



Comment explorer l'ototoxicité des solvants dans le cadre d'études épidémiologiques en milieu professionnel.

Valérie Demange, D. Chouaniere, G. Loquet, P. Perrin, A.C. Johnson, V. Planeau, V. Baudin, J.P. Toamain, T. Morata

► To cite this version:

Valérie Demange, D. Chouaniere, G. Loquet, P. Perrin, A.C. Johnson, et al.. Comment explorer l'ototoxicité des solvants dans le cadre d'études épidémiologiques en milieu professionnel.. [Rapport de recherche] Notes scientifiques et techniques de l'INRS NS 202, Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS). 2001, 34 p., ill., bibliogr. hal-01420173

HAL Id: hal-01420173

<https://hal-lara.archives-ouvertes.fr/hal-01420173>

Submitted on 20 Dec 2016

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

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

JANVIER 2001

N° ISSN 0397 - 4529

202

Comment explorer l'ototoxicité des solvants dans le cadre d'études épidémiologiques en milieu professionnel

**V. Demange, D. Chouanière, G. Loquet,
P. Perrin, A.C. Johnson, V. Planeau,
V. Baudin, J.P. Toamain, T. Morata**

INSTITUT NATIONAL DE RECHERCHE ET DE SECURITE

**SIEGE SOCIAL :
30, RUE OLIVIER-NOYER, 75680 PARIS CEDEX 14**

**CENTRE DE LORRAINE :
AVENUE DE BOURGOGNE, 54501 VANDOEUVRE CEDEX**

Comment explorer l'otoneurotoxicité des solvants dans le cadre d'études épidémiologiques en milieu professionnel

**Valérie Demange¹, Dominique Chouanière¹, Gérard Loquet¹, Philippe Perrin²,
Ann-Christin Johnson^{3,4}, Vincent Planeau¹, Vincent Baudin¹, Jean-Paul Toamain¹
et Thaïs Morata⁵.**

Les auteurs remercient vivement tous ceux qui ont suscité et/ou apporté tous leurs conseils à
la réalisation de ce travail et en particulier :

Per Nysten³, Jun Cheng⁴, Eva Svensson⁴, Björn Hagerman⁴ et Pierre Campo¹.

¹ Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS) pour la prévention des accidents et des
maladies professionnelles, Vandœuvre-lès-Nancy, France

² Service d'ORL, Hôpital d'enfants, Vandœuvre-lès-Nancy, France

³ National Institute for Working Life, Solna, Suède

⁴ Karolinska Institute, Stockholm, Suède

⁵ National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, USA

*Exemplaire à demander à D. Chouanière,
Département d'Epidémiologie en Entreprises, INRS,
Avenue de Bourgogne, BP n° 27, F - 54 501 Vandœuvre, France.
Tel : 03 83 50 21 22, fax : 03 83 50 20 15, E-mail : chouaniere@inrs.fr*

RESUME

Les solvants organiques sont d'utilisation courante en milieu industriel, et l'exposition combinée au bruit et aux solvants purs ou mélangés concerne de nombreux salariés de l'industrie.

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

Pour étudier les effets ototoxiques dans le cadre d'études épidémiologiques professionnelles, il faut disposer de tests adaptés. Cette adaptation doit tenir compte de plusieurs contraintes : les tests doivent pouvoir déterminer les niveaux lésionnels liés au processus ototoxique des solvants, ils doivent répondre à des critères de qualité nécessaires aux études épidémiologiques en général (reproductibilité et sensibilité), et tenir compte de l'environnement dans lequel ils seront effectués, en entreprise, auprès de salariés a priori asymptomatiques.

Deux batteries audiologiques font référence, ce sont celles mises au point par les équipes suédoises d'Odkvist et de Johnson. Elles utilisent un matériel vocal adéquat qui n'est pas disponible en français. Les auteurs ont donc choisi de développer une batterie en langue française, comparable aux batteries de référence existantes tout en respectant les contraintes de pertinence et de qualité des tests, de faisabilité en entreprises et en utilisant le matériel vocal français disponible.

La batterie en langue française proposée ici comprend l'audiométrie tonale liminaire selon la technique d'Hughson Westlake, l'audiométrie vocale dans le bruit selon la méthode d'interpolation d'Hagerman, l'audiométrie vocale à interruptions périodiques adaptée avec listes de Fournier, la recherche des réflexes stapédiens et l'étude des produits de distorsion.

MOTS-CLES : Solvants organiques, bruit, ototoxicité, neurotoxicité, tests auditifs, multiexposition

ABSTRACT

How to explore the otoneurotoxicity of solvents in the framework of epidemiological studies in the work environment

Organic solvents are used in the industrial environment, and the combined exposure to noise and solvents (pure or in mixtures) is of concern to numerous workers from various economic sectors.

Although the effects of organic solvents on the central nervous system are well known, their sensorineural effects, particularly in the auditory system, constitute a new area for research. Studies conducted with experimental animals have shown that the combined exposure to solvents and noise results in a synergistic effect on the auditory system, and that the lesions can be both cochlear and retrocochlear. In humans, there is now evidence from epidemiological studies in the occupational environment suggesting an ototoxic effect of some single solvents and solvent mixtures, as well as evidence of an interaction between noise and solvents on the auditory function.

To study these ototoxic effects in the framework of epidemiological studies in work environments, it is necessary to customize a test battery. Such a battery must be subject to the following constraints: tests must contribute to the determination of the proportion of the lesion attributable to the ototoxic properties of the solvents; they must meet criteria expected from epidemiologic studies (reproducibility and sensitivity); and it should be possible for them to be performed in the work environment, with workers who a priori are asymptomatic.

Two different audiological batteries have been developed by Swedish research groups (Odkvist et al., 1987; Johnson et al., 1998). Both batteries use speech material that is not available in French. This report outlines the development of a test battery in French, which is comparable to the Swedish batteries, taking into consideration the pertinence and quality of tests, their feasibility, and the availability of French speech materials.

The test battery proposed in this report consists of pure-tone audiometry using the Hughson Westlake technique (Portmann and Portmann, 1988), speech audiometry in noise as proposed Hagerman (1982), interrupted speech audiometry with lists adapted from Fournier (Portmann and Portmann, 1988), stapedius reflex testing, and the distortion product otoacoustic emissions.

KEYWORDS: Organic solvents, noise, ototoxicity, neurotoxicity, audiological tests, multiple exposures

Abstract references:

Hagerman B: Sentences for testing speech intelligibility in noise. *Scand Audiol* 1982;11:79-87.

Johnson AC, Morata TC, Andersson B, Nylén P, Hagerman B, Lindh T, Svensson EB: Hearing loss after exposure to styrene and noise: a pilot study. *Biological effects of noise*; in Prasher D, Luxon L (ed): 1998, vol 1, pp 280 -294.

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

Portmann M, Portmann C: *Précis d'audiométrie clinique avec atlas audiométrique*; Anonymous Masson, 1988, pp. 57 -75.

SOMMAIRE

GLOSSAIRE	5
1. INTRODUCTION ET OBJECTIFS	6
2. EXPLORATION AUDIOLOGIQUE EN EPIDEMIOLOGIE : CONTRAINTES METHODOLOGIQUES	8
3. LES BATTERIES AUDIOLOGIQUES DE REFERENCE	10
3.1. BATTERIE D'ODKVIST	10
3.2. BATTERIE DE JOHNSON.....	11
4. ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES SUR L'OTOTOXICITE DES SOLVANTS.....	13
4.1. L'EXPERIMENTATION ANIMALE	13
4.1.1. Exposition aux solvants seuls.....	13
4.1.2. Exposition combinée aux solvants et au bruit	15
4.2. LES ETUDES CHEZ L'HOMME	16
4.2.1. Exposition aux solvants seuls.....	16
4.2.2. Exposition combinée aux solvants et au bruit	18
5. PROPOSITION D'UNE BATTERIE DE TESTS AUDIOLOGIQUES EN LANGUE FRANÇAISE	22
5.1. CONTRAINTES ET DIFFICULTES.....	22
5.2. ADAPTATION DE 3 TESTS POUR LA BATTERIE EN LANGUE FRANÇAISE.....	22
5.2.1. L'audiométrie tonale liminaire.....	22
5.2.2. L'audiométrie vocale dans le bruit.....	23
5.2.3. Test d'audiométrie vocale à interruptions périodiques.	25
5.3. EQUIVALENCE ENTRE LES BATTERIES SUEDOISE ET FRANÇAISE	26
5.4. ESSAIS ACOUSTIQUES	26
6. CONCLUSION	28

GLOSSAIRE

ACGIH :	American Conference of Governmental Industrial Hygienists
BAER :	Brainstem Auditory Evoked Responses
CCE :	Cellules Ciliées Externes
CCI :	Cellules Ciliées Internes
DPOEs :	Distortion Product of Otoacoustic Emissions = Produits de distorsion des otoémissions acoustiques
IC :	Intervalle de Confiance à 95%
INRS :	Institut National de Recherche et de Sécurité pour la prévention des accidents et des maladies professionnelles
ISO :	Organisation Internationale de Normalisation
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
ORL :	Oto-Rhino-Laryngologique
PEA :	Potentiels Evoqués Auditifs
PMTF :	Psychoacoustical Modulation Transfert Function
PPM :	Parties Pour Million
SNC :	Système Nerveux Central
SS :	Sécurité Sociale
VLE :	Valeur Limite d'Exposition à court terme
VME :	Valeur limite de Moyenne d'Exposition

1. INTRODUCTION et OBJECTIFS

Les solvants organiques purs tels que le sulfure de carbone, le toluène, le xylène, le trichloréthylène, le chlorure de méthylène, le styrène, ou mélangés tel que le white-spirit sont des produits largement utilisés dans les encres d'imprimerie, les peintures, les laques, les colles, les dégraissants, les détachants. Leur utilisation dans certaines branches industrielles peut s'accompagner d'une exposition à de hauts niveaux sonores. Ainsi, en France, l'enquête SUMER 1994 a recensé 2,4 millions de salariés exposés, dans le cadre de leur travail, aux solvants, et parmi ceux-ci certains sont exposés à un double risque ototoxique : bruit et solvants [1].

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

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

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

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

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

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

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

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

La reconnaissance des effets neuro-centraux chroniques des solvants, qui persistent même après élimination du solvant de l'organisme a longtemps alimenté des débats scientifiques. La classification de Raleigh a finalement fait l'objet d'un consensus : les premiers symptômes (atteinte de la mémoire et troubles du caractère à type d'irritabilité) constituent le syndrome psycho-organique. Si l'exposition se prolonge dans le temps, ce syndrome d'abord réversible évolue vers une encéphalopathie toxique présentant toutes les caractéristiques d'une démence. La plupart des pays européens ont adopté une législation reconnaissant les effets chroniques neuro-centraux des solvants comme maladie professionnelle. En France, cette réparation est très restrictive ne concernant que le sulfure de carbone (Tableau des Maladies Professionnelles du Régime Général de la SS n°22 [7]) et les dérivés halogénés des hydrocarbures aliphatiques : chloroforme, trichloréthylène, chlorure de méthylène, perchloréthylène, etc. (Tableau des Maladies Professionnelles du Régime Général de la SS n°12 [7]). Pour de nombreux solvants et leurs mélanges, les effets neuro-centraux qu'ils soient aigus ou chroniques ne sont pas reconnus.

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

Plus récemment, des équipes de recherche se sont intéressées aux effets neuro-sensoriels et en particulier à l'atteinte auditive en cas d'exposition aux solvants. Des recherches expérimentales chez l'animal et épidémiologiques chez l'homme au travail ont permis de mettre en évidence des effets ototoxiques d'une telle exposition, de préciser, dans certains cas, la relation dose-effet et d'envisager certains des mécanismes physiopathologiques de cette ototoxicité.

Dans un premier temps, l'exploration audiolgique, dans le cadre des études épidémiologiques d'ototoxicité, sera envisagée ; les qualités intrinsèques des tests audiolgiques seront précisées et deux batteries audiolgiques mises au point pour la mesure des effets ototoxiques seront présentées.

Puis une revue de la littérature sur la pathologie auditive liée à une exposition professionnelle des solvants sera réalisée en insistant sur un domaine récent : les effets de la co-exposition bruit, solvants.

Enfin une batterie audiolgique adaptée au contexte de la recherche épidémiologique dans les entreprises françaises sera proposée.

2. EXPLORATION AUDIOLOGIQUE EN EPIDEMIOLOGIE : CONSTRAINTES METHODOLOGIQUES

Les spécificités et les difficultés des études épidémiologiques consacrées à l'évaluation des déficits auditifs lors d'expositions professionnelles qu'elles soient liées aux solvants ou au bruit ont été résumées dans l'article de Morata et Lemasters [9].

Le choix des tests auditifs est l'un des points les plus déterminants de la qualité d'une étude. En effet, la mesure des effets ototoxiques des solvants dans un cadre de recherche a nécessité le développement de batteries de tests adaptés, parfois différents de ceux utilisés en clinique. Ceci pour deux raisons : d'une part, les exigences quant aux qualités intrinsèques des tests sont différentes selon qu'ils sont utilisés en épidémiologie ou en clinique, d'autre part, les conditions de l'exploration, réalisée auprès de salariés a priori indemnes, nécessitent des aménagements.

En effet, les tests audiologiques utilisés en épidémiologie, doivent être de façon impérative reproductibles et sensibles, et de façon plus relative, spécifiques et exacts [10, 11].

La qualité essentielle d'un test quand il est utilisé en épidémiologie est sa reproductibilité. Quand un phénomène biologique, quel qu'il soit, est mesuré, plusieurs fois, chez un même individu, on peut observer une variation dans les résultats. Il s'agit de la variabilité intra-individuelle pour laquelle les facteurs responsables peuvent être connus, comme par exemple les variations nycthémérales dans le dosage de la cortisolémie ; l'épidémiologiste s'attachera alors à les prendre en compte dans le protocole : des prélèvements sanguins seront réalisés à la même heure chez tous les sujets.

Mais la variabilité de la mesure observée chez un même individu lors de mesures répétées dans des conditions identiques peut aussi résulter de l'utilisation d'un outil peu fiable. Ainsi, la reproductibilité ou fiabilité d'un test est sa propriété à donner des résultats comparables dans des situations comparables : les mesures doivent être indépendantes de l'investigateur et si elles sont répétées, dans le temps, chez un même sujet, elles doivent être, en l'absence d'un changement réel, identiques. Le recours à un test reproductible limite donc la dispersion de la mesure qui grève la puissance statistique d'une étude épidémiologique : plus la dispersion est large, plus le nombre de sujets nécessaire à inclure dans une étude devra être grand.

La deuxième qualité attendue d'un test utilisé en épidémiologie est sa bonne sensibilité. La sensibilité d'un test est sa capacité à détecter des altérations débutantes d'une lésion ; elle correspond à la proportion de personnes considérées comme ayant une lésion par le test parmi les personnes ayant réellement cette lésion, diagnostiquée par le test de référence (golden reference). Plus cette proportion est forte, plus le test détecte la lésion et meilleure est sa sensibilité. Un test sensible permet de mettre en évidence une relation entre une exposition aux solvants et un déficit auditif même si le déficit est faible. Un test sensible contribue également à limiter le nombre de sujets à inclure dans une étude.

Dans l'idéal, les tests audiologiques devraient être " spécifiques " du mécanisme ototoxique et différencier l'effet des solvants des autres étiologies comme les infections, l'exposition au bruit ou la prise de substances thérapeutiques ou d'alcool. En pratique, faute de tests spécifiques disponibles, cette discrimination ne peut se faire que par la prise en compte de l'anamnèse de chaque sujet participant à l'étude (certaines des atteintes mentionnées ci-dessus

étant d'ailleurs des critères d'exclusion de l'étude) et par l'analyse des caractéristiques des atteintes (spectre fréquentiel atteint, etc...). Le recours à une batterie capable de localiser le niveau d'atteinte des voies auditives : cellules ciliées cochléaires, premier neurone, second neurone et cortex auditif est le seul moyen d'établir un diagnostic étiologique. Les études récentes chez l'animal [12-14] ont, en effet, montré que les solvants ont probablement un double mécanisme de toxicité, par action directe sur le nerf auditif et sur les cellules ciliées. Il importe donc de pouvoir confirmer, chez l'homme, ces niveaux lésionnels pour pouvoir les rapporter à l'exposition aux solvants. Bien sûr, il faut associer des tests qui vérifieront l'intégrité des niveaux anatomiques en aval pour éliminer les fausses atteintes en amont [9].

Dans l'intérêt des participants à l'étude dont les explorations peuvent également permettre le dépistage de pathologie débutante, les tests que l'on utilise en épidémiologie doivent effectuer des mesures exactes. Celles-ci sont des mesures conformes à la valeur réelle du phénomène mesuré ; par exemple la mesure du déficit auditif doit correspondre à la valeur réelle de la perte auditive. A partir des résultats des tests, les salariés dépistés pourront être orientés vers des cliniciens pour un bilan diagnostique. Il faut que l'étalonnage des appareils utilisés soit vérifié afin que ce dépistage soit pertinent. Si la mesure se révélait inexacte, surévaluant, par exemple, de 5 dB un déficit à l'audiogramme, cette inexactitude de la mesure serait néanmoins sans conséquence sur les résultats de l'étude pourvu que l'erreur soit rigoureusement stable tout au long de l'étude et équivalente chez tous les sujets.

Par ailleurs, les circonstances et les conditions de l'examen audiolinguistique sont différentes d'une pratique clinique et il convient de prendre en compte son acceptabilité du point de vue de l'employé, de l'employeur et de l'investigateur.

Les patients examinés en clinique présentent habituellement des symptômes dans la sphère oto-rhino-laryngologique (ORL) ou "déficience" selon l'OMS [15], ils sont personnellement concernés et par conséquent motivés, apportant toute leur coopération aux examens réalisés. Des salariés, a priori, sains, même ayant donné leur consentement éclairé, n'auront pas la même motivation pour participer à des tests qui, de plus, ont toutes chances de leur être inconnus.

Quand les explorations se déroulent en entreprises le temps disponible est limité car les salariés quittent leur poste de travail pour réaliser les explorations et l'accord des chefs d'entreprises pour la réalisation de l'étude est directement lié au temps d'"immobilisation" de chaque salarié.

Les salles où peuvent se dérouler les explorations sont loin de respecter les conditions de cabines insonorisées ; il faut donc contrôler le niveau sonore ambiant et tenir compte de cette situation dans les modes opératoires des explorations.

3. LES BATTERIES AUDIOLOGIQUES DE REFERENCE

3.1. BATTERIE D'ODKVIST

A partir de 1982, l'équipe d'Odkvist, en liaison avec un département de pathologie professionnelle, a mis au point une batterie de tests audiologiques destinée à évaluer l'état fonctionnel du système auditif à différents niveaux dans le cadre d'études des effets des solvants [16].

Cette batterie inclut huit tests explorant l'état fonctionnel de tout ou partie du système auditif :

1. Audiométrie tonale liminaire (pure tone audiometry) selon la méthode ascendante automatique et manuelle de la norme de l'Organisation Internationale de Normalisation (ISO) 6189 [17].
2. Audiométrie vocale dans le silence. Ce test consiste à faire répéter au sujet des mots calibrés entendus dans le silence. Il fournit deux paramètres :
 - le seuil d'intelligibilité de la parole (speech reception threshold) qui est le seuil d'audition pour lequel 50% des mots de 2 syllabes phonétiquement équilibrés (spondées) présentés dans le silence sont correctement répétés. Les spondées ne privilégient aucune sonorité comme, par exemple, les consonnes sifflantes.
 - le pourcentage de discrimination (maximum speech discrimination) : c'est la proportion de spondées correctement répétées sur une liste de 50 mots, présentés avec une intensité de 35 dB au-dessus du seuil d'intelligibilité. Si, par exemple, le sujet répète correctement 25 mots, son pourcentage de discrimination est de 50%.Ces deux paramètres permettent de tester l'ensemble de la fonction auditive, explorant le système auditif des récepteurs sensoriels aux aires corticales.
3. Audiométrie vocale avec interruptions périodiques (interrupted speech). Elaboré en 1973 par Korsan-Bengsten, ce test permet de localiser le niveau de l'atteinte aux voies centrales auditives et au cortex [18]. Il consiste à faire entendre au sujet des phrases qui sont masquées à intervalles réguliers par des silences à la fréquence de 4, 7 ou 10 interruptions par seconde. Après un temps d'entraînement au test permettant au sujet de se rendre compte de ce qu'on attend de lui et de déterminer l'intensité sonore pour laquelle il entend tous les mots en l'absence d'interruption, on lui soumet 25 phrases de 4 mot-clés par phrase testant ainsi 100 mots en tout. Le pourcentage de discrimination est également la proportion de mots correctement répétés.
4. Seuils du réflexe stapédien (stapedian reflex). La recherche de ce réflexe se fait en ipsi et contralatéral aux fréquences 0.5, 1, 2, 3 et 4 kHz. La présence de ces réflexes contribue à mettre en évidence, sous réserve que sa partie effectrice soit intègre, des lésions du tympan, de l'oreille moyenne, de l'oreille interne, des noyaux cochléaires et des noyaux gris centraux [19].
5. Etude de la fatigabilité du réflexe stapédien (reflex decay test) : elle consiste à solliciter le réflexe stapédien pendant 10 secondes en ipsi et contralatéral aux fréquences 0.5 et 1 kHz

de manière à objectiver une baisse pathologique de ces réflexes, qui passerait inaperçue lors de la simple recherche du seuil [20].

6. Audiométrie de phase (phase audiometry) : un son pur de 500 Hz est appliqué à l'aide d'un casque. L'intensité émise dans chaque écouteur peut être modifiée de façon indépendante et les deux intensités sont réglées pour que le sujet perçoive le son au milieu de la tête. D'abord simultané, le son dans les deux écouteurs est progressivement et aléatoirement décalé dans le temps de manière à tester l'audition binaurale. Ce test permet de localiser des lésions rétro-cochléaires [21].
7. Potentiels évoqués auditifs précoces (PEA précoces) ou brainstem auditory evoked responses (BAER) : ils explorent l'activité du nerf acoustique (onde I), la conduction de celui-ci au tronc cérébral (intervalle I-V) et la conduction au sein de celui-ci (intervalles I-III et III-V) [22].
8. Potentiels tardifs cognitifs (cortical response audiometry) : utilisés classiquement pour mettre en évidence des tumeurs ponto-cérébelleuses, ils sont également supposés explorer les voies auditives plus en amont [22].

L'évolution technologique et la meilleure connaissance des mécanismes de neurotoxicité ont permis de perfectionner cette première batterie. Ainsi, Johnson et coll. [23] ont proposé dans le cadre d'une étude sur la neurotoxicité du styrène une batterie plus complète.

3.2. BATTERIE DE JOHNSON

Elle a en commun avec la précédente 5 tests : la recherche des seuils des réflexes stapédiens et l'étude de leur fatigabilité, l'audiométrie vocale avec interruptions périodiques et les potentiels évoqués auditifs précoces et tardifs. Johnson l'a complétée avec 5 nouveaux tests [23] :

1. Audiogramme de Békésy à fréquences fixes et à enregistrement automatique.
Un son pur et pulsé d'une durée de 500 ms est envoyé avec un intervalle inter-stimulus de 500 ms. L'émission sonore est effectuée à des niveaux croissants et décroissants selon la réponse du sujet. Chaque fréquence est testée séparément : par exemple, un son de 1 kHz est appliqué en faisant varier son intensité six fois (les intensités testées s'échelonnent de -20 dB à 100 dB) ; les valeurs extrêmes sont éliminées et la moyenne est calculée avec les valeurs restantes. Cette moyenne est retenue pour la fréquence 1 kHz. Le temps nécessaire pour tester chaque fréquence est d'environ 1 minute pour un salarié non entraîné. La première fréquence testée est 1 kHz, puis 2, 3, 4, 6, 8 et 0.5 kHz, se concluant par un deuxième test contrôle à 1 kHz. En cas de divergence entre les 2 séries à 1 kHz, la valeur retenue est celle du dernier contrôle. La résolution de l'audiogramme de Békésy est de 0.5 dB, 10 fois supérieure à celle obtenue par l'audiogramme classique ; elle est utile pour mettre en évidence des déficits mineurs [23].
2. Tympanométrie classique.

3. Test de l'intelligibilité dans le bruit (speech in noise test). Ce test explore le premier neurone rétrocochléaire. Il consiste à déterminer le seuil de répétition correcte pour 50% de mots présentés avec une intensité sonore fixe mais masqués par un bruit d'intensité croissante. Le matériel vocal a été mis au point par Hagerman [24]. Il s'agit de phrases brèves de 5 mots, correctement construites d'un point de vue grammatical mais dépourvues de sens telles que "Bosse has twelve light rings". Ces phrases sont générées à l'aide d'un programme informatique qui extrait de façon automatique un mot dans des fichiers de mots regroupés selon leur fonction syntaxique : sujet, verbe et complément. Des conjonctions peuvent être éventuellement ajoutées aux mots. L'assemblage aléatoire de mots atténue la composante cognitive de la phrase et empêche le sujet de s'aider de la compréhension intellectuelle de la phrase pour pallier un déficit sensoriel [25].
4. Psychoacoustical Modulation Transfert Function (PMTF) : ce test évalue la capacité de l'oreille à suivre les modulations naturelles de l'intensité de la parole. On utilise un bruit dont l'intensité est modulée. Un signal sonore très bref de même fréquence que le bruit est appliqué soit au pic d'intensité du bruit, soit à son minimum d'intensité.
5. Produits de distorsion des otoémissions acoustiques (Distortion Product of Otoacoustic Emissions, DPOEs) : ils évaluent l'état fonctionnel des cellules ciliées cochléaires en étudiant la réponse de la cochlée à deux stimuli sonores simultanés de fréquence F_1 et F_2 . Le rapport de ces fréquences est $F_2/F_1=1.225$ et les intensités sonores de ces stimuli sont telles que $I_1=I_2+10$ dB. Il existe deux types d'appareils reposant sur deux types de mesure : soit l'on fixe I_1 et I_2 et l'on fait varier F_1 et F_2 , soit l'on fixe F_1 et F_2 et on fait varier I_1 et I_2 [26]. Dans la batterie de Johnson, les produits de distorsion sont mesurés pour des fréquences qui varient de 0.5, 1, 2, 3, 4, 6 et 8 kHz pour des intensités sonores I_1 fixées à 45 et 65 dB [23].

4. ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES SUR L'OTOTOXICITE DES SOLVANTS

La recherche sur l'ototoxicité des solvants a été menée chez l'animal, mais aussi chez l'homme, dans le cas d'exposition aiguë ou chronique aux solvants seuls ou combinés au bruit.

4.1. L'EXPERIMENTATION ANIMALE

4.1.1. Exposition aux solvants seuls

Toluène. Ce composé est un solvant organique aromatique dont la structure chimique est proche de celle du benzène. Plusieurs auteurs ont montré à l'aide de techniques comportementales ou électrophysiologiques, que l'inhalation ou l'ingestion de toluène entraîne des déficits auditifs permanents chez le rat [12, 27-36]. Ces pertes auditives ont tout d'abord été localisées dans la région cochléaire discriminant les hautes fréquences [27, 31] puis plus récemment dans les fréquences moyennes [33, 37, 38], c'est-à-dire dans la gamme de meilleure sensibilité auditive pour le rat. Il s'agissait probablement d'une atteinte périphérique puisque l'exposition au toluène n'entraînait pas de modification des latences des PEA au niveau du tronc cérébral [31]. Les produits de distorsion des otoémissions enregistrés chez des rats exposés à des vapeurs de toluène ont présenté des amplitudes réduites [39], ce qui traduisait une altération du fonctionnement des cellules ciliées externes (CCE). Ceci a été confirmé par les études morphologiques qui ont montré des pertes de CCE, graduellement de la 3^{ème} vers la 1^{ère} rangée [12, 32]. Les effets du toluène ont été opposés aux pertes cellulaires induites par le bruit [40] ou les aminoglycosides [41] par exemple, qui endommageaient d'abord la 1^{ère} rangée, puis les 2^{ème} et 3^{ème} rangées.

McWilliams et coll. se sont intéressés à l'ototoxicité aiguë du toluène chez le cochon d'Inde, à des doses d'exposition inférieures à celles utilisées d'habitude dans les études du déficit auditif permanent chez le rat [42]. Des dysfonctions auditives transitoires ont été objectivées pour des doses de 250 ppm ; elles étaient associées à une baisse temporaire de l'activité enzymatique de la succinate déshydrogénase des cellules ciliées externes de la région cochléaire qui discriminent les moyennes fréquences. Aucune anomalie morphologique telle que la mort de cellule ciliée n'a été observée. L'ototoxicité du toluène existe même à de faibles doses chez le cochon d'Inde et se traduit par une baisse de l'activité énergétique des cellules ciliées.

Styrène. La structure chimique du styrène est proche de celle du toluène et son ototoxicité a été mise en évidence chez le rat [37, 43]. L'allure du traumatisme est en tout point identique à celle induite par le toluène [44] mais avec des concentrations deux fois moins importantes. En conséquence, le styrène semble deux fois plus ototoxique que le toluène [43, 44]. Les analyses morphologiques cochléaires ont montré une disparition progressive des CCE de la 3^{ème} vers la 1^{ère} rangée [44, 45] tandis que les cellules ciliées internes (CCI) étaient relativement bien préservées. Le styrène endommage également les corps cellulaires des neurones situés dans les ganglions spiraux médian et basal [46, 47] : le

styrène est donc un solvant ototoxique potentiellement neurotoxique, comme le suggère Arlien-Soborg [4] dans ses conclusions.

Le styrène provoque également une atteinte vestibulaire chez l'animal. En effet, chez le lapin, Larsby et coll. [48] ont montré que l'injection de styrène dans la veine jugulaire provoquait l'apparition d'un nystagmus de position, c'est-à-dire un nystagmus lié à la position de la tête dans l'espace. Chez le rat, Tham et coll. [49, 50] ont mis en évidence une modification du réflexe vestibulo-oculaire après injection de styrène qui se traduit par un allongement de la durée du nystagmus au cours d'épreuves d'accélération rotatoire.

Xylène. La structure chimique du xylène est proche de celles du toluène et du styrène. L'exposition de rats à différents mélanges de xylènes (ortho, méta et para-xylène) a provoqué soit des déficits auditifs permanents dans la gamme des fréquences moyennes [37], soit peu ou pas de modifications de la fonction auditive [35, 36]. Ces différences résultaient probablement des proportions entre les trois isomères dans les mélanges utilisés.

Trichloroéthylène. Différents auteurs ont rapporté les effets ototoxiques du trichloroéthylène chez le rat [37, 51-54]. Cependant, à la différence des solvants aromatiques, les pertes auditives induites par le trichloroéthylène n'apparaissent qu'après exposition à des concentrations élevées (≥ 2000 ppm, 6-18h/jour pendant 1-12 semaines). Les pertes auditives étaient localisées dans la région des fréquences moyennes [37] et résultaient d'une atteinte préférentielle des corps cellulaires des neurones spiraux situés dans le ganglion spiral médian [55]. L'ototoxicité du trichloroéthylène est donc d'origine neuronale. Certains auteurs ont montré que le trichloroéthylène a également un effet sur le système vestibulaire [56, 57]. Il provoque notamment l'apparition d'un nystagmus de position et une augmentation de la durée des phases lentes.

Autres solvants. Le chlorobenzène [58, 59] et l'éthylbenzène sont d'autres solvants dont la structure chimique est proche de celle du toluène et sont ototoxiques chez le rat.

Le n-hexane (solvant aliphatique) et le disulfure de carbone (composé inorganique) sont des agents neurotoxiques qui ont été associés à une diminution de la sensibilité auditive. En fait, les études réalisées chez le rat ont montré un effet sur les latences et les amplitudes des PEA au niveau du tronc cérébral [60-62]. Ces données plaident en faveur d'une ototoxicité d'origine rétrocochléaire.

Mécanismes possibles de l'ototoxicité des solvants aromatiques. Les études d'ototoxicité réalisées avec les solvants ont montré que la région cochléaire discriminant les fréquences moyennes était la première endommagée. La tonotopie du traumatisme est donc très différente de celle obtenue avec d'autres agents ototoxiques tels que les aminoglycosides [63, 64] ou les antitumoraux [64] qui endommagent en premier lieu la base de la cochlée, c'est-à-dire les hautes fréquences. Les solvants altèrent le fonctionnement des cellules de l'organe de Corti et en particulier les CCE qui disparaissent progressivement de la 3^{ème} vers la 1^{ère} rangée [44]. Ce type de dommage est vraisemblablement dû au mode de contamination de la cochlée qui s'effectuerait, selon Campo et coll. [14], par voie sanguine, à partir de la strie vasculaire, via les cellules du sulcus externe. Compte tenu de la capacité des solvants à modifier la fluidité membranaire [66-68], la contamination des CCE serait susceptible de provoquer une déstructuration des membranes de ces cellules [13]. La motilité des CCE serait alors perturbée et la transduction mécanosensorielle altérée. Par ailleurs, les dommages observés au niveau du

ganglion spiral avec le styrène et le trichloroéthylène suggèrent également l'existence d'une atteinte rétrocochléaire, par voie neuronale.

En ce qui concerne les effets des solvants sur le système vestibulaire, les travaux effectués ont montré que le réflexe vestibulo-oculaire était altéré [57, 69, 70]. En fait, selon certains auteurs, ce serait la connexion GABAergique entre le vestibule et le cervelet qui serait affectée [69, 71].

4.1.2. Exposition combinée aux solvants et au bruit

Toluène - Bruit. La première étude des effets combinés bruit-solvants chez l'animal a été réalisée par Johnson et coll. [72, 73] qui ont successivement exposé des rats au toluène et au bruit. Une synergie des effets a alors été mise en évidence. Une interaction synergique entre toluène et bruit a également été observée après exposition consécutive de rats au toluène puis au bruit [74]. Cette interaction a été mise en évidence pour des niveaux d'exposition au toluène assez élevés (1000, 1500 et 2000 ppm). Les pertes auditives n'étaient pas plus importantes à 2000 qu'à 1500 ppm, indiquant un effet plafond. Une exposition aiguë au bruit a été réalisée trente jours après l'exposition au toluène et une interaction a été observée à 1500 ppm et non plus à 1000 ppm, suggérant que la présence du toluène dans la cochlée est nécessaire pour un effet synergique maximal.

En revanche, dans le cas d'une exposition successive au bruit puis au toluène, une simple addition des effets a été observée.

L'exposition simultanée bruit-toluène a été réalisée par Lataye et Campo [75] et a confirmé l'existence d'une interaction entre ces deux agents. Après exposition combinée, les pertes auditives et les pertes de cellules ciliées étaient supérieures à la somme des pertes induites par chaque agent seul ce qui suggère l'existence d'une interaction synergique entre le toluène et le bruit. Sur le plan morphologique, les cochlées de ces animaux présentaient à la fois des pertes de CCE, caractéristiques d'une pathologie due au toluène, et des dommages au niveau des stéréocils, caractéristiques d'un traumatisme dû au bruit.

Styrène - Bruit. L'exposition combinée au styrène et au bruit a été réalisée par Lataye et coll. [46, 47] chez le rat et a montré des pertes auditives et cellulaires supérieures à la somme des pertes induites par chaque agent seul. Il s'agissait donc d'une synergie des effets due à la coexistence de pathologies d'origine chimique, due au styrène, et d'origine mécanique, due au bruit.

Trichloroéthylène - Bruit. L'exposition combinée au trichloroéthylène et au bruit réalisée chez le rat par Muijsers et coll. [76] a montré que l'amplitude des pertes auditives était également supérieure à la somme des pertes induites par chaque agent seul. Malheureusement, aucune analyse morphologique n'a été effectuée.

L'expérimentation animale suggère que les solvants ont des mécanismes ototoxiques divers et qu'il y a un effet synergique de l'exposition combinée au bruit et aux solvants, pour des doses d'exposition relativement importantes [77]. Ceci est suffisamment préoccupant pour que des études épidémiologiques soient menées, notamment en milieu professionnel, où la co-exposition est une situation fréquente, même si les doses d'exposition aux solvants sont généralement beaucoup plus faibles.

4.2. LES ETUDES CHEZ L'HOMME

La recherche chez l'homme s'est développée en parallèle de celle menée chez les animaux, notamment en milieu professionnel.

4.2.1. Exposition aux solvants seuls

Exposition aiguë

Dans la littérature on ne retrouve que peu d'études sur les effets auditifs de l'exposition aiguë aux solvants seuls. Une seule a mis en évidence une diminution d'amplitude de la deuxième onde des potentiels évoqués auditifs précoces après une exposition à 50 ppm de trichloréthylène pendant trois heures et demi [78].

Les études sur l'exposition aiguë aux solvants se sont essentiellement centrées sur les atteintes cognitives et vestibulaires [79-81] potentiellement à risque d'accidents du travail. En effet, dans une logique de sécurité professionnelle à court terme, il semble légitime de se préoccuper en premier lieu des atteintes psychomotrices, de l'attention ou de l'équilibre, dangereuses dans un contexte de travail sur machine ou sur échafaudage.

Ainsi, trois études ont mis en évidence, en cas d'exposition aiguë aux solvants [79-81], une atteinte de l'équilibre, telle qu'une perturbation du test de Romberg et du test optokinétique, une altération de la dextérité manuelle, une accélération de la vitesse des saccades oculaires, et une perturbation de la suppression des mouvements oculaires sur fauteuil rotatoire.

Exposition chronique

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

Sulfure de carbone. Les PEA de 75 salariés d'une usine fabriquant de la viscose, exposés au sulfure de carbone, ont été comparés à ceux de 40 salariés d'une usine fabriquant du nylon, non exposés. Les exposés ont été répartis en trois groupes selon la durée et l'actualité de l'exposition professionnelle : en cours depuis plus de 240 mois (34 salariés), interrompue et ayant duré plus de 120 mois (16 salariés) et actuelle, entre 24 et 84 mois (25 salariés). Les latences du pic V ainsi qu'entre les pics III-V et I-V étaient significativement plus longues dans le groupe pour lequel la durée d'exposition était la plus longue. L'allongement significatif de la latence entre les pics III-V suggère que l'exposition chronique au sulfure de carbone altère les voies auditives ascendantes du tronc cérébral. La récupération semble possible, les PEA du groupe où l'exposition a été interrompue n'étant pas significativement altérés par rapport à ceux du groupe témoin [82].

Styrène. Une perte d'audition pour des fréquences supérieures à 16 kHz chez 59 travailleurs exposés à des doses de styrène de 14 à 33 ppm depuis 9 ans en moyenne a été retrouvée chez les salariés les plus exposés comparés aux moins exposés [83].

L'exposition chronique à ce solvant peut également induire des atteintes du cervelet et du tronc cérébral : 18 travailleurs de l'industrie du plastique de bateaux de plaisance, exposés à des doses de styrène de 6 à 23 ppm pendant 11 ans en moyenne, ont présenté une

augmentation des oscillations posturales en condition yeux ouverts et yeux fermés et des anomalies au test de suppression visuelle sur fauteuil rotatoire. Pour sept personnes, l'audiométrie vocale avec interruptions périodiques et les potentiels tardifs cognitifs étaient perturbés [84].

Toluène. Parmi 300 travailleurs dans l'imprimerie exposés à 97 ppm de toluène pendant 12 à 14 années, 40 salariés, exempts de toute atteinte auditive, ont été sélectionnés. Un groupe témoin de 40 salariés a été constitué. Les PEA tardifs réalisés dans les 2 groupes ont montré une altération chez les salariés exposés par rapport aux non exposés. Ces résultats sont à interpréter avec prudence du fait de la sélection des salariés et de l'absence de prise en compte de l'exposition au bruit [85].

Trichloréthylène. Chez 40 travailleurs exposés au trichloréthylène, 26 présentaient des pertes auditives bilatérales, sensorineuronales dans les hautes fréquences. L'électronystagmographie mettait en évidence des troubles de l'équilibre [86].

Mélange de solvants. Des tests périphériques et centraux de l'audition ont été réalisés chez des salariés exposés à divers solvants industriels [87]. Les résultats des tests périphériques étaient normaux pour la plupart des salariés. Pour les tests centraux (reconnaissance du discours filtré et réponses cognitives), des anomalies d'importance diverse ont été observées.

Des PEA ont été réalisés chez 40 salariés d'une usine produisant du caoutchouc. Des anomalies de type allongement des latences des pics ou des latences entre les pics ont été observées chez les salariés exposés par rapport aux non exposés [88].

Les fonctions vestibulaires, oculo-motrices et auditives de 53 travailleurs exposés à des solvants aromatiques ont été explorées. L'exposition professionnelle était interrompue depuis au moins 4 ans et le temps moyen d'exposition avait été de 15,2 ans. Des troubles de l'équilibre ont été observés chez 19 personnes ainsi qu'une asymétrie des réactions vestibulaires au test calorique pour 8 d'entre elles. Dix personnes présentaient un nystagmus spontané pathologique et des anomalies au test des saccades ont été mises en évidence chez 25 personnes. La performance au test de suppression visuelle sur fauteuil rotatoire était altérée chez 17 personnes. En ce qui concerne les performances audiologiques, 31 patients ont présenté des scores de discrimination diminués à l'audiométrie vocale avec interruptions périodiques. Audiométrie tonale liminaire, audiométrie vocale, réflexes stapédiens et test de fatigabilité étaient normaux compte tenu de l'âge [89].

Quarante-huit personnes exposées à des solvants contenus dans les peintures pendant 20 ans en moyenne et 40 témoins non exposés ont bénéficié de PEA, électronystagmographie et posturographie. Les exposés présentaient plus souvent des anomalies que les non exposés, ainsi que les personnes consommant de l'alcool par rapport aux personnes n'en consommant pas, mais de façon non significative dans les 2 analyses [90].

Une altération des performances aux tests d'audiométrie vocale avec interruptions périodiques et une augmentation de latence des PEA tardifs a été mise en évidence chez 10 travailleurs parmi 16 présentant une encéphalopathie toxique légère induite par un mélange de solvants aromatiques et aliphatiques [16, 91, 92].

Les mêmes altérations de performance au test d'audiométrie vocale avec interruptions périodiques ont été observées chez la plupart de patients souffrant d'encéphalopathie toxique [93].

Cette littérature établit, avec des degrés de certitude différents selon les produits, que parmi les quelques solvants explorés, 5 sont sûrement ou probablement ototoxiques. Il s'agit du sulfure de carbone, du toluène, du styrène, du xylène et du trichloréthylène [94].

Le délai de latence minimal pour observer des effets auditifs après exposition aux solvants a été évalué à 2-3 ans mais il pourrait être écourté en cas de co-exposition solvants-bruits [9]. Jacobsen et coll. l'ont estimé à 5 ans [95]. Cependant, pour cet aspect également, les données sont insuffisantes et la latence paraît essentiellement déterminée par le produit et les modalités de l'exposition (intensité, existence de pics, exposition continue ou intermittente, etc....) [9].

4.2.2. Exposition combinée aux solvants et au bruit

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

Sulfure de carbone – bruit. Des pertes auditives induites par les solvants sur des fréquences bien supérieures à celles attendues pour cette activité professionnelle ont été observées chez 258 travailleurs d'une industrie textile, exposés au sulfure de carbone et au bruit [96].

Styrène – bruit. Johnson et coll. [23] ont étudié la perte auditive de travailleurs exposés au bruit et au styrène. Ils ont réalisé une étude préliminaire auprès de 14 travailleurs exposés et 10 témoins. Malgré la faiblesse des effectifs, des différences entre exposés et non exposés ont été observées sur les performances du test d'intelligibilité dans le bruit et du PMTF. L'effet de l'exposition professionnelle à de faibles niveaux de styrène et de bruit a été étudié à grande échelle par la même équipe deux ans plus tard [97]. Trois groupes d'exposition ont été constitués : co-exposition styrène-bruit (N=150), exposition au bruit seul (N=75) et groupe témoin non exposé (N=60). Soixante pour cent environ des salariés des deux premiers groupes étaient exposés au bruit en dessous des limites légales en vigueur en Suède (85 dBA) et l'exposition était similaire dans les deux groupes (de 75 à 116 dBA). L'exposition au styrène était faible : 3,5 ppm en moyenne. Des pertes auditives, définies par les auteurs comme une diminution du seuil auditif de plus de 25 dB, ont été observées pour des fréquences de plus de 2 kHz chez 47% des exposés au styrène et au bruit et chez 42% des exposés uniquement au bruit. Des seuils d'audition étaient significativement plus élevés à 2; 4 et 6 kHz chez les travailleurs exposés au styrène par rapport aux exposés au bruit seul et aux témoins. L'âge, l'exposition au bruit actuelle et passée et les niveaux de l'acide mandélique urinaire étaient significativement associés à l'existence de perte auditive. L'odds-ratio estimé pour la perte auditive était 2,4 fois supérieur pour l'augmentation d'une millimole d'acide mandélique par gramme de créatinine (intervalle de confiance à 95% (IC) : 1,01-5,88), 1,18 fois supérieur pour l'augmentation de l'exposition sonore actuelle d'un décibel (IC : 1,01-1,38), et 1,19 fois supérieur pour un vieillissement d'une année (IC : 1,11-1,28). Lorsque les auteurs ont défini l'exposition qualitativement en retenant comme exposés, les salariés dont la concentration urinaire en acide mandélique en fin de poste était supérieure à 800 mg/g créatinine qui correspond à la valeur limite d'exposition recommandée par l'American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH), l'odds-ratio de l'analyse de l'effet de

l'exposition sur la perte auditive était de 12. L'interaction entre le bruit et le styrène n'était pas significative, suggérant un effet au plus additif de ces deux facteurs.

En Pologne, les résultats d'une étude réalisée selon un protocole similaire à celui de l'étude ci-dessus, confirment les résultats précédents [98]. Un groupe de salariés exposés au styrène et au bruit (N=171, dose moyenne d'exposition au styrène sur 8 heures de 11 à 38 ppm, niveau sonore de 78 à 86 dBA) a été comparé à un groupe de salariés exposés au bruit et à d'autres solvants (N=216) ainsi qu'à un groupe témoin non exposé (N=159). Des pertes auditives de 25 dB pour des fréquences de plus de 2 kHz ont été observées chez 70% des exposés au styrène et au bruit et chez 16% des non exposés. Des seuils d'audition étaient significativement plus élevés à 2; 4 et 6 kHz chez les exposés au styrène ont été observés par rapport aux exposés au bruit seul et aux témoins. Le risque de présenter une perte auditive était 12 fois supérieur dans le groupe exposé au styrène par rapport au groupe témoin (IC : 5,7-19,2).

Sass-Kortsak et coll. [99] ont évalué les effets de l'exposition au styrène et au bruit chez 299 travailleurs dans l'industrie des fibres renforcées. Le niveau sonore d'exposition était de 85 à 90 dBA, celui de l'exposition au styrène inférieur à 50 ppm. La perte auditive était mesurée par les seuils d'audition en audiométrie tonale liminaire. Une association entre exposition au bruit et perte d'audition était retrouvée alors qu'aucune association entre exposition au styrène et déficit auditif n'était observée.

Toluène – bruit. La fonction auditive de 188 imprimeurs, exposés au bruit et au toluène, a été examinée, à un an d'intervalle, à l'aide d'une audiométrie tonale liminaire. Au premier examen, aucun effet de l'intensité de l'exposition n'a été observé, alors que la durée d'emploi était associée à une perte d'audition. Au second examen, ni l'intensité de l'exposition ni la durée d'emploi n'étaient associées à une perte d'audition. En revanche, une perte auditive était significativement associée à une co-exposition à ces deux facteurs. Il semble que la durée d'exposition intervienne, dans la perte auditive, plus que le niveau d'exposition, et que l'exposition au toluène soit un facteur aggravant de la perte auditive liée à l'exposition au bruit [100].

Solvants – bruit. Jacobsen et coll. [95] ont étudié la relation entre l'exposition au bruit et aux solvants et la fréquence des troubles de l'audition auto-déclarés par 3284 travailleurs industriels. Le risque relatif de trouble auditif, ajusté sur l'âge, les traumatismes sonores, les infections de l'oreille moyenne et les antécédents familiaux, était de 1,4 (IC : 1,1-1,9) chez les travailleurs exposés aux solvants depuis au moins 5 ans et non exposés professionnellement au bruit. Les travailleurs exposés au bruit depuis 5 ans et plus présentaient un risque relatif de 1,9 (IC : 1,7-2,1). Chez les travailleurs exposés à la fois au bruit et aux solvants, l'effet du bruit était prédominant et aucun effet supplémentaire des solvants n'a été observé. Une audiométrie tonale liminaire a été réalisée sur un sous-échantillon de 51 personnes et le déficit auditif a été confirmé chez 20 des 21 travailleurs déclarant en souffrir. La portée des résultats de cette étude est limitée par l'absence de mesures objectives du déficit auditif sur l'ensemble du groupe d'étude.

Des tests audiologiques ont été effectués chez des salariés exposés au bruit et à un mélange de solvants contenant principalement du styrène et du toluène [101, 102]. En 1999, les salariés dont l'exposition au bruit excédait 85 dBA ont été exclus [101]. En 2000, trois groupes d'exposition ont été constitués : un groupe témoin non exposé, un groupe exposé à de faibles doses de styrène (2,9 à 28,9) et de bruit (69 à 76 dBA) et un groupe exposé à des niveaux sonores de 82 à 86 dBA [102]. Aucun effet des solvants n'a été mis en évidence par

l'audiométrie tonale liminaire. Les seuils d'audition des hautes fréquences étaient augmentés chez les travailleurs exposés depuis 5 ans ou plus et cet effet était associé aux concentrations de styrène dans l'air et de l'acide mandélique dans les urines.

Niklasson et coll. [103] se sont intéressés aux perturbations otoneurologiques et audiologiques chez des patients admis dans un service de pathologie professionnelle pour suspicion d'encéphalopathie chronique toxique aux solvants. Soixante hommes ont bénéficié de 2 batteries, vestibulaire et audiolinguistique. Dix-huit travailleurs non exposés, ni aux solvants ni au bruit, ont également subi les tests audiologiques. La capacité de suppression des mouvements visuels sur fauteuil rotatoire des exposés était réduite et les latences des saccades lors de mouvements oculaires volontaires standardisés étaient prolongées. Des anomalies posturographiques ont été notées et portaient sur l'intégration centrale des stimulations sensorielles et la coordination des mouvements. Les pourcentages de discrimination au test de l'audiométrie vocale avec interruptions périodiques et les latences des PEA tardifs étaient significativement altérés par rapport aux témoins.

La fonction auditive a été surveillée pendant 20 ans chez 319 travailleurs de différents secteurs de l'industrie. Presque un quart des travailleurs du secteur chimie présentait une perte auditive marquée alors que 5 à 8% seulement des travailleurs des autres secteurs étaient concernés. Les niveaux d'exposition au bruit étaient bien moindres dans le secteur de chimie que dans les autres secteurs, suggérant un rôle non négligeable de l'effet des solvants dans la perte auditive [104].

Morata et coll. [105] ont étudié les effets de l'exposition professionnelle aux solvants (mélange de toluène, acétate d'éthyle et éthanol) et au bruit sur l'audition de 124 salariés de l'imprimerie exposés depuis 7 ans en moyenne. Les tests réalisés étaient l'audiométrie tonale liminaire aérienne et osseuse, la tympanométrie, les seuils du réflexe stapédien et l'étude de la fatigabilité de ce réflexe. Quarante neuf pour cent des imprimeurs présentaient des pertes auditives bilatérales dans les hautes fréquences. L'âge et un marqueur urinaire du toluène (l'acide hippurique) étaient significativement associés aux pertes auditives.

L'étude de référence nous semble celle de Morata et coll. [106] qui ont étudié les effets de la co-exposition professionnelle aux solvants et au bruit sur les performances auditives chez 190 imprimeurs et peintres. Quatre groupes ont été constitués : 50 non exposés, 50 exposés au bruit, 51 exposés au bruit et au toluène et 39 exposés à un mélange de solvants. Les 4 groupes étaient comparables quant à l'âge, la carrière professionnelle, l'exposition antérieure au bruit et aux produits chimiques et la consommation d'alcool, de tabac, etc. Une audiométrie tonale liminaire, une tympanométrie, les seuils du réflexe stapédien et l'étude de la fatigabilité de ce réflexe ont été réalisés chez tous les salariés. Les dysfonctionnements auditifs non imputables à l'effet des solvants (comme l'atteinte de la transmission et les pertes unilatérales), ont été classés, pour l'analyse statistique, dans la catégorie "absence de troubles de l'audition". La fréquence des pertes auditives bilatérales dans les hautes fréquences (3-8kHz) à l'audiométrie tonale liminaire était de 53% chez les exposés au bruit et au toluène, 26% chez les exposés au bruit, 18% chez les exposés à un mélange de solvants et 8% chez les non exposés. Le risque relatif d'altération de la fonction auditive est, par rapport aux non exposés, 11 fois supérieur chez les exposés au bruit et au toluène, 5 fois supérieur chez les exposés au mélange de solvants et 4 fois supérieur chez les exposés au bruit. Les salariés exposés au bruit présentaient, de façon significative, un phénomène de recrutement plus fréquent que les salariés des 3 autres groupes, évoquant l'origine cochléaire de la perte auditive. Les exposés au bruit et au toluène avaient un réflexe stapédien plus fréquemment fatigable suggérant une atteinte du tronc cérébral.

Ces résultats mettent en évidence que le bruit seul serait responsable d'atteintes cochléaires alors qu'une co-exposition bruit et toluène serait responsable d'atteinte du tronc cérébral.

En conclusion, les études épidémiologiques qui étudient l'effet combiné du bruit et des solvants se heurtent à des problèmes méthodologiques particuliers [9]. En effet, ces études doivent s'attacher à constituer des groupes dont l'exposition aux différents facteurs d'intérêt est comparable et si possible à quantifier ces expositions [77]. Elles nécessitent, en outre, que chaque groupe d'exposition ait des effectifs importants et équivalents. Elles doivent, comme toutes les autres études, prendre en compte les facteurs potentiels de confusion qui sont ici très nombreux [9]. Ces contraintes ont été, dans les études présentées précédemment, peu souvent prises en compte [105].

Par ailleurs, ces études n'ont pas souvent recouru à des batteries audiologiques complètes. Or la mise en évidence d'un risque ototoxique dépend très fortement du choix des tests auditifs. Le site des lésions dues à l'exposition aux solvants étant multiple, l'audiométrie tonale liminaire et l'utilisation des seuils moyens d'audition peuvent conduire à une sous-estimation de l'atteinte. Un compromis doit être trouvé entre une batterie idéale complète et la simple audiométrie tonale liminaire, l'exploration des voies centrales de l'audition apparaissant, de toutes les façons, incontournable [9, 94].

Néanmoins, malgré ces insuffisances, la littérature existante suggère que, dans un processus évolutif neurotoxique, l'atteinte neurosensorielle semble précoce. L'expérimentation animale a permis de cerner les mécanismes physiopathologiques à l'œuvre. La potentialisation bruit – solvants apparaît dans les études expérimentales animales récentes et se retrouve, chez l'homme, comme un nouveau risque professionnel. Dans ces conditions, il semble légitime de poser la question de la pertinence des valeurs réglementaires d'exposition au bruit dès lors qu'il est associé à une exposition aux solvants [94, 107]. Mais la première étape, pour développer un tel champ de recherche, est de disposer d'une batterie audiologique utilisable pour les salariés de langue française.

5. PROPOSITION D'UNE BATTERIE DE TESTS AUDIOLOGIQUES EN LANGUE FRANÇAISE

5.1. CONTRAINTES ET DIFFICULTES

La batterie de tests audiolinguistiques que nous nous proposons d'utiliser dans le cadre des futures recherches en épidémiologie neurotoxicologique est une adaptation de la batterie de Johnson et coll. [23] considérée comme une référence. En effet, il a paru intéressant que l'outil de recherche dont on voulait se doter ait une équivalence avec des batteries déjà existantes, ce qui permet d'envisager quand les protocoles d'étude sont identiques, des comparaisons valables des résultats et même des méta-analyses si les tests sont identiques.

Si Johnson et coll. [23] ont la possibilité d'examiner, à des fins d'étude épidémiologique, des salariés dans des services hospitaliers ORL suédois, ceci n'est guère envisageable dans le système de santé français : la batterie française devra donc être utilisée en entreprise. L'équipement devra donc être transportable. Cette contrainte nous a obligés à éliminer d'emblée certaines explorations telles que les potentiels évoqués.

Les tests primitivement retenus étaient l'audiométrie tonale liminaire, l'impédancemétrie avec recherche des seuils du réflexe stapédien et épreuve de fatigabilité, l'audiométrie vocale dans le bruit, l'audiométrie vocale à interruptions périodiques, les produits de distorsion des otoémissions acoustiques.

La mise au point des tests s'est heurtée à plusieurs obstacles : l'impossibilité d'acquérir un matériel transportable et équivalent à celui de l'équipe suédoise, la nécessité de réaliser toutes les explorations avec un casque protecteur contre le bruit, l'inexistence de certains des tests en France non utilisés en clinique ORL et l'impossibilité de traduire le matériel vocal utilisé dans les autres pays.

Ainsi 3 tests ont exigé une adaptation plus ou moins conséquente.

5.2. ADAPTATION DE 3 TESTS POUR LA BATTERIE EN LANGUE FRANÇAISE

5.2.1. L'audiométrie tonale liminaire

La technique de Békésy à fréquences fixes et enregistrement automatique [108, 109] est la méthode de référence. Elle peut être mise en œuvre avec des appareils disponibles sur le marché et qui pourraient être transportés mais l'accès aux données brutes (donnée pour chaque stimulus), indispensables dans un cadre de recherche n'est pas possible, l'appareil ne délivrant que les moyennes par fréquence testée. Par ailleurs, la durée de l'exploration n'est pas compatible avec la disponibilité des salariés.

Une technique voisine de la précédente, mais plus rapide, a été mise au point en France. Celle-ci repose sur un balayage fréquentiel continu à niveau sonore constant [110, 111]. Les plages de fréquences balayées et les niveaux explorés sont commandés automatiquement par un système programmé asservi à la réponse du sujet examiné. L'appareil mis au point permet de réaliser un audiogramme de Békésy mais à fréquences glissantes : simultanément à la

variation du niveau sonore, l'appareil fait glisser lentement la fréquence (2 octaves par minute par exemple) de façon à explorer un large spectre en continu. Cette technique est rapide et rend le salarié complètement autonome tout au long de l'exploration, ce qui affranchit le test de l'effet "opérateur". En contrepartie elle exige une excellente motivation et concentration de celui-ci ce qui n'est pas toujours le cas dans le cadre d'exploration en entreprises.

L'option retenue par l'équipe française est l'audiogramme tonal classique selon la méthode ascendante avec enregistrement automatique définie dans la norme ISO 8253-1 [112]. La technique utilisée est celle de Hughson Westlake. Pour une même fréquence, on réalise 3 essais d'intensité croissante et la détermination du seuil auditif est obtenue lorsque 2 réponses sur 3 sont identiques. Les données transférées sur ordinateur sont les mesures brutes.

Il s'agit d'un compromis acceptable qui garantit la précision et la validité des mesures, tout en minimisant la durée de l'exploration et l'effet opérateur.

5.2.2. L'audiométrie vocale dans le bruit

L'audiométrie vocale en France a grandement bénéficié des travaux de Lafon [113] et Elbaz [114] et grâce à eux un matériel vocal calibré sur le plan phonétique se présentant sous la forme de mots est disponible.

Cependant, pour réaliser l'audiométrie vocale à la manière d'Hagerman avec le test de l'intelligibilité dans le bruit de la batterie de Johnson précédemment décrit, nous avons besoin de phrases phonétiquement équilibrées. Faute de pouvoir construire ces phrases en français, nous avons cherché un test équivalent. Nous avons retenu celui d'Elbaz.

Test d'Elbaz

Ayant remarqué des discordances entre les performances aux tests audiométriques classiques et les plaintes fonctionnelles de ses patients, Elbaz a mis au point un test destiné à évaluer la gêne de l'intelligibilité d'un discours dans le bruit chez des patients allant bénéficier d'un implant cochléaire de manière à suivre leur évolution [114].

Ce test est destiné à être réalisé dans un cabinet ORL équipé d'un matériel de base : une cabine audiométrique classique, un audiomètre à deux canaux permettant de mixer le bruit blanc (sur la totalité du spectre sonore) et la parole, un haut-parleur unique placé à un mètre de la tête du sujet, un disque compact Dahlberg Audibel et des listes de mots de Fournier [19].

Le premier temps de l'examen est une audiométrie vocale classique dans le silence en champ libre, qui permet de déterminer le seuil à partir duquel le sujet répète 10 mots sur 10. Une fois ce seuil déterminé, on fixe l'intensité sonore des mots à 10 dB au-dessus de celui-ci. Dans le deuxième temps de l'examen le sujet écoute des listes de mots à l'intensité du seuil + 10 dB mais masqués par un bruit blanc à bande large, d'intensité supérieure de 5 dB à celle des mots, puis l'intensité de ce masque bruité augmente progressivement de 5 dB en 5 dB. La proportion de mots correctement répétés sur les 10 proposés à chaque palier d'augmentation de 5 dB est recueillie comme dans une audiométrie vocale classique.

Cette technique n'est pas utilisable en entreprise car elle nécessite une cabine insonorisée suffisamment grande pour placer un haut-parleur distant d'un mètre de la tête du sujet.

Méthode adaptative et d'interpolation d'Hagerman.

Hagerman [25] a mis au point deux méthodes d'audiométrie vocale dans le bruit : la méthode adaptative et la méthode d'interpolation utilisables toutes les 2 avec un casque.

La méthode adaptative est la méthode utilisée dans la batterie de Johnson [23].

Dans cette méthode, phrases et masque de bruit sont appliqués à une seule oreille à l'aide d'un casque. Le bruit a été élaboré en utilisant le spectre fréquentiel moyen des phrases utilisées, de manière à ne privilégier aucune fréquence.

L'intensité sonore confortable pour chaque sujet est fixée dans le silence, avant le début du test, c'est celle qui correspond à la répétition correcte de 100 % des phrases.

Le test commence par un entraînement, le sujet doit répéter des phrases dont l'intensité est fixée au seuil (Signal = S) et parasités par un bruit d'intensité croissante (Bruit = B).

Dès que le sujet répète correctement deux phrases ou moins sur les cinq proposées, l'entraînement s'arrête et la différence d'intensité S-B obtenue à l'arrêt de l'entraînement est appliquée pour débiter le test. La différence retenue est celle de la série 5 = - 5 dB (tableau 1).

Numéro de la série des phrases	1	2	3	4	5	6
Différence en dB de l'intensité Signal-Bruit	+20	+10	+5	0	-5	-8
Nombre de phrases correctement répétées (sur 5)	5/5	4/5	3/5	3/5	2/5	1/5

Tableau 1 : Détermination de la différence de l'intensité Signal-Bruit pendant l'entraînement.

Une série de 5 phrases est présentée dans la condition S-B = -5 dB puis 9 autres séries suivent avec une modulation de l'intensité sonore du bruit selon les indications du tableau 2.

Nombre de phrases correctement répétées (sur 5)	0	1	2	3	4	5
Variation en dB de l'intensité du bruit	-2	-1	0	+1	+2	+3

Tableau 2 : Adaptation de l'intensité du bruit en fonction du résultat précédent.

Si le sujet ne répète aucune des 5 phrases de la première série, l'intensité du bruit est diminuée de 2 décibels pour la deuxième série (tableau 2), c'est à dire que la différence entre le signal et le bruit sera de - 3 dB. Si le nombre de phrases correctement répétées dans la deuxième série est de 3 on ajoutera, pour la troisième série, 1 dB au S-B (tableau 2), la différence signal/bruit étant alors de - 4 dB, etc.

La variable de performance retenue est la différence d'intensité S-B de chaque série.

L'indicateur calculé est la moyenne des différences S-B des séries 2 à 10 (la première série étant une série d'entraînement, est exclue).

Faute de phrases en français, phonétiquement équilibrées, dépourvues de sens et générées de façon automatique, cette exploration s'avérerait impossible à intégrer dans une batterie.

La méthode d'interpolation. Avant de développer la méthode adaptative, Hagerman [24] avait mis au point une technique plus simple se rapprochant de la technique d'Elbaz mais réalisable avec un casque. Le masque de bruit a un spectre de fréquences égal en moyenne à celui de la parole, de manière à ne privilégier aucune fréquence pour les phrases testées. Ce spectre de fréquences est particulier à chaque langue. L'appareil destiné à réaliser des audiométries vocales doit permettre l'émission d'un tel masque et non d'un bruit blanc, qui correspond à l'ensemble des fréquences sonores.

Comme précédemment, il s'agit, dans un premier temps, de fixer, dans le silence, une intensité confortable (S) pour laquelle le sujet, après entraînement, répète 100% des mots.

Puis des séries de 5 mots sont proposées avec un bruit parasite d'intensité croissante (B). A la première série de mots, la différence d'intensité S-B est +10 dB, on recueille le pourcentage de mots corrects répétés. On augmente ainsi, à chaque série, l'intensité du bruit de 3 dB en 3 dB et l'on recueille le pourcentage de mots correctement répétés.

Hagerman trace une courbe "d'intelligibilité" avec le pourcentage de mots correctement répétés en fonction de la différence des seuils S-B. Le pourcentage 50% est trouvé par interpolation entre un pourcentage supérieur et un pourcentage inférieur. L'indicateur retenu est donc le seuil S-B qui correspond à 50% de mots correctement répétés.

Bien que plus approximative dans la détermination du seuil d'intelligibilité, la méthode d'interpolation a été retenue car elle s'applique avec un casque et une liste de mots phonétiquement équilibrés qui existe en français : la liste des mots de Fournier. De plus, elle détermine un seul indicateur, un seuil d'intelligibilité, facile d'utilisation dans un cadre de recherche.

5.2.3. Test d'audiométrie vocale à interruptions périodiques.

A notre connaissance, il n'existe pas d'adaptation française du test d'audiométrie vocale à interruptions périodiques.

L'absence de phrases en français phonétiquement équilibrées est un obstacle majeur à son adaptation française, les phrases devant, dans le cas de ce test, avoir une signification.

Le matériel vocal disponible en français est limité aux listes de mots. Pour donner un contenu cognitif à ce matériel vocal on pourrait regrouper des mots des listes de Fournier selon leur signification, par exemple selon leur appartenance à une même famille sémantique (oiseaux, mammifères, etc.). Le thème pourrait être annoncé au sujet avant présentation de la liste. Il s'agit d'une adaptation approximative et en cours de développement.

Le masquage des mots par des silences calibrés dans le temps est réalisable car il existe des logiciels adéquats pour cela. L'obstacle n'est pas tant dans la réalisation que dans la normalisation du matériel vocal obtenu. Avant son inclusion dans la batterie définitive, ce test devra obtenir ce label de normalisation.

5.3. EQUIVALENCE ENTRE LES BATTERIES SUEDOISE ET FRANÇAISE

Le choix des tests et les adaptations réalisées permettent de disposer d'une batterie présentant une certaine équivalence avec celle de l'équipe suédoise de Johnson [23] (tableau 3).

	Audiométrie tonale liminaire	Audiométrie vocale dans le bruit	Audiométrie vocale à interruptions périodiques	Impédancemétrie	Produits de distorsion
Equipe suédoise	Békésy	Méthode adaptative d'Hagerman	Méthode de Korsan-Bengsten	Seuils des réflexes stapédiens et test de fatigabilité	Fréquence variable Intensité fixe
Equipe française	Hughson Westlake	Méthode d'interpolation d'Hagerman	Adaptation avec les listes de Fournier (en cours)	Réflexes stapédiens	Fréquence fixe Intensité variable

Tableau 3. Correspondance entre les tests audiométriques des batteries suédoise et française

L'audiométrie tonale liminaire utilisera une technique proche de la technique suédoise [23] qui rendra les seuils comparables.

Les tests d'audiométrie vocale dans le bruit et à interruptions périodiques seront équivalents mais non comparables.

L'impédancemétrie et la recherche du réflexe stapédien seront utilisées selon les normes définies par Johnson.

Les appareils explorant les produits de distorsion français et suédois ne sont pas équivalents : conception de programmes de mesure par un ingénieur acousticien pour l'équipe suédoise, utilisation d'un appareil disponible dans le commerce pour l'équipe française. Contrairement à l'équipe suédoise, nous fixerons les fréquences des stimuli sonores et ferons varier les intensités.

5.4. ESSAIS ACOUSTIQUES

Pour leur utilisation en entreprises, les tests seront réalisés avec un casque protecteur afin de s'affranchir de la nécessité d'une cabine audiométrique. Le protecteur envisagé a fait l'objet d'essais acoustiques en champ libre afin de déterminer son affaiblissement objectif. Cet affaiblissement a ensuite été utilisé pour déterminer le niveau maximum de bruit ambiant admissible dans la salle d'essai permettant de garantir la validité des résultats.

Les essais du protecteur ont été réalisés dans la chambre semi-anéchoïque de l'INRS en présence d'un bruit ambiant artificiel réglable en niveau [115]. Un "Acoustical Test Fixture" qui est une sorte d'oreille artificielle rendait compte de la perception du message auditif reçu alors que les bruits ambiants calibrés étaient progressivement augmentés.

Il apparaît que les niveaux de bruit ambiant aux fréquences supérieures à 400 Hz sont acceptables jusqu'à 30 dB, ce qui est compatible, avec la plupart des situations en entreprise qui disposent de locaux calmes à l'intérieur desquels les tests se dérouleront. En revanche, en basses fréquences, l'atténuation du protecteur individuel contre le bruit est relativement faible. Il conviendra donc de mesurer, lors du déroulement des tests audiologiques, l'intensité du bruit ambiant par bande d'octave ou de tiers d'octave.

Ces essais acoustiques sur le protecteur seront complétés par des tests dits " subjectifs " qui permettront de déterminer le niveau de bruit ambiant réellement tolérable pour l'oreille humaine lors de tests audiologiques. Les essais " objectifs " permettent en effet de déterminer une situation optimale d'examen qui est au-delà des nécessités réelles de l'exploration car ils ne tiennent pas compte de la capacité de l'oreille humaine à détecter un stimulus sonore dans un bruit d'ambiance. L'oreille humaine est en effet sélective et asservie à la capacité attentionnelle du sujet alors que l'oreille artificielle est dépourvue de capacité d'orientation, de sélectivité et d'attention pour le stimulus sonore.

6. CONCLUSION

Johnson et coll. ont établi un cahier des charges pour une batterie de tests capable de mettre en évidence une atteinte auditive due à une exposition professionnelle aux solvants et de faible intensité. Après avoir rappelé que les études d'exposition aux solvants chez l'animal montrent, des lésions cochléaires et rétrocochléaires et que des études épidémiologiques, en milieu professionnel ont suggèrent une relation entre exposition à certains solvants et atteintes auditives, les auteurs recommandent l'utilisation de tests permettant d'explorer le système auditif des cellules ciliées au cortex cérébral. Ils soulignent que le choix des tests doit trouver un équilibre entre une durée d'exploration compatible avec la capacité attentionnelle des salariés, la pertinence au regard des mécanismes physiopathologiques suspectés et les critères de qualité usuels en épidémiologie.

La batterie en langue française proposée ici a essayé de respecter ces contraintes et de rester comparable avec les batteries existantes qui constituent une référence. Les études épidémiologiques qui l'utiliseront ultérieurement permettront d'en évaluer la sensibilité.

BIBLIOGRAPHIE

1. Direction de l'animation de la recherche, des études et des statistiques. SUMER 1994. Résultats par nuisance ; (ed) : DARES, Paris, 1999 415 p.
2. Delpech MA: Industrie du caoutchouc soufflé. Recherches sur l'intoxication spéciale que détermine le sulfure de carbone. Annales d'Hygiène Publique 1863;14:165-177.
3. Hanninen H: Psychological picture of manifest and latent carbon disulphide poisoning. Br J Ind Med 1971;28:374-381.
4. Arlien-Soborg P: Solvent neurotoxicity; in Arlien-Soborg P (ed): CRC Press, Boca Raton FL, 1992, pp 129 - 153.
5. Johnson BL: Prevention of Neurotoxic Illness in Working Populations; in John Wiley & Sons (ed): Chichester, 1987, pp 140 -147.
6. Cassitto MG: Handbook of Clinical Neurology. Intoxication of the Nervous System, Part I; in de Wolff FA (ed): Elsevier Science, 1994, vol 20, pp 39 -61.
7. Abadia G, Delemotte B, Delepine A, Guez M, Guillemy N, Leprince A. MSA and INRS, editors. Les maladies professionnelles. Guide d'accès aux tableaux du régime général et du régime agricole (mise à jour 1^{er} novembre 1999). Paris 1999;322 p.
8. Institut National de Recherche et de Sécurité: Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France. Cahier de notes documentaires -Hygiène et sécurité au travail n°174 1999;59-77.
9. Morata TC, Lemasters GK: Epidemiologic considerations in the evaluation of occupational hearing loss. Occup Med: State of the art reviews 1995;10:641-656.
10. Bouyer J, Hémon S, Cordier S, Derriennic F, Stücker I, Stengel B, Clavel J: Epidémiologie. Principes et méthodes quantitatives; Anonymous1995, pp. 1 -498.
11. Rumeau-Rouquette C, Blondel B, Kaminski M, Bréart G: Epidémiologie. Méthodes et Pratiques; Anonymous1993, pp. 1 -312.
12. Campo P, Lataye R, Cossec B, Placidi, V: Toluene-induced hearing loss: a mid-frequency location of the cochlear lesions. Neurotoxicol Teratol 1997;19:129-140.
13. Campo P, Lataye R, Loquet G, Bonnet P: Styrene-induced hearing loss: a membrane insult. Hear Res sous presse 2001.
14. Campo P, Loquet G, Blachère V, Roure M: Toluene and styrene intoxication route in the rat cochlea. Neurotoxicol Teratol 1999;21:427-434.
15. World Health Organisation: International Classification of Impairments, Disabilities and Handicap: manual of classification relating to the consequences of disease; in Geneva: WHO (ed): 1980.
16. Odkvist LM, Arlinger SD, Edling C, Larsby B, Bergholtz LM: Audiological and vestibulooculomotor findings in workers exposed to solvents and jet fuel. Scand Audiol 1987;16:75-81.
17. Association française de normalisation (AFNOR): Audiométrie linéaire tonale en conduction aérienne pour les besoins de la préservation de l'ouïe. NF EN 26189 ISO 6189 Février 1992.
18. Korsan-Bengsten M: Distorted speech audiometry. Acta Otolaryngol Suppl 1973;370.

19. Portmann M, Portmann C: Précis d'audiométrie clinique avec atlas audiométrique; Anonymous Masson, 1988, pp. 57 -75.
20. Keith RW : Audiology for the physician, Diagnostic audiometry ;the Williams and Wilkins Company 1980 : pp. 47-49.
21. Nilsson R, Lidén G: Sound localisation with phase audiometry. Acta Otolaryngol 1976;81:291-299.
22. Mattsson JL, Boyes WK, Ross J: Incorporating evoked potentials into neurotoxicity test schemes. in Neurotoxicology; Tilson H, Mitchell C (ed): Raven Press, New York, 1992, pp 125 -145.
23. Johnson AC, Morata TC, Andersson B, Nylén P, Hagerman B, Lindh T, Svensson EB: Hearing loss after exposure to styrene and noise: a pilot study. Biological effects of noise; in Prasher D, Luxon L (ed): 1998, vol 1, pp 280 -294.
24. Hagerman B: Sentences for testing speech intelligibility in noise. Scand Audiol 1982;11:79-87.
25. Hagerman B, Kinnefors C: Efficient adaptive methods for measuring speech reception threshold in quiet and noise. Scand Audiol 1995;24:71-77.
26. Bonfils P, Van Den Abbeele T, Ané P, Avan P: Exploration fonctionnelle auditive. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris). Oto Rhino Laryngol 1998;12-16.
27. Pryor GT, Dickinson J, Howd RA, Rebert CS: Transient cognitive deficits and high-frequency hearing loss in weanling rats exposed to toluene. Neurobehav Toxicol Teratol 1983;5:53-57.
28. Pryor GT, Dickinson J, Feeney EM, Rebert CS: Hearing loss in rats first exposed to toluene as weanlings or as young adults. Neurobehav Toxicol Teratol 1984;6:111-119.
29. Pryor GT, Rebert CS, Dickinson J, Feeney EM: Factors affecting toluene-induced ototoxicity in rats. Neurobehav Toxicol Teratol 1984;6:223-238.
30. Pryor GT, Rebert CS, Kassay K, Kuiper H, Gordon R: The hearing loss associated with exposure to toluene is not caused by a metabolite. Brain Res Bull 1991;27:109-113.
31. Rebert CS, Sorensen SS, Howd RA, Pryor GT: Toluene-induced hearing loss in rats evidenced by the brainstem auditory-evoked response. Neurobehav Toxicol Teratol 1983;5:59-62.
32. Sullivan MJ, Rarey KE, Conolly RB: Ototoxicity of toluene in rats. Neurotoxicol Teratol 1989;10:525-530.
33. Mattsson JL, Gorzinski SJ, Albee RR, Zimmer MA: Evoked potential changes from 13 weeks of simulated toluene abuse in rats. Pharmacol Biochem Behav 1990;36:683-689.
34. Johnson AC: Auditory sensitivity in rats exposed to toluene and/or acetyl salicylic acid. Neuroreport 1992;3:1141-1444.
35. Nylén P, Hagman M: Function of the auditory and visual systems, and of peripheral nerve, in rats after long-term combined exposure to n-hexane and methylated benzene derivatives. II. Xylene. Pharmacol Toxicol 1994;74:124-129.
36. Nylén P, Hagman M, Johnson AC: Function of the auditory and visual systems, and of peripheral nerve, in rats after long-term combined exposure to n-hexane and methylated benzene derivatives. I. Toluene. Pharmacol Toxicol 1994;74:116-123.
37. Crofton KM, Lassiter TL, Rebert CS: Solvent-induced ototoxicity in rats: an atypical selective mid-frequency hearing deficit. Hear Res 1994;80:25-30.

38. Lataye R, Campo P, Loquet G: Toluene ototoxicity in rats: assessment of the frequency of hearing deficit by electrocochleography. *Neurotoxicol Teratol* 1999;21:267-276.
39. Johnson AC, Canlon B: Progressive hair cell loss induced by toluene exposure. *Hear Res* 1994;75:201-208.
40. Robertson D, Johnstone BM: Acoustic trauma in the guinea pig cochlea: early changes in ultrastructure and neural threshold. *Hear Res* 1980;3:167-179.
41. Aran JM, Erre JP, Guilhaume A, Aurousseau C: The comparative ototoxicities of gentamicin, tobramycin and dibekacin in the guinea pig. A functional and morphological cochlear and vestibular study. *Acta Otolaryngol Suppl* 1982;390.
42. McWilliams ML, Chen GD, Fechter LD: Low-level toluene disrupts auditory function in guinea pigs. *Toxicol Appl Pharmacol* 2000;1:18-29.
43. Pryor GT, Rebert CS, Howd RA: Hearing loss in rats caused by inhalation of mixed xylenes and styrene. *J Appl Toxicol* 1987;7:55-61.
44. Loquet G, Campo P, Lataye R: Comparison of toluene-induced and styrene-induced hearing losses. *Neurotoxicol Teratol* 1999;21:689-697.
45. Yano BL, Dittenber DA, Albee RR, Mattsson JL: Abnormal auditory brainstem responses and cochlear pathology in rats induced by an exaggerated styrene exposure regimen. *Toxicol Pathol* 1992;20:1-6.
46. Lataye R, Campo P, Barthélémy C, Loquet G: Cochlear pathology induced by styrene. *Neurotoxicol Teratol* sous presse 2001.
47. Lataye R, Campo P, Loquet G: Combined effects of noise and styrene exposure on hearing function in the rat. *Hear Res* 2000;139:89-96.
48. Larsby BM, Tham R, Odkvist LM, Hydén D, Bunnfors I, Aschan G: Exposure of rabbits to styrene. *Scand J Work Environ Health* 1978;4:60-65.
49. Tham R, Larsby B, Eriksson B, Bunnfors I, Odkvist LM, Liedgren C: Electronystagmographic findings in rats exposed to styrene or toluene. *Acta Otolaryngol* 1982;93:107-112.
50. Tham R, Bunnfors I, Eriksson B, Larsby B, Lindgren S, Odkvist LM: Vestibulo-ocular disturbances in rats exposed to organic solvents. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1984;54:58-63.
51. Rebert CS, Day VL, Matteucci MJ, Pryor GT: Sensory-evoked potentials in rats chronically exposed to trichloroethylene: predominant auditory dysfunction. *Neurotoxicol Teratol* 1991;13:83-90.
52. Crofton KM, Zhao, X: Mid-frequency hearing loss in rats following exposure to trichloroethylene: evidence from reflex modification audiometry. *Neurotoxicol Teratol* 1993;15:413-423.
53. Crofton KM, Zhao, X: The ototoxicity of trichloroethylene: extrapolation and relevance of high-concentration, short-duration animal exposure data. *Fund Appl Toxicol* 1997;38:101-106.
54. Jaspers RMA, Muijsers H, Lammers JHCM, Kulig BM: Mid-frequency hearing loss and reduction of acoustic startle responding in rats following trichloroethylene exposure. *Neurotoxicol Teratol* 1993;15:407-412.
55. Fechter LD, Liu Y, Herr DW, Crofton KM: Trichloroethylene ototoxicity: evidence for a cochlear origin. *Toxicol Sci* 1998;42:28-35.
56. Tham R, Larsby B, Odkvist LM, Norlander B, Hydén D, Aschan G, Bertler A: The influence of trichloroethylene and related drugs on the vestibular system. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1979;44:336-342.

57. Niklasson M, Tham R, Larsby B, Eriksson B: Effects of toluene, styrene, trichloroethylene, and trichloroethane on the vestibulo- and opto-oculo motor system in rats. *Neurotoxicol Teratol* 1993;15:327-334.
58. Rebert CS, Schwartz RW, Svendsgaard DJ, Pryor GT, Boyes WK: Combined effects of paired solvents on the rats auditory system. *Toxicology* 1995;105:345-354.
59. Cappaert NLM, Klis SFL, Muijsers H, de Groot JCMJ, Kulig BM, Smoorenburg GF: The ototoxic effects of ethyl benzene in rats. *Hear Res* 1999;137:91-102.
60. Rebert CS, Becker E: Effects of inhaled carbon disulfide on sensory-evoked potentials of Long-Evans rats. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1986;80:533-541.
61. Rebert CS, Sorensen SS, Pryor GT: Effects of intraperitoneal carbon disulfide on sensory evoked potentials of Fischer-344 rats. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1986;8:543-549.
62. Pryor GT, Rebert CS: Interactive effects of toluene and hexane on behaviour and neurophysiologic responses in Fischer-344 rats. *Neurotoxicology* 2000;13:225-234.
63. Aran JM: Current perspectives on inner ear toxicity. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;112:133-144.
64. Forge A, Schacht J: Aminoglycosides antibiotics. *Audiol Neurotol* 2000;5:3-22.
65. Laurell G, Engström B: The combined effect of cisplatin and furosemide on hearing function in guinea pigs. *Hear Res* 1989;38:19-26.
66. Naskali L, Engelke M, Tähti H, Diehl H: The effects of selected organic solvents on rat synaptosomal membrane fluidity and integral enzyme activities. *Neurosci Res* 1993;13:27-35.
67. Sikkema J, de Bont JAM, Poolman B: Interactions of cyclic hydrocarbons with biological membranes. *J Biol Chem* 1994;269:8022-8028.
68. Engelke M, Tähti H, Vaalavirta L: Perturbation of artificial and biological membranes by organic compounds of aliphatic, alicyclic and aromatic structure. *Toxicol Vitro* 1996;10:111-115.
69. Tham R, Larsby B, Eriksson B, Niklasson M: The effect of toluene on the vestibulo- and opto-oculomotor system in rats, pretreated with GABAergic drugs. *Neurotoxicol Teratol* 1990;12:307-311.
70. Magnusson AK, Sulaiman MR, Dutia MB, Tham R: Effects of toluene on tonic firing and membrane properties of rat medial vestibular nucleus neurones in vitro. *Br Res* 1998;779:334-337.
71. Odkvist LM, Larsby B, Tham R, Aschan G: On the mechanism of vestibular disturbances caused by industrial solvents. *Adv Otorhinolaryngol* 1979;25:167-172.
72. Johnson AC, Juntunen L, Nylén P, Borg E, Höglund G: Effect of interaction between noise and toluene on auditory function in the rat. *Acta Otolaryngol* 1988;105:56-63.
73. Johnson AC, Nylén P, Borg E, Höglund G: Sequence of exposure to noise and toluene can determine loss of auditory sensitivity in the rat. *Acta Otolaryngol* 1990;109:34-40.
74. Brandt-Lassen R, Lund SP, Jepsen GB: Rats exposed to toluene and noise may develop loss of auditory sensitivity due to synergistic interaction. *Noise and Health* 2000;9:33-44.
75. Lataye R, Campo P: Combined effects of a simultaneous exposure to noise and toluene on hearing function. *Neurotoxicol Teratol* 1997;19:373-382.
76. Muijsers H, Lammers JHCM, Kulig BM: Effects of exposure to trichloroethylene and noise on hearing in rats. *Noise & Health* 2000;6:57-66.

77. Cary C, Clarke S, Delic J: Effects of combined exposure to noise and toxic substances – Critical review of the literature. *Br Occup Hyg Soc* 1997;41:455-465.
78. Winneke G: Acute behavioural effects of exposure to some organic solvents-psychophysiological aspects. *Acta Neurol Scand Suppl* 1982;92:117-29.
79. Odkvist LM, Astrand I, Larsby B, Käll C: Ger styren störningar i människans balansapparat? *Arbete och Hälsa* 1980;2.
80. Stewart RD, Dodd HC, Baretta ED, Schaffer AW: Human exposure to styrene vapor. *Arch Environ Health* 1968;16:656-662.
81. Odkvist LM, Larsby B, Tham R, Ahlfeldt H, Andersson B, Eriksson B, Liedgren SRC: Vestibulo-oculomotor disturbances in human exposed to styrene. *Acta Otolaryngol* 1982;94:487-493.
82. Hirata M, Ogawa Y, Okayama A, Goto S: A cross-sectional study on the brainstem auditory evoked potential among workers exposed to carbon disulfide 1992;64:321-324.
83. Muijser H, Hoogendijk EMG, Hooisma J: The effects of occupational exposure to styrene on high-frequency hearing thresholds. *Toxicology* 1988;49:331-340.
84. Möller C, Odkvist LM, Larsby B, Tham R, Ledin T, Bergholtz L: Otoneurological findings in workers exposed to styrene. *Scand J Work Environ Health* 1990;16:189-194.
85. Abbate C, Giorgianni C, Munao F, Brecciaroli R: Neurotoxicity induced by exposure to toluene. An electrophysiologic study. *Int Arch Occup Environ Health* 1993;64:389-392.
86. Szulc-Kuberska J, Tronczynska J, Latkowski B: Otoneurological investigations of chronic trichlorethylene poisoning. *Minerva Otorinolaryngol* 1976;26:108-112.
87. Laukli E, Hansen PW: An audiometric test battery for the evaluation of occupational exposure to industrial solvents. *Acta Otolaryngol* 1995 ;115:162-164.
88. Kumar V, Tandon OP: Neurotoxic effects of rubber factory environment. An auditory evoked potential study. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1997;37:469-473.
89. Pollastrini L, Abramo A, Cristalli G, Baretti F, Greco A: Early signs of occupational ototoxicity caused by inhalation of benzene derivative industrial solvents 1994;14:503-512.
90. Antti-Poika M, Ojala M, Matikainen E, Vaheri E, Juntunen J: Occupational exposure to solvents and cerebellar, brainstem and vestibular functions 1989;61:397-401.
91. Odkvist LM, Bergholtz LM, Larsby B, Tham R, Eriksson B, Edling C: Solvent-induced central nervous system disturbances appearing in hearing and vestibulo-oculomotor tests. *Clin Ecology* 1985;3:149-153.
92. Odkvist LM, Möller C, Thuomas KA: Otoneurologic disturbances caused by solvent pollution. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;106:687-692.
93. Bergholtz LM, Odkvist LM: Audiological findings in solvent exposed workers. *Acta Otolaryngol* 1984;109.
94. Morata TC, Dunn DE: Occupational exposure to noise and ototoxic organic solvents. *Arch Environ Health* 1994;49:359-365.
95. Jacobsen P, Hein H, Suadicani P, Parving A, Gyntelberg F: Mixed solvent exposure and hearing impairment: an epidemiological study of 3284 men. The Copenhagen male study. *Occup Med (Lond)* 1993;43:180-184.
96. Morata TC: Study of the effects of simultaneous exposure to noise and carbon disulfide on worker's hearing. *Scand Audiol* 1989;18:53-58.

97. Johnson AC, Morata T, Nylen P, Svensson E: Hearing loss in workers exposed to styrene and/or noise: description of audiologic test battery and preliminary results. Abstracts of the 23th Midwinter Research Meeting of the Association for Research in Otolaryngology. February 20-24, 2000, St Petesburg Beach, Florida, USA.
98. Skiwinska-Kowalska M, Zamyslowska-Szmytke E, Kotylo P, Wesolowski W, Dudarewicz A, Fiszer M, Pawlaczyk-Luszczynska M, Poltanski P, Bilski B: Effects of occupational exposure to noise and organic solvents on hearing. Abstracts PAN 99 Conference. Ototoxicity, noise, chemicals and hearing loss. Zakopane, Poland, 1999 March 20-23.
99. Sass-Kortsak AM, Corey PN, Robertson JM: An investigation of the association between exposure to styrene and hearing loss. *Ann Epidemiol* 1995;5:15-24.
100. Demes P, Willer H, Zupanic M, van Thriel C, Golka K, Seeber A. Unterschätzung des Hörmögens an 332 Beschäftigten von Druckereien. Poster presented at 38 Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin, Wiesbaden 1998.
101. Morioka I, Kuroda M, Miyashita K, Takeda S: Evaluation of organic solvent ototoxicity by the upper limit of hearing. *Arch Environ Health* 1999;54:341-346.
102. Morioka I, Miyai N, Yamamoto H, Miyashita K: Evaluation of combined effect of organic solvents and noise by the upper limit of hearing. *Ind Health* 2000;38:252-257.
103. Niklasson M, Arlinger S, Ledin T, Möller C, Odkvist L, Flodin U, Tham R: Audiological disturbances caused by long-term exposure to industrial solvents. Relation to the diagnosis of toxic encephalopathy. *Scand Audiol* 1998;27:131-136.
104. Bergström B, Nyström B: Development of hearing loss during long term exposure to occupational noise. A 20-year follow up study. *Scand Audiol* 1986;15:227-234.
105. Morata TC, Fiorini AC, Fischer FM, Colacioppo S, Wallingford KM, Krieg EF, Dunn DE, Gozzoli L, Padrao MA, Cesar CL: Toluene-induced hearing loss among rotogravure printing workers. *Scand J Work Environ Health* 1997;23:289-298.
106. Morata TC, Dunn DE, Kretschmer LK, Lemasters GK, Keith RW: Occupational exposure to organic solvents and noise on hearing. *Scand J Work Environ Health* 1993;19:245-254.
107. Morata TC: Assessing occupational hearing loss: beyond noise exposures. *Scand Audiol* 1998;27:111-116.
108. Robertson DG: Use of Bekesy findings in auditory diagnosis. *J Speech Hear Disord* 1965;30:367-369.
109. Harbert F, Young IM: Clinical application of Bekesy audiometry. *Laryngoscope* 1968;78:487-497.
110. Meyer-Bisch C: Audioscan: a high-definition audiometry technique based on constant-level frequency sweeps--a new method with new hearing indicators. *Audiology* 1996;35:63-72.
111. Laroche C, Hetu R: A study of reliability of automatic audiometry by the frequency scanning method (Audioscan). *Audiology* 1997;36:1-18.
112. Association française de normalisation (AFNOR): Méthodes d'essais audiométriques. Partie 1: Audiométrie liminaire fondamentale à sons purs en conduction aérienne et en conduction osseuse. NF ISO 8253-1 Mars 1993.
113. Lafon JC: Phonetic test, phonation, audition. *JFORL J Fr Otorhinolaryngol Audiophonol Chir Maxillofac* 1972;21:223-229.
114. Elbaz P, Leca F, Elbaz EF, Miller P: Vocale dans le silence et dans le bruit. Un test simple de la résistance de l'intelligibilité dans le bruit. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1992;109:373-385.
115. Planeau V: Essais acoustiques sur les audiomètres du service Epidémiologie en entreprise. Compte rendu de mesures et d'analyses, INRS Vandœuvre 2000;1-16.