The interactions of noise and aspirin in the chick basilar papilla. Noise on aspirin toxicity. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1986, 112, pp. 1043-1049.

[20] BARREGARD L. et al. Is there an ototraumatic interaction between noise and solvents. *Scand Audio*, 1984, 13, pp. 151-155.

[21] MORATA TC et al. Toluene induced hearing loss among rotogravure printing workers. *Scand J. Work Environ Health*, 1997, 23, pp. 289-298.

[22] MORATA TC et al. Audiometric findings workers exposed to low levels of styrene and noise. *JOEM Vol 44*, 2002.

[23] Plan National Santé Environnement, 2004.

#### **Source Internet:**

[a] [http://www.franceaudition.com/gp/frame.php?Page=http://www.franceaudition.com/gp/audition\\_anatomie.htm](http://www.franceaudition.com/gp/frame.php?Page=http://www.franceaudition.com/gp/audition_anatomie.htm)

[b] <http://users.skynet.be/illusionsauditives/l'ouie.htm>

[c] <http://www.iurc.montp.inserm.fr/cric/audition>

[d] <http://www.iddanet.net/docu/audsur/audsurD2/ototox.html>

**CD ROM :**

L'oreille interactive

Promenade autour de la cochlée

---

## Liste des annexes

---

ANNEXE n°1 : Liste des substances ototoxiques

ANNEXE n°2 : VLE et VME des solvants ayant des propriétés ototoxiques (source INRS)

ANNEXE n°3 : Scénarii d'exposition

## ANNEXE 1 : Liste des substances ototoxiques

### Substances chimiques ototoxiques médicamenteuses pouvant causer une perte de l'ouïe :

#### A. SALICYLATES

1. Aspirine et produits contenant de l'aspirine
2. Salicylates et méthyl-salicylates (en usage externe)

#### B. ANTI-INFLAMMATOIRES

1. Diclofenac
2. Etocolac
3. Fenprofen
4. Ibuprofen
5. Indomethacin
6. Naproxem
7. Piroxicam
8. Sulindac

#### C. ANTIBIOTIQUES

1. Aminoglycosides
  - a. Amikacine
  - b. Gentamycine
  - c. Kanamycine
  - d. Neomycine
  - e. Netilmicine
  - f. Streptomycine
  - g. Tobramycine
2. Erythromycine
  - a. EES
  - b. E-mycine
  - c. Ilosone
  - d. Eryc
  - e. Pediazole
  - f. Biaxin
  - g. Zithromax
3. Vancomycine
4. Minocycline
5. Polymixin B & Amphotericine B (antifongique)
6. Capreomycine (anti-tuberculeux)

#### D. DIURÉTIQUES

1. Bendroflumethazide
2. Bumetadine
3. Chlor-thalidone
4. Acide ethacrynique
5. Furosemide

## E. CHIMIOTHÉRAPIE

1. Bleomycine
2. Bromocriptine
3. Carboplatinum
4. Cisplatine
5. Methotrexate
6. Nitrogen mustard
7. Vinblastine
8. Vincristine

## F. QUININE (Anti-Malarial)

1. Chloroquine phosphate
2. Quinacrine hydrochloride
3. Quinine sulfate

## G. PROTECTEURS DES MUQUEUSES

1. Misoprostol

## **Substances chimiques ototoxiques médicamenteuses pouvant causer des acouphènes :**

### A. PULVÉRISANTS ET SOLVANTS

1. Cyclohexane
2. Dichloromethane
3. Hexane
4. Lindane
5. Methyl-chloride
6. methyl-n-butyl-ketone
7. Perchlor-ethylene
8. Styrene
9. Tetrachlor-ethane
10. Toluol
11. Trichloroethylene

### B. ANTIBIOTIQUES

1. Aminoglycoside (comme ci-dessus)
2. Amphotericin B
3. Chloramphenicol
4. Minocycline
5. Polymyxine B
6. Sulfonamides
7. Vancomycine

### C. ANTI-NEOPLASTIQUES

1. Bleomycine
2. Cis-platinum
3. Carboplatinum
4. Methotrexate
5. Moutarde azotique
6. Vonblastine

#### D. DIURÉTIQUES

1. Acetazolamide
2. Bumetanide
3. Bendrofluazide
4. Chlorothalidone
5. Diapamide
6. Acide ethacrynique
7. Furosemide
8. Hydrochlorthiazide
9. Methylchlorthizide

#### E. MÉDICAMENTS CARDIAQUES

1. Celiprolol
2. Flecainide
3. Lidocaine
4. Metoprolol
5. Procainamide
6. Propranolol
7. Quinidine

#### F. AGENTS PSYCHOPHARMACOLOGIQUES (antidépresseurs, etc ...)

1. Amitryptiline
2. Benzodiazepines
  - a. Alprazolam
  - b. Clorazepate
  - c. Chlordiazepoxide
  - d. Diazepam
  - e. Flurazepam
  - f. lorazepam
  - g. Midazolam
  - h. Oxazepam
  - i. Prozepam
  - j. Quazepam
  - k. Temazepam
  - l. Triazolam
3. Bupropion
4. Carbamazepine
5. Diclofensine
6. Doexpin
7. Desiprimine
8. Fluoxetin
9. Imipramine
10. Lithium
11. Melitracen
12. Molindon
13. Paroxetin
14. Phenelzin

15. Protriptilin
16. Trazodon
17. Zimeldin

#### G. ANTI-INFLAMMATOIRES

1. Aspirine
2. Acematacine
3. Benorilate
4. Benoxaprofen
5. Carprofen
6. Diclofenac
7. Diflunisal
8. Fenoprofen
9. Feprazon
10. Ibuprofen
11. Indomethacin
12. Isoxicam
13. Ketoprofen
14. Methyl salicylates
15. Naproxen
16. D-Penicilliamin
17. Phenylbutazone
18. Piroxicam
19. Proglumetacin
20. Proquazon
21. Salicylates
22. Sulindac
23. Tolmetin
24. Zomepirac

#### H. GLUCOCORTICOÏDES

1. Prednisolone
2. ACTH

#### I. ANESTHÉSIIQUES

1. Bupicacain
2. Tetracain
3. Lidocaine

#### J. ANTIMALARIAL

1. Chloroquine
2. Hydroxychloroquine

#### K. TOXIQUES DIVERS

1. Alcool
2. Arsenic
3. Caféine
4. Plomb
5. Marijuana
6. Nicotine
7. Mercure
8. Auronofin

**ANNEXE 2 : VLE et VME des solvants ayant des propriétés ototoxiques (source INRS)**

<b>Substances</b>	<b>VME</b>		<b>VLE</b>	
	<b>ppm</b>	<b>mg.m<sup>-3</sup></b>	<b>ppm</b>	<b>mg.m<sup>-3</sup></b>
Ethylbenzène	100	442	200	884
Styrène	50	215	-	-
Toluène	100	375	150	550
Xylène :				
m-Xylène, o-Xylène, p-Xylène	50	221	100	442
Xylène, isomères mixtes, purs	50	221	100	442
m-Xylène-a, a'-diamine	-	-	-	-

### ANNEXE 3 : Scénarii d'exposition

