

## Décryptage

# BRUIT ET SUBSTANCES OTOTOXIQUES: COCKTAIL À RISQUE POUR L'AUDITION

De nombreuses études ont mis en évidence un risque accru de troubles auditifs du fait de phénomènes de synergies entre certains agents chimiques et le bruit. Quelles sont les substances concernées? Comment fonctionnent ces coexpositions? Quels sont les effets sur l'homme? Cet article apporte un éclairage sur ces questions.

**NOISE AND OTOTOXIC SUBSTANCES: A COCKTAIL OF RISKS FOR HEARING – Numerous studies have highlighted an increased risk of hearing disorders due to phenomena of synergies between certain chemicals and noise. What substances are concerned? How do these co-exposures operate? What are their effects on humans? This article sheds light on these questions.**

THOMAS VENET, AURÉLIE THOMAS  
INRS, département Toxicologie et biométrie

**D**es millions de salariés sont aujourd'hui exposés au bruit et aux risques que celui-ci peut induire. Selon l'enquête européenne sur les conditions de travail, 30% des travailleurs de l'Union européenne des vingt-sept y auraient été exposés pendant au moins un quart de leur activité professionnelle. Avec 900 cas reconnus en 2013, la surdité professionnelle due aux émissions sonores constitue ainsi la quatrième maladie professionnelle en France. Pour autant, la perte d'audition peut être causée par d'autres agents que le bruit. Depuis plus d'une dizaine d'années, des travaux scientifiques ont mis l'accent sur les risques auditifs encourus par les personnes exposées à des agents chimiques dits ototoxiques, ou à une combinaison de bruit et d'agents ototoxiques (Cf. Figure 1). Ces coexpositions sont d'autant plus problématiques qu'elles se traduisent parfois par une potentialisation des effets sur l'homme. Dans ce cas, les interactions entre agents chimiques, ou entre agents chimiques et le bruit, engendrent un effet pathologique supérieur à la somme des effets de chaque agent séparément. Une oreille fragilisée par un agent ototoxique peut, par exemple, se révéler plus vulnérable à une agression sonore qu'une oreille exposée uniquement au bruit. Ainsi, une potentialisation peut être observée chez l'animal lors d'une coexposition à un bruit de 80 dB et à 300 ppm de styrène. Le déficit auditif observé est de 35 dB, alors qu'il n'est que de 9 dB en cas d'exposition au bruit seul et qu'il est nul en cas

d'exposition au styrène seul [1]. La synergie sera dite additive si les effets observés lors de la coexposition sont équivalents à la somme des effets de chaque agent pris isolément.

En entreprise, le diagnostic d'une situation de coexposition peut être problématique. Alors qu'elle peut être facilement identifiable lorsque les agents sont présents simultanément au poste de travail, elle est plus difficile à mettre en évidence lorsque ces agents apparaissent successivement au cours de la journée. Et elle devient souvent insoupçonnée lorsque au moins l'un des deux est d'origine extra-professionnelle. Malgré les connaissances établies pour certaines substances chimiques, la législation n'intègre pas le risque ototoxique. De fait, une surdité professionnelle ne sera reconnue au titre du tableau n°42 des maladies professionnelles du régime général de la Sécurité sociale que si elle est due à une exposition sonore. À défaut de réglementation, il est essentiel de connaître les substances chimiques ototoxiques et de comprendre leurs mécanismes d'action afin de mettre en place des actions de prévention et formuler des recommandations pour en réduire le risque.

Il existe plusieurs types d'ototoxiques d'origine extra-professionnelle et, en particulier, des médicaments. Parmi ceux-ci, les antibiotiques de type aminoglycosides ou aminosides (gentamicine, streptomycine, amikacine, néomycine, tobramycine et kanamycine), essentiellement prescrits en milieu hospitalier. Ces molécules hydrophiles pénètrent dans l'oreille interne et viennent léser



© Yves Cousson pour l'INRS

les cellules ciliées externes. Elles engendrent des surdités localisées dans les fréquences élevées (aiguës) [2] et peuvent accroître les effets nocifs d'une exposition au bruit même lorsqu'elles sont employées à une dose peu ototoxique. De plus, les aminosides peuvent persister pendant trois mois dans l'oreille après la fin du traitement, ce qui favorise des coexpositions insoupçonnées avec le bruit. Il apparaît donc essentiel que les médecins des services de santé au travail s'informent des traitements reçus par les salariés, grâce à une meilleure communication entre le médecin de ville et la médecine du travail, afin de prendre des mesures de prévention adaptées.

Certains anticancéreux sont aussi ototoxiques, comme les antinéoplasiques dérivés du platine. Utilisés au regard du rapport bénéfice/risque, ils provoquent des atteintes auditives définitives. À la manière des aminosides, les pertes auditives sont localisées dans les hautes fréquences avant de s'étendre vers les fréquences médiums, provoquant alors une gêne importante de communication pour la personne traitée. Quant aux effets combinés du bruit et des antinéoplasiques, la potentialisation de l'ototoxicité par le bruit a été mise en évidence chez l'animal et des cas cliniques ont également été décrits chez l'homme. Les antinéoplasiques restent stockés dans les liquides de l'oreille interne (endolymphe, périlymphe), leur clairance (capacité d'un tissu à évacuer une substance donnée) peut durer plusieurs mois. Là aussi, une coexposition entre un agent ototoxique extra-professionnel et un agent

ototoxique professionnel est à craindre. Il apparaît donc essentiel que le médecin du travail soit informé des traitements reçus par son patient, ce qui lui permettra, lors d'une visite médicale avant la reprise du travail, de mettre en œuvre des solutions pour protéger le salarié.

Les diurétiques tels que le furosémide, l'acide éta-crynique et le bumétanide peuvent provoquer une surdité immédiate et temporaire, essentiellement au niveau des hautes fréquences [3]. Le salarié souffrant alors d'hypoacousie soudaine s'expose à des risques en raison de la perte de repères liée à la mauvaise perception de son environnement sonore. La surdité disparaît habituellement en même temps que la clairance du médicament, soit quelques heures seulement après l'arrêt du traitement. Malheureusement, en cas de traitement à forte dose, elle peut être irréversible.

Les salicylates, parmi lesquels se trouvent l'acide acétylsalicylique (aspirine) ainsi que d'autres anti-inflammatoires tels que l'ibuprofène, peuvent modifier le comportement des cellules ciliées externes de la cochlée. Ces troubles auditifs surviennent généralement après un traitement de longue durée ou à des doses importantes. Les effets disparaissent quelques jours après l'arrêt du médicament. Le déficit auditif est souvent accompagné d'acouphènes. La question de la synergie entre les effets du bruit et des salicylates est encore aujourd'hui débattue.

Enfin, plusieurs études épidémiologiques ont montré que l'exposition combinée au bruit et à la

Un opérateur d'une menuiserie projette un vernis à base de solvant sur des panneaux de bois, dans une ambiance sonore gênante.



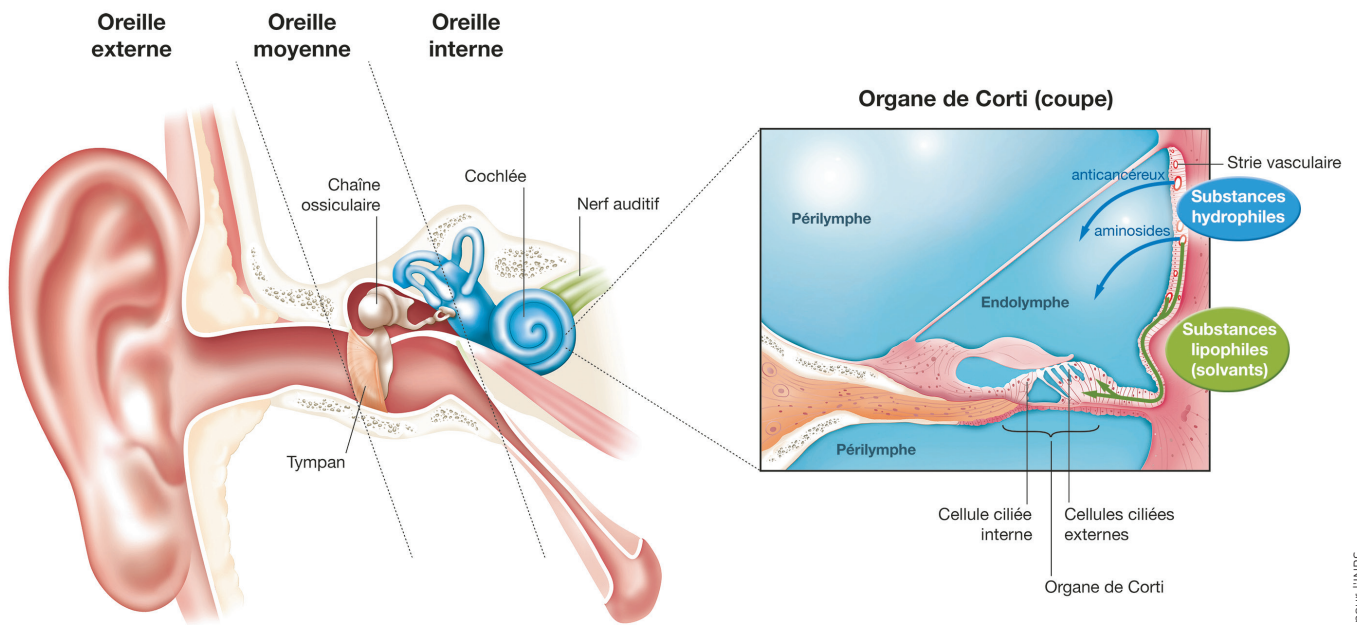


FIGURE 1 ↑  
Système auditif  
et organe de Corti  
(coupe).

fumée de cigarette provoque une synergie additive des effets sur l'audition [4]. On notera que, parmi les nombreuses substances présentes dans la fumée de tabac, le monoxyde de carbone et le cyanure d'hydrogène potentialisent les effets du bruit.

Parmi les ototoxiques d'origine professionnelle, les solvants aromatiques occupent une place importante. Présents en grande quantité dans l'industrie, le toluène entre dans la composition de peintures, vernis, encres et agents dégraissants, tandis que le styrène est surtout utilisé dans le processus de fabrication des matériaux composites (résine renforcée à la fibre de verre, utilisée dans l'aéronautique, le nautisme, le bâtiment et l'automobile). Très volatils et lipophiles, ils sont véhiculés par le sang après inhalation, ingestion ou transfert percutané. Ils provoquent alors des pertes cellulaires au niveau de la cochlée. De nombreuses études, réalisées chez l'animal, ont déjà souligné le caractère cochléotoxique des solvants aromatiques. Quant aux études épidémiologiques réalisées chez l'homme [5], elles se heurtent à de nombreux facteurs confondants, ce qui peut être la cause des conclusions moins tranchées que celles réalisées chez l'animal. En effet, les atteintes auditives des solvants aromatiques n'ont pas de signature fréquentielle particulière. De récentes études montrent que la localisation des atteintes est dirigée par la composition fréquentielle du bruit.

Les dommages ototoxiques de solvants aromatiques se superposent donc à ceux du bruit.

À la différence des solvants aromatiques, les solvants chlorés, comme le trichloréthylène par exemple, s'attaquent préférentiellement aux voies auditives intracochléaires. Ce mode d'action différent engendre des pertes dans la zone cochléaire qui discrimine les fréquences basses et médiums, tandis que les fréquences élevées semblent préservées. Quant au disulfure de carbone ( $CS_2$ ) et au n-hexane ( $C_6H_{14}$ ), ils affectent les voies auditives au-delà de la cochlée [6]. Ils sont davantage neurotoxiques que cochléotoxiques.

Certains gaz asphyxiants sont également ototoxiques. Le monoxyde de carbone (CO), répandu dans les activités de métallurgie et de l'industrie chimique, perturbe le fonctionnement des cellules ciliées internes. Le cyanure d'hydrogène (HCN), utilisé dans l'industrie chimique, agit davantage sur la strie vasculaire. La plupart du temps, les effets auditifs de ces gaz sont réversibles. Il a été démontré que le CO potentialise les traumatismes sonores en réduisant la capacité de récupération des cellules ciliées lors d'expositions au bruit. Le risque auditif apparaît donc à un niveau sonore moindre [7].

Le plomb, le mercure et le cadmium sont des métaux lourds dont la neurotoxicité et l'ototoxicité ont été démontrées. L'étain et ses composés organiques (tri-n-alkyl étain, triméthylétain



et triéthylétain) sont de puissants bactéricides et fongicides qui peuvent provoquer des pertes auditives. D'autres métaux lourds comme le germanium ou le manganèse, que l'on retrouve dans les fonderies, l'industrie du verre, de la teinture et des fertilisants notamment, entraînent aussi des atteintes auditives. Concernant le manganèse, la potentialisation des effets auditifs, lors d'une coexposition avec le bruit, a été démontrée dès les années 70. Face à ces risques, l'enjeu majeur est de parvenir à substituer les substances ototoxiques. En parallèle, il faut concevoir des outils capables d'identifier des souffrances cochléaires précoces pour éviter l'installation d'une perte d'audition induite soit par le bruit, soit par des agents ototoxiques, soit par l'association de ces deux nuisances. Aujourd'hui, l'audiométrie tonale liminaire est la seule technique utilisée pour diagnostiquer une surdité professionnelle. Avec deux inconvénients: elle fait appel à la participation du sujet et mesure la perception des sensations sonores sans pouvoir faire de discrimination entre souffrances cochléaires et perturbations centrales. Or, des mécanismes de compensation, tels que la plasticité cérébrale, permettent de maintenir une bonne sensibilité aux faibles bruits malgré de légères atteintes périphériques. De plus, l'absence de signature fréquentielle de nombreux ototoxiques et la multiplicité des facteurs rendent difficile la distinction entre un traumatisme acoustique et des déficits induits par des agents ototoxiques lors d'une mesure par audiométrie tonale. Ceci explique sans doute pourquoi seul le bruit est pris en compte comme facteur cochléo-traumatisant et fait l'objet d'une réglementation. Pourtant, l'expérimentation animale et l'épidémiologie ont fourni des informations précieuses sur les agents ototoxiques. Elles ont même permis l'identification des tissus cochléaires les plus vulnérables, en l'occurrence les cellules ciliées externes. Si l'audiométrie tonale reste un outil performant et indispensable au diagnostic d'une surdité, elle n'apparaît

pas la plus adaptée pour détecter précocement une atteinte du récepteur auditif périphérique. Les oto-émissions provoquées, sons émis par l'oreille à la suite d'une stimulation, traduisent spécifiquement le bon fonctionnement des cellules ciliées externes et permettent donc un diagnostic précoce et très sensible des atteintes cochléaires. Déjà utilisés en clinique, les produits de distorsion acoustique pourraient être un test complémentaire à la surveillance de l'audition des personnes exposées à des environnements de travail multifactoriels.

En préalable aux outils de diagnostic, une identification et une meilleure prise en compte des substances ototoxiques, ainsi que des phénomènes de synergie, permettraient d'améliorer considérablement la prévention des surdités professionnelles. La formation sur ces questions doit être plus largement promue. En effet, si on trouve facilement des environnements de travail bruyants sans présence de ces substances, il est très rare d'être exposé à un ototoxique seul. En présence d'ototoxiques, la règle sera souvent la multi-exposition. Or, les valeurs limites d'exposition professionnelle sont établies pour une mono-exposition.

En l'absence d'une réglementation intégrant cette problématique, les bonnes pratiques de terrain fondées sur l'information et la formation des intervenants en santé et en prévention au travail s'avèrent primordiales. Parmi ces sources d'information, l'outil MiXie France, accessible sur [www.inrs-mixie.fr](http://www.inrs-mixie.fr), permet d'évaluer les risques liés à une co-exposition à plusieurs agents chimiques en se fondant sur la règle d'additivité et de situer les niveaux d'exposition cumulés par rapport aux valeurs limites d'exposition professionnelle françaises.

La formation et les sources d'information sur ces risques ne pourront être pleinement efficaces sans une bonne transmission d'informations entre médecins de ville et services de santé au travail sur les expositions possibles à des substances ototoxiques d'origine extra-professionnelle. ●

## BIBLIOGRAPHIE

[1] VENET T., CAMPO P., THOMAS A., COUR C., RIEGER B., COSNIER F. *The tonotopicity of styrene-induced hearing loss depends on the associated noise spectrum*, *Neurotoxicol. Teratol.* 2015 « à paraître ».

[2] RYBACK L., RAMKUMAR V. *Ototoxicity*, *Kidney international* 2007; 72: 931-935.

[3] MARTÍNEZ-RODRÍGUEZ R., GARCÍA LORENZO J., BELLIDO PETI J., PALOU REDORTA J., GÓMEZ RUIZ J., VILLAVICENCIO MAVRICH H.

*Loop diuretics and ototoxicity*, *Acta Urol. Esp.* 2007; 31: 1189-1192.

[4] UCHIDA Y., NAKASHIMA T., ANDO F., NIINO N., SHIMOKATA H. *Is there a relevant effect of noise and smoking on hearing? A population-based aging study*, *Int. J. Audiol.* 2005; 44: 86-91.

[5] SLIWINSKA-KOWALSKA M., ZAMYSLAWSKA-SZMYTKE E., SZYMCAK W., KOTYLO P., FISZER M., WESOLOWSKI W., PAWLACZYK-LUSZCZYNSKA M. *Ototoxic effects of occupational exposure to styrene and co-exposure to styrene and noise*,

*J. Occup. Environ. Med.* 2003; 45: 15-24.

[6] HIRATA M., OGAWA Y., OKAYAMA A., GOTO S. *A cross-sectional study on the brainstem auditory evoked potential among workers exposed to carbon disulfide*, *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 1992; 64: 321-324.

[7] CHEN G., MCWILLIAMS M., FECHTER L. *Intermittent noise-induced hearing loss and the influence of carbon monoxide*, *Hear Res.* 1999; 138: 181-191.