

# Agents ototoxiques et exposition au bruit

*La limite d'exposition au bruit autorisée pendant une journée de travail,  $L_{ex,d} = 85$  dB(A), a été établie pour des sujets sains, non protégés, qui ne présentent pas de fragilité particulière au niveau de l'oreille interne. Se pose alors la question de la pertinence de cette valeur de  $L_{ex,d}$  lorsque les salariés sont exposés simultanément au bruit et à d'autres agents ototoxiques, tels que des antibiotiques, des diurétiques, de l'aspirine ou des solvants aromatiques par exemple. En effet, une valeur limite acceptable pour des sujets sains pourrait se révéler dangereuse chez des sujets dont l'oreille interne serait fragilisée par des agents ototoxiques.*

*Cette revue bibliographique a pour objectif d'étudier les risques encourus par les salariés exposés au bruit associé à un ou plusieurs agents ototoxiques et d'en dégager des propositions pour améliorer la prévention.*

L'enquête « SUMER 94 » a montré que plus de 3 millions de salariés sont exposés à des nuisances sonores [1]. Pour assurer la protection des personnes contre les risques d'une dégradation de l'acuité auditive au cours de leur carrière professionnelle, des dispositions réglementaires ont été prises [2]. A ce sujet, il faut rappeler, que lorsque la protection collective ne permet pas de réduire suffisamment le bruit, une protection individuelle doit être mise à disposition des personnes exposées quotidiennement, pendant 8 heures à plus de 85 dB(A), ou à plus de 135 dB crête [2, 3]. Malgré la réglementation et la mise en œuvre de mesures de prévention, les données statistiques les plus récentes des dernières statistiques publiées sont encore pessimistes : 630 surdités ont été reconnues au titre du tableau n° 42 des maladies professionnelles du régime général de la Sécurité sociale en 1998 [4]. Compte tenu du nombre de salariés atteints et du coût total que cela représente [1, 5], les affections provoquées par le bruit comptent parmi les plus importantes pathologies professionnelles, après les troubles musculo-squelettiques et les pathologies liées à l'inhalation d'amiante. La lutte contre le bruit n'est donc pas une lutte d'arrière-garde et elle se doit de rester une priorité dans la politique de prévention en milieu professionnel.

Le tableau n° 42, « Surdité provoquée par les bruits lésionnels » <sup>(1)</sup>, qui régit les surdités professionnelles, ne prend en compte que les effets dus au bruit. S'il est clair que le bruit demeure le facteur professionnel le plus agressif pour l'audition, certaines substances chimiques peuvent également provoquer des surdités en contaminant la cochlée [6, 7], ou en potentialisant les effets du bruit [8 à 12]. Ces agents chimiques ototoxiques sont d'origine variable, soit professionnelle, comme les solvants aromatiques [13 à 15] ou chlorés

[16], soit extra-professionnelle comme les antibiotiques [17], les diurétiques [18, 19], les antitumoraux [20], l'acide acétylsalicylique [21], pour ne citer que les principaux.

Cette revue bibliographique a pour objectif d'évaluer les risques de surdité encourus par des personnes exposées à des agents ototoxiques autres que le bruit, et la potentialisation que ces agents peuvent parfois exercer sur les effets du bruit.

Pour les médicaments cités dans l'article, il ne semble pas exister de dose seuil d'ototoxicité. Toutefois, ces effets ont été décrits chez des patients traités. Les données disponibles ne permettent pas d'extrapoler ces effets à des salariés de l'industrie pharmaceutique dont le niveau d'exposition est nettement inférieur à celui des patients traités.

## Agents ototoxiques

### ANTIBIOTIQUES (AMINOGLYCOSIDES OU AMINOSIDES)

Il existe de nombreuses classes d'antibiotiques ayant des modes d'action très divers, allant de la destruction de l'enveloppe bactérienne, au blocage de la reproduction des bactéries. Les antibiotiques aminoglycosidiques (AA), encore appelés aminosides, sont des antibiotiques à large spectre, efficaces sur les bactéries aérobies de type Gram négatif, en bloquant la synthèse des protéines essentiellement au niveau des ribosomes. Depuis l'arrivée de la troisième génération de céphalosporines, l'utilisation des AA a diminué. Cependant leur recours s'avère encore nécessaire dans bien des pathologies et surtout lorsque le thérapeute

P. CAMPO (\*)

(\*) Département  
Polluants et santé,  
INRS, Centre de  
Lorraine

(1) Tableau en cours de révision par la Commission spécialisée des maladies professionnelles du Conseil supérieur de prévention des risques professionnels.



**TABLEAU I**

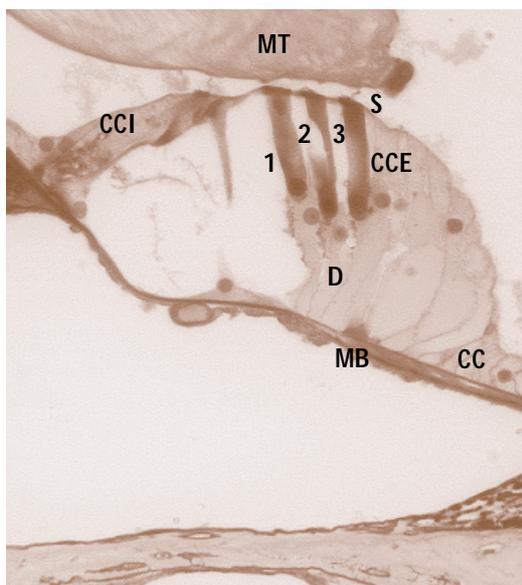
**Antibiotiques aminoglycosidiques les plus utilisés**

Antibiotique	Utilisation thérapeutique
Amikacine	infection nosocomiale
Gentamycine	pneumonie, méningite
Tobramycine	associé avec gentamycine
Kanamycine	tuberculose si résistance
Néomycine	infection de peau et muqueuse
Streptomycine	endocardite, tuberculose

constate une résistance aux micro-organismes Gram négatif. Les plus largement utilisés sont énumérés dans le *tableau I*.

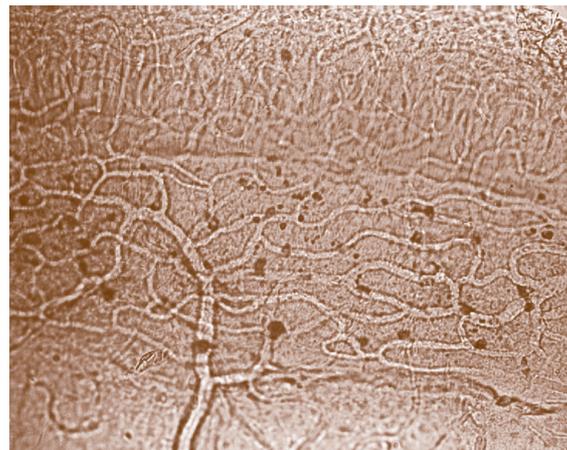
D'une efficacité thérapeutique indéniable, les AA présentent néanmoins des effets secondaires regrettables : ils sont néphrotoxiques et ototoxiques [22]. Dans cette revue où l'audition est au centre des préoccupations, seul l'aspect ototoxique de ces molécules est évoqué.

L'ototoxicité des AA se traduit par des pertes auditives localisées aux fréquences élevées (8-12 kHz) qui se propagent vers les basses fréquences lorsque le traitement se poursuit ou, en d'autres termes, lorsque l'intoxication perdure [17]. C'est surtout l'épithélium neuro-sensoriel (*figure 1*) qui est lésé, les cellules ciliées externes du premier rang étant touchées les premières, suivies par celles du second rang, puis par celles du troisième rang. Les cellules ciliées internes et de soutien ne sont touchées que lors d'intoxications sévères. Par la disparition progressive des cellules neuro-sensorielles de l'organe de Corti, l'ototoxicité induite par les AA s'avère irréversible. Pour pénétrer dans la cochlée, les AA traversent la barrière hémato-labyrinthique au

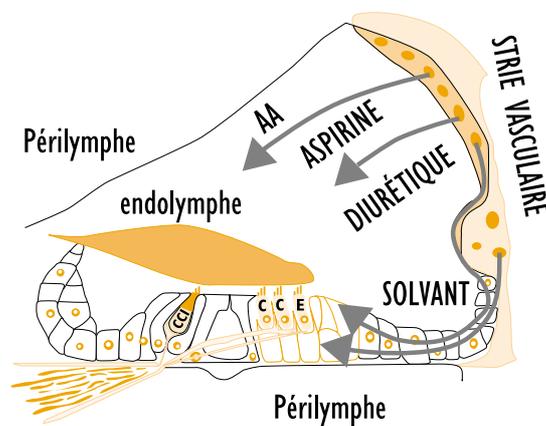


**Fig.1 : Organe de Corti de rat Long-Evans.**  
CCI : cellule ciliée interne; CCE : Cellule ciliée externe de rang 1, 2 et 3, D: Cellule de Deiters, CC : Cellule de Claudius, MT : Membrane tectoriale, MB : Membrane basilaire, S : stéréocils.

niveau de la strie vasculaire (*figure 2*) et contaminent l'endolymphe et la périlymphe (*figure 3*). Si l'élimination des AA, c'est-à-dire leur clairance, est rapide dans le plasma, (quelques heures suffisent : environ 8h), elle est beaucoup plus longue dans les liquides de l'oreille interne (environ 15 jours) [23]. Enfin, les AA pénètrent les cellules ciliées de l'organe de Corti et s'accumulent



**Fig. 2 :** Réseau de veines et d'artéioles constituant la strie vasculaire. Les nombreux granules noirs correspondent à de la mélanine.



**Fig. 3 :** Voies d'intoxication empruntées par différents agents ototoxiques.  
AA : antibiotiques aminoglycosidiques; CCE : Cellules ciliées externes ; CCI : Cellule Ciliée Interne.

sous le plateau cuticulaire [24]. En excès dans les lysosomes, ils deviennent alors cytotoxiques [19, 25].

Les AA sont donc des agents potentiellement ototoxiques. Bien entendu, les risques cochléo-vestibulaires (audition et équilibre) encourus pour les personnes sous traitement sont pris en toute connaissance de cause par le médecin ; il s'agit bien souvent du seul choix possible compte tenu de la pathologie développée par le patient. Il ne s'agit donc pas, dans cette revue, de discuter la pertinence du choix de tel ou tel AA, mais plutôt de souligner les risques encourus par

les personnes qui, au terme de leur convalescence, reprennent leur travail. En effet, des études expérimentales ont montré qu'il existe une synergie entre les effets ototoxiques des antibiotiques et ceux du bruit [8, 26]. Il convient donc pour les personnes convalescentes d'éviter, autant que faire se peut, les ambiances bruyantes et, en particulier, les bruits industriels, car les AA peuvent persister dans les tissus jusqu'à 5 mois après la fin du traitement [27].

Le rôle du préventeur prend alors toute son importance. En effet, il convient d'avertir et d'informer le personnel des risques encourus en de telles circonstances ou de le protéger (protecteurs individuels contre le bruit, pauses, suivi audiométrique) des ambiances sonores limites par rapport à celles recommandées par la législation : Lex,d=85dB(A). Dans de telles circonstances, se pose la question de la pertinence des limites d'exposition lorsque les personnes sont en exposition multifactorielle. En effet, les limites d'autorisation d'exposition au bruit, pendant une journée de travail, ont été établies pour des sujets ne présentant pas de fragilité particulière au niveau de l'oreille interne (vestibule et cochlée). Or, après absorption d'AA, les limites acceptables pour des sujets sains pourraient se révéler dangereuses chez des sujets convalescents.

#### DIURÉTIQUES

L'acide éthacrynique, plus connu sous le nom d'édécricrine, et le furosémide, sont les deux diurétiques de l'anse dont les effets ototoxiques sont les plus connus en recherche médicale. Aujourd'hui, le furosémide demeure le diurétique de l'anse le plus utilisé en clinique. Trois caractéristiques essentielles permettent de distinguer l'action ototoxique de ces diurétiques de celle des AA :

- la latence de l'accident cochléaire est brève ; la surdité engendrée par les diurétiques apparaît quelques minutes seulement après l'administration ou l'ingestion du diurétique ;

- la surdité induite par les diurétiques n'est que temporaire, à la différence de celle induite par les AA ; la surdité régresse avec la clairance des diurétiques pour disparaître totalement avec le médicament ;

- l'ototoxicité des diurétiques n'intéresse que la cochlée ; le vestibule semble être préservé de l'action ototoxique des diurétiques qui ne doivent donc pas engendrer de troubles de l'équilibre.

Etant donné l'importance des équilibres liquidiens existant entre les rampes labyrinthiques membranées de la cochlée (rampes tympanique, vestibulaire et cochléaire), l'étude du mode d'action des diurétiques s'est vite orientée vers la structure cochléaire res-

ponsable du maintien des caractéristiques électrochimiques de la périlymphe et de l'endolymphe. La strie vasculaire semble être le tissu cochléaire touché principalement par les diurétiques de l'anse. Les cellules marginales de la strie vasculaire augmentent de volume tandis que celui des cellules intermédiaires diminue. Or les cellules marginales sont largement impliquées dans le transport actif et le maintien de la forte concentration (150 mEq/l) de potassium dans l'endolymphe remplissant la rampe cochléaire. Suite à la perturbation des équilibres ioniques entre les compartiments, des oedèmes intercellulaires apparaissent [28]. Le filtre plasma-endolymphe est modifié, les équilibres sanguins de l'oreille interne perturbés : une surdité temporaire s'installe alors.

Dans le cas d'une prise de diurétique, le rôle du préventeur se limite essentiellement à l'information du patient, en insistant sur la vigilance particulière à apporter vis-à-vis des signaux sonores d'avertissement que l'on peut trouver sur différents matériels industriels.

#### SALICYLATES

L'acide acétylsalicylique, plus communément appelé aspirine, est le médicament considéré comme l'agent pharmacologique le plus couramment consommé dans les sociétés industrielles modernes. Il n'est pas rare que le personnel en absorbe sur son lieu de travail. Si les effets analgésiques, anti-inflammatoires ou anti-pyrétiques, sont les plus souvent recherchés, certaines personnes souffrant de maladies cardio-vasculaires ou d'arthrites rhumatoïdes peuvent également en consommer à des fins thérapeutiques. Un niveau sérique de 10-15 mg pour 100 ml correspond à la dose généralement prise pour calmer une migraine, un mal de dent, une fièvre. A ces concentrations, des déficits auditifs partiels peuvent survenir [29]. Comme évoqué précédemment après absorption de diurétiques, les déficits auditifs engendrés par la consommation de salicylates ne sont que temporaires et réversibles. Certaines personnes ne s'aperçoivent même pas des déficits auditifs dont elles souffrent. Lorsque la concentration sérique atteint 19,6 mg pour 100 ml, la majeure partie des sujets ayant une audition « normale » avant la prise de l'aspirine, se plaignent d'un sifflement de l'oreille (oto-émissions), encore appelé acouphène. Cet effet secondaire est tellement reproductible que Mongan et coll. [30] ont suggéré l'utilisation de ces oto-émissions comme indicateur de concentration sérique des salicylates chez les personnes souffrant d'acouphènes.

Comment agit l'aspirine au niveau de l'oreille interne pour engendrer des oto-émissions ? L'aspirine, qui pénètre dans les rampes labyrinthiques par la strie vasculaire (figure 3), modifie les équilibres ioniques si

précieux pour le mécanisme de transduction neurosensorielle. Elle modifie également les déplacements de la membrane basilaire [31] et la perméabilité membranaire des cellules ciliées externes [32]. En perturbant les cellules qui sont le moteur de l'amplificateur cochléaire [33], l'aspirine engendre une vibration de l'organe de Corti qui va se transmettre au tympan, engendrant ainsi des acouphènes couplés à une surdité temporaire. A ce jour, la potentialisation des effets traumatisants du bruit par l'aspirine est encore controversée [34, 35], elle ne semble pas faire l'unanimité dans les milieux scientifique et médical. Quoiqu'il en soit, les salicylates peuvent engendrer des déficits auditifs temporaires. Aussi, pour des raisons déjà évoquées, le préventeur se doit, cette fois encore, d'informer et d'avertir les personnes exposées au bruit, chacune d'entre elles étant un consommateur potentiel d'aspirine.

#### SOLVANTS AROMATIQUES

Les solvants aromatiques comptent parmi les produits chimiques les plus utilisés dans l'industrie. Que ce soit le toluène, qui entre dans la composition des peintures, vernis, encres et agents dégraissants [36] ou le styrène, plus limité au processus de fabrication des résines renforcées à la fibre de verre [37], sans oublier le xylène et l'éthylbenzène, tous ces solvants organiques sont très volatils et toxiques pour les individus qui les inhalent. Pour illustrer l'impact que peuvent avoir ces agents chimiques en France, il faut rappeler par exemple, que plus de 520 000 personnes travaillent dans des industries produisant et/ou utilisant des résines polyester, et au moins 30 000 professionnels sont directement exposés au styrène [38]. A ce contingent, on se doit d'ajouter les populations exposées au toluène, au xylène et à l'éthylbenzène.

Cette étude étant limitée à l'aspect ototoxique des solvants, seules les données de la littérature relatives à l'audition sont abordées dans cette revue.

De nombreuses études épidémiologiques ont déjà souligné le caractère potentiellement ototoxique des solvants aromatiques [15, 39, 40]. Cependant, la difficulté majeure rencontrée dans ce type d'étude, est de caractériser et d'évaluer la surdité induite par les solvants par rapport à celle induite par d'autres facteurs confondants, comme le bruit par exemple. En effet, aujourd'hui, seule l'audiométrie tonale est utilisée pour diagnostiquer une perte auditive chez les salariés. Or, avec ce seul outil comme moyen d'investigation, il est impossible de dissocier le traumatisme « chimique » du traumatisme « acoustique », tous deux se manifestant par une perte de sensibilité auditive au voisinage des 4-6 kHz, encore appelée scotome auditif. Ce moyen

d'investigation ne fournit donc pas de signature audiométrique permettant d'affirmer que la surdité diagnostiquée est due à une intoxication par les solvants, et pas seulement à l'exposition au bruit. Ceci explique peut-être pourquoi, aujourd'hui, seul le bruit est considéré comme responsable de la surdité professionnelle. En prévention, il serait utile d'élaborer des outils capables d'identifier la nature du dommage cochléaire. L'idéal serait que ces outils fournissent aux préventeurs la possibilité de découvrir des indices précoces de souffrances cochléaires, ou, au moins, d'identifier des agents ototoxiques autres que le bruit. Une fois identifiés et reconnus, ces agents ototoxiques pourraient alors faire l'objet d'une véritable politique de prévention.

L'expérimentation animale a fourni des informations précieuses concernant le pouvoir ototoxique des solvants aromatiques [6, 41]. En outre, elle a permis l'identification des tissus cochléaires les plus sensibles à l'agression des solvants : les cellules ciliées externes (CCE) se sont révélées les plus vulnérables aux solvants [42, 43]. Elle a permis de distinguer les traumatismes cochléaires induits par les solvants de ceux provoqués par le bruit [11, 12]. Pour simplifier, le bruit endommage mécaniquement l'organe de Corti en maltraitant les stéréocils implantés à l'apex des cellules ciliées externes (*figure 4*) et internes [44, 45], tandis que les solvants empoisonnent les CCE par leur pôle basal en préservant les cellules ciliées internes [46]. Ces caractéristiques histopathologiques entre les effets des solvants et ceux du bruit offrent des pistes prometteuses pour améliorer la prévention. En effet, la recherche de l'outil de diagnostic des souffrances cochléaires engendrées par les solvants doit s'inspirer de la connaissance des mécanismes ototoxiques. Si

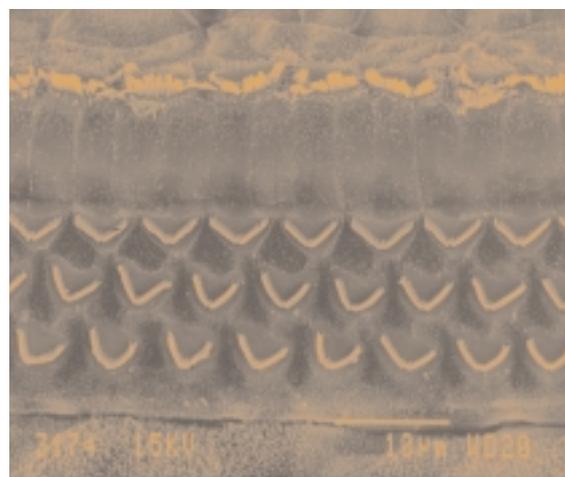


Fig. 4 : Organe de Corti de rat vu au microscope à balayage. Les trois rangées de cellules ciliées laissent apparaître leur pinceau de stéréocils en forme de «V» par opposition à la palissade de stéréocils coiffant les cellules ciliées internes.

l'audiométrie tonale reste un outil performant pour diagnostiquer une surdité globale et centrale, il n'est certes pas le plus adapté pour déceler un empoisonnement du récepteur auditif périphérique, et plus spécifiquement des CCE.

Il faut rappeler que les CCE constituent le support anatomique de l'amplificateur cochléaire. Elles sont capables de se contracter ou de s'allonger. Leur structure anatomique particulière leur donne même le pouvoir d'émettre des sons (oto-émissions), lorsque la physiologie générale de la cochlée est quelque peu perturbée. Elles constituent en fait le générateur des acouphènes. En provoquant et mesurant les oto-émissions chez des sujets exposés aux solvants, il serait peut-être possible de mesurer la souffrance des CCE induite par l'intoxication aux solvants. Les produits de distorsion (2f1-f2), déjà utilisés en clinique, seraient sans doute un outil précieux dans la surveillance de l'audition des personnes exposées.

Par ailleurs, l'empoisonnement des CCE par des solvants laisse présumer une fatigabilité accrue et donc une diminution des performances dans le traitement des informations auditives par le nerf auditif. L'enregistrement des potentiels auditifs engendrés par des bouffées de stimulations acoustiques de plus en plus rapprochées (rythme croissant de stimulation) pourrait également constituer un test de fatigabilité. Ces nouveaux outils audiométriques sont actuellement à l'étude à l'INRS, chez l'animal de laboratoire, et pourraient être proposés aux préventeurs dans un avenir proche.

Pour achever cette réflexion sur les effets ototoxiques des solvants, les effets d'exposition combinée au bruit et aux solvants ne peuvent être ignorés. Cette fois encore, l'expérimentation animale a montré qu'il existe un risque réel de potentialisation des effets du bruit par les solvants, ou inversement [11, 12]. Cette potentialisation avait d'ailleurs été pressentie par des études à caractère épidémiologique [47 à 49]. Comme pour les AA, se pose encore la question de la pertinence des limites d'exposition au bruit ou celle des valeurs limites moyennes d'exposition aux solvants pour des

personnes exposées à la fois au bruit et aux solvants. En effet, les limites d'exposition au bruit ont été établies pour des sujets ne présentant pas de fragilité particulière au niveau de l'oreille interne (vestibule et cochlée). Or l'inhalation de solvants aromatiques fragilise l'oreille interne de telle sorte que des limites acceptables pour des sujets sains exposés seulement au bruit pourraient se révéler dangereuses chez des sujets exposés aux deux agents ototoxiques.

## Conclusion

Le bruit reste sans conteste la nuisance professionnelle la plus nocive pour l'audition des salariés. D'autres nuisances, d'origine professionnelle ou extraprofessionnelle, peuvent également endommager leur audition, surtout lorsqu'elles coexistent avec une exposition au bruit. La législation en vigueur, et particulièrement la limite d'exposition au bruit [Lex,8h = 85dB(A)] s'applique efficacement aux sujets sains, sans fragilité particulière au niveau de l'oreille interne. Aujourd'hui, se pose la question de la pertinence de cette valeur lorsque les salariés sont exposés simultanément au bruit et à d'autres agents ototoxiques. En effet, une oreille interne fragilisée par un ou plusieurs agents ototoxiques pourrait se révéler plus vulnérable à une agression sonore qu'une oreille exposée uniquement au bruit. Fort des données expérimentales récentes, le préventeur se doit désormais d'alerter les individus exposés à des nuisances multiples des risques encourus pour leur audition et de les protéger. Par ailleurs, de nouveaux champs de recherche devraient être développés pour tester la pertinence des valeurs limites dans un environnement professionnel multifactoriel.

## Bibliographie

[1] HERAN-LE ROY O., SANDRET N. - Premiers résultats de l'enquête « SUMER 94 ». *Documents pour le Médecin du Travail*, 1997, **69**, pp 63-70.

[2] GUILLEMY N. - *Le bruit*, Aide-mémoire juridique. INRS, Paris, 1998, TJ 16, 26 p.

[3] LEFEBVRE M. - Réduire le bruit dans l'entreprise- INRS, ED 808, 1997, 94 p.

[4] CNAM. *Direction des risques professionnels - Statistiques financières et technologiques des accidents du travail*, années 1996,

1997, 1998, pp. 343 et 361.

[5] HERAN-LE ROY O., SANDRET N. - Résultats de l'enquête « SUMER 94 » : les nuisances sonores. *Documents pour le Médecin du Travail*, 1997, **70**, pp. 169-175.

[6] CROFTON K., LASSITER T.L., REBERT C.S. - Solvent-induced ototoxicity in rats : an atypical mid-frequency hearing deficit. *Hearing Research*, 1994, **80**, pp. 25-30.

[7] CAMPO P., LOQUET G., BLACHERE V., ROURE M. - Toluene and styrene intoxication

route in the rat cochlea. *Neurotoxicology and Teratology*, 1999, **21**(4), pp. 427-434.

[8] ARAN J.M., PORTMAN M. - Synergies entre bruit et médicaments ototoxiques : nouvelles données expérimentales. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 1990, **174** (7), pp. 939-945.

[9] LAURENCE D., FECHTER PH.D. - Combined effects of noise and chemicals. *Occupational Medicine: State of the Art Reviews*, 1995, **10** (3), pp. 609-621.



- [10] MORATA T., DUNN D., SIEBER W.K. - Occupational exposure to noise and ototoxic organic solvents. *Archives of Environmental Health*, 1994, **49** (5), pp. 359-365.
- [11] LATAYE R., CAMPO P. - Combined effects of a simultaneous exposure to noise and toluene on hearing function. *Neurotoxicology and Teratology*, 1997, **19** (5), pp. 373-382.
- [12] LATAYE R., CAMPO P., LOQUET G. - Combined effects of noise and styrene exposure on hearing function in the rat. *Hearing Research*, 2000, **139**, (1-2), pp. 86-96.
- [13] RYBAK L.P. - Hearing: the effects of chemicals. *Otolaryngology and Head and Neck Surgery*, 1992, **106** (6), pp. 677-686.
- [14] JOHNSON A.C., NYLEN P.R. - Effects of industrial solvents on hearing. *Occupational Medicine: State of the Art Reviews*, 1995, **10** (3), pp. 623-640.
- [15] CALEBRESE G., MARTINI A., SESSA G., CELLINI M., BARTOLUCCI G.B., MARCUZZO G., DE ROSA E. - Otoneurological study in workers exposed to styrene in the fiberglass industry. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 1996, **68** (4), pp. 219-223.
- [16] FECHTER L.D., LIU Y., HERR D.W., CROFTON K.M. - Trichloroethylene ototoxicity: Evidence for a cochlear origin. *Toxicology Sciences*, 1998, **42** (1), pp. 28-35.
- [17] GOVAERTS P.J., CLAES J., VAN DE HEYNING P.H., JORENS P.G., MARQUET J., DE BROE M.E. - Aminoglycoside-induced ototoxicity. *Toxicology Letters*, 1990, **52** (3), pp. 227-251.
- [18] ARAN J.M. - Current perspectives on inner ear toxicity. *Otolaryngology and Head and Neck Surgery*, 1995, **112** (1), pp. 133-144.
- [19] ARAN J.M., HIEL H., HAYASHIDA T., ERRE J.P., AUROUSSEAU C., GUILHAUME A., DULON D. - Noise, aminoglycosides, and diuretics. In: Dancer A.L., Henderson D., Salvi R.J.(ed.) - Noise-Induced Hearing loss. Saint-Louis, Mosby-year Book, 1992, pp. 188-195.
- [20] KLIS S.F.L., HAMERS F.P.T., DE GROOT J.C.M.J., SMOORENBURG G.F. - Protection against cisplatin ototoxicity by melanocortins. In : Cochlear pharmacology and noise trauma, Edition D. Prasher & B. Canlon, Noise Research Network Publications, Londres, 1999, pp. 181-190
- [21] CAMPO P., BOETTCHER F. A. - Effets des salicylates sur le système auditif : revue bibliographique. *Cahier de Notes Documentaires-Hygiène et Sécurité du Travail*, 1991, **142**, pp. 79-86.
- [22] FORGE A., SCHACHT J. - Aminoglycoside antibiotics. *Audiology and Neuro-Otology*, 2000, **5** (1), pp. 3-22.
- [23] TRAN BA HUY P., MEULEMANS A., WASSEF M., MANUEL C., STERKERS O., AMIEL C. - Gentamicin persistence in rat endolymph and perilymph after a two day constant infusion. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1983, **23** (2), pp. 344-346.
- [24] HIEL H., SCHAMEL A., ERRE J.P., HAYASHIDA T., DULON D., ARAN J.M. - Cellular and subcellular localization of tritiated gentamicin in the guinea pig cochlea following combined treatment with ethacrynic acid. *Hearing Research*, 1992, **57** (2), pp. 157-165.
- [25] HASHINO E., SHERO M., SALVI R. J. - Lysosomal targeting and accumulation of aminoglycoside antibiotics in sensory hair cells. *Brain Research*, 1997, **777** (1-2), pp. 75-85.
- [26] COLLINS P.W. - Synergistic interactions of gentamicin and pure tones causing cochlear hair cell loss in pigmented guinea pigs. *Hearing Research*, 1988, **36** (2-3), pp. 249-259.
- [27] DULON D., HIEL H., AUROUSSEAU C., ERRE J.P., ARAN J.M. - Pharmacokinetics of gentamicin in the sensory hair cells of the organ of Corti: rapid uptake and long term persistence. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences de Paris (Série 3, Sciences de la Vie)*, 1993, **316**, pp. 682-687.
- [28] FORGE A. - A tubulo-cisternal endoplasmic reticulum system in the potassium transporting marginal cells of the stria vascularis and effects of the ototoxic diuretic ethacrynic acid. *Cell and Tissue Research*, 1982, **226** (2), pp. 375-387.
- [29] BONDING P. - Critical bandwidth in patients with a hearing loss induced by salicylates. *Audiology*, 1979, **18** (2), pp. 133-144.
- [30] MONGAN E., KELLY P., NIES K., PORTER W.W., PAULUS H.E. - Tinnitus as an indication of therapeutic serum salicylate levels. *Journal of the American Medical Association*, 1973, **226** (2), pp. 142-145.
- [31] MURUGASU E., RUSSEL I. - Salicylate ototoxicity: the effects on basilar membrane displacement, cochlear microphonics, and neural responses in the basal turn of the guinea pig cochlea. *Auditory Neurosciences*, 1995, **1**, pp. 139-150.
- [32] STYPULKOWSKI P.H. - Mechanisms of salicylate ototoxicity. *Hearing Research*, 1990, **46** (1-2), pp. 113-145.
- [33] CAMPO P. - Audition : l'amplificateur cochléaire. *Documents pour le Médecin du Travail*, 1992, **49**, pp. 15-22.
- [34] CARSON S.S., PRAZMA J., PULVER S.H., ANDERSON T. - Combined effects of aspirin and noise in causing permanent hearing loss. *Archives of Otolaryngology and Head and Neck Surgery*, 1989, **115** (9), pp. 1070-1075.
- [35] BOETTCHER F., BANCROFT B., SALVI R., HENDERSON D. - Effects of sodium salicylate on evoked-responses measures of hearing. *Hearing Research*, 1989, **42** (2-3), pp. 129-141, pp. 433-438.
- [36] KIRK-OTHTMER R. - Economic Aspect. In : Encyclopedia of chemical technology (4<sup>e</sup> edition), A Wiley - Interscience Publication John Wiley & Sons, New York - Chichester-Weinheim - Singapore - Toronto, 1984, **24**, pp. 367-381.
- [37] MILLER R.R., NEWHOOK R., POOLE A. - Styrene production, use, and human exposure. *Critical Reviews in Toxicology*, 1994, **24** (S1, S10), pp. 1-10.
- [38] VINCENT R., SUBRA I. - Approche méthodologique de l'évaluation a priori des expositions dans une démarche d'évaluation des risques. L'exemple de l'enquête styrène. Document de travail INRS, 1995, n° **296**. 423/EPRC.
- [39] JACOBSEN P., HEIN H.O., SUADICANI P., PARVING A., GYNTELBERG E. - Mixed solvent exposure and hearing impairment: an epidemiological study of 3284 men. The Copenhagen male study. *Occupational Medicine*, 1993, **43** (4), pp. 180-184.
- [40] MORATA T.C., FIORINI A.C., FISCHER F.M., COLACIOPPO S., WALLINGFORD K.M., KRIEG E., DUNN D.E. - Toluene-induced hearing loss among rotogravure printing workers. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 1997, **23** (4), pp. 289-298.
- [41] LOQUET G., CAMPO P., LATAYE R. - Comparison of toluene-induced and styrene-induced hearing losses. *Neurotoxicology and Teratology*, 1999, **21** (6), pp. 689-697.
- [42] JOHNSON A.C., JUNTUNEN L., NYLEN P., BORG E., HÖGLUND G. - Effect of interaction between noise and toluene on auditory function in the rat. *Acta Otolaryngologica* (Stockholm), 1988, **105**, pp. 56-63.
- [43] CAMPO P., LATAYE R., COSSEC B., PLACIDI V. - Toluene-induced hearing loss: a mid-frequency location of the cochlear lesions. *Neurotoxicology and Teratology*, 1997, **19** (2), pp. 129-140.
- [44] LIBERMAN M.C., DODDS L.W. - Acute ultrastructural changes in acoustic trauma: serial section reconstruction of stereocilia and cuticular plates. *Hearing Research*, 1987, **26**, pp. 45-64.
- [45] ROBERTSON D., JOHNSTONE B.M. - Acoustic trauma in the guinea pig cochlea: early changes in ultrastructure and neural threshold. *Hearing Research*, 1980, **3** (2), pp. 167-179.
- [46] CAMPO P., LATAYE R., LOQUET G., BONNET P. - Styrene-induced hearing loss: a membrane insult. *Hearing Research*, 2001, **154** (1-2), pp. 170-180.
- [47] BARREGARD L., AXELSSON A. - Is there an ototraumatic interaction between noise and solvents? *Scandinavian Audiology*, 1984, **13** (3), pp. 151-155.
- [48] MORATA T., DUNN D., KRETSCHMER L., LEMASTERS G., KEITH R. - Effects of occupational exposure to organic solvents and noise on hearing. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 1993, **19** (4), pp. 245-254.
- [49] MORATA T.C., DUNN D.E., SIEBER W.K. - Occupational exposure to noise and ototoxic organic solvents. *Archives of Environmental Health*, 1994, **49** (5), pp. 359-365.