



## AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

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



**THÈSE**

pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
dans le cadre du troisième cycle  
de Médecine Spécialisée

par

**Hélène ELUECQUE**

le 30 novembre 2012

**EVALUATION DE L'ÉCHOSCAN POUR  
L'EXPLORATION DE  
L'APPAREIL AUDITIF PÉRIPHÉRIQUE**

Examineurs de la thèse:

Mme Cécile PARIETTI-WINKLER	Professeur	Président
Mr Christophe PARIS	Professeur	Juge
Mr Roger JANKOWSKI	Professeur	Juge
Mme Bettina MONTAUT-VERIENT	Docteur	Juge
Mr Pierre CAMPO	Docteur	Juge

UNIVERSITÉ DE LORRAINE  
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

**Président de l'Université de Lorraine : Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE**

**Vice Doyen « Pédagogie » : Professeur Karine ANGIOI**  
**Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD**  
**Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ**  
**Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN**  
**Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT**

**Assesseurs :**

- 1 <sup>er</sup> Cycle :	Professeur Bruno CHENUÉL
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	M. Christophe NÉMOS
- 2 <sup>ème</sup> Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 <sup>ème</sup> Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
« DES Spécialité Médecine Générale	Professeur Paolo DI PATRIZIO
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Commission de Prospective :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN
<b>Assesseurs Relations Internationales</b>	Professeur Jacques HUBERT

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX  
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY  
Patrick BOISSEL - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET -  
Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre  
DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard  
DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD  
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET  
Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES -  
Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS  
Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise MONERET-  
VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert  
PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL  
Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER  
Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle SOMMELET  
Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ  
Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS  
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anatomie*)  
Professeur Gilles GROSDIDIER  
Professeur Marc BRAUN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)**

Professeur Bernard FOLIGUET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeur Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Professeur Ali DALLOUL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)**

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)**

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeur Evelyne SCHVOERER

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)**

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine et santé au travail)**

Professeur Christophe PARIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)**

Professeur Henry COUDANE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Professeur Pierre BORDIGONI - Professeur Pierre FEUGIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)**

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Gérard AUDIBERT – Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeur Marie-Reine LOSSER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)**

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)**

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE  
Professeur Luc TAILLANDIER – Professeur Louis MAILLARD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN  
Professeur Thierry CIVIT – Professeur Sophie COLNAT-COULBOIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénérologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE et VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL  
Professeur Christian de CHILLOU

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)**

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)**

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Ophthalmologie*)**

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)**

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON – Professeur Muriel BRIX

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur Jean-Marc BOIVIN

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ**

**Médecine Générale**

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anatomie*)**

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cytologie et histologie*)**

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)**

Docteur Aude BRESSENOT

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)**

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)**

Docteur Damien MANDRY

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)**

Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Physiologie*)**

Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Silvia VARECHOVA

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Biologie Cellulaire*)**

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)**

Docteur Véronique VENARD – Docteur Hélène JEULIN – Docteur Corentine ALAUZET

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)**

Madame Marie MACHOUART

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

**2<sup>ème</sup> sous-section (Médecine et Santé au Travail)**

Docteur Isabelle THAON

**3<sup>ème</sup> sous-section (Médecine légale et droit de la santé)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**4<sup>ère</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Docteur Nicolas JAY

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))**

Docteur Lina BOLOTINE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétiq**

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)**

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Docteur Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénérologie)**

Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Docteur Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Docteur Stéphane ZUILY

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)**

Docteur Laure JOLY

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,  
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**3<sup>ème</sup> sous-section :**

Docteur Olivier MOREL

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)**

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

**MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Docteur Elisabeth STEYER

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5<sup>ème</sup> section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE**

Monsieur Vincent LHUILLIER



**19<sup>ème</sup> section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE**

Madame Joëlle KIVITS

**40<sup>ème</sup> section : SCIENCES DU MÉDICAMENT**

Monsieur Jean-François COLLIN

**60<sup>ème</sup> section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE**

Monsieur Alain DURAND

**61<sup>ème</sup> section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Monsieur Jean REBSTOCK

**64<sup>ème</sup> section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

**65<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA

Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

**66<sup>ème</sup> section : PHYSIOLOGIE**

Monsieur Nguyen TRAN

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

**Médecine Générale**

Docteur Sophie SIEGRIST

Docteur Arnaud MASSON

Docteur Pascal BOUCHE

=====

**PROFESSEURS ÉMÉRITES**

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE

Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Michel BOULANGÉ

Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ

Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Michèle KESSLER - Professeur Henri LAMBERT

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL

Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT

Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT

Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET

**DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Norman SHUMWAY (1972)

*Université de Stanford, Californie (U.S.A)*

Professeur Paul MICHIELSEN (1979)

*Université Catholique, Louvain (Belgique)*

Professeur Charles A. BERRY (1982)

*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)

*Brown University, Providence (U.S.A)*

Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)

*Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)*

Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)

*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*

Harry J. BUNCKE (1989)

*Université de Californie, San Francisco (U.S.A)*

Professeur Daniel G. BICHET (2001)

*Université de Montréal (Canada)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)

*Université de Dundee (Royaume Uni)*

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*

Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS

(1996)

*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

*Université d'Helsinki (FINLANDE)*

Professeur James STEICHEN (1997)

*Université d'Indianapolis (U.S.A)*

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*

Professeur Marc LEVENSTON (2005)

*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur David ALPERS (2011)

*Université de Washington (USA)*

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)

*Université de WUHAN (CHINE)*

**A Madame le Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER :**

Professeur d'ORL et Chirurgie Cervico-faciale

*Vous nous avez fait l'honneur de nous confier ce travail.*

*La qualité de votre enseignement a rendu notre formation particulièrement enrichissante.*

*Nous vous remercions de nous avoir initiée à l'otologie au cours de notre semestre d'exploration fonctionnelle et de nous avoir tant appris au bloc opératoire.*

*Nous vous remercions de nous avoir toujours soutenue tout au long de notre internat et nous avoir accordé votre confiance.*

*Veillez trouver à travers ce travail l'expression de notre profond respect et de notre sincère gratitude.*

## **A Monsieur le Professeur Christophe PARIS**

Professeur en Médecine du travail

*Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger notre thèse et nous vous en sommes reconnaissants.*

*Nous souhaitons que cette étude puisse apporter des perspectives positives en matière de prévention auditive dans le domaine de la médecine du travail.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect et de notre sincère gratitude.*

# **A Monsieur le Professeur Roger JANKOWSKI**

Professeur d'ORL et Chirurgie Cervico-faciale

*Nous vous sommes reconnaissants de participer au jugement de notre travail.*

*Nous vous remercions de nous avoir accueillie dans votre service.*

*Nous vous remercions pour votre implication et votre disponibilité dans tous nos travaux de publication.*

*Enfin nous vous remercions pour votre enseignement de l'ORL et votre détermination à transmettre vos connaissances.*

*Que ce travail soit l'occasion pour nous de vous témoigner notre profond respect.*

## **A Madame le Docteur Bettina MONTAUT-VERIENT**

Docteur en ORL, audiophonologie

*Vous nous faites le grand honneur de juger cette thèse.*

*Travailler à vos côtés au cours de notre semestre en exploration fonctionnelle à été très enrichissant.*

*Votre expérience en matière de surdité de l'enfant nous a permis d'approfondir nos connaissances.*

*Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre plus profond respect.*

## **A Monsieur le Docteur Pierre CAMPO**

Responsable d'étude à l'INRS, Nancy

*Vous nous faites le grand honneur de juger ce travail.*

*Notre étude n'aurait pas pu aboutir sans votre expérience.*

*Nous admirons vos connaissances concernant cette thématique et l'éclectisme de vos talents.*

*Veillez trouver à travers ce travail l'expression de mon profond respect et ma reconnaissance.*

**- Au Docteur Bruno TOUSSAINT,**

*Merci de m'avoir tant appris ces dernières années, j'admire ta rigueur et ton organisation. Tu m'as donné le goût de la cancérologie et travailler à tes côtés est un réel plaisir.*

**- Au Docteur Guillaume KOCH,** avec qui le curage le plus difficile prend des allures de simple adénectomie. *Merci pour ta confiance pour mes premiers remplacements.*

**- Au Docteur Laurent COFFINET,** merci pour votre apprentissage dans l'art difficile de l'ORL pédiatrique.

**- Au Docteur Patrice GALLET,** qui m'oblige à prendre « sa palette » quand je trouve que le doigt est le meilleur ami du chirurgien. *Merci pour ta détermination à proposer une réelle formation aux internes.*

**- Au Docteur Clémence LORENTZ,** qui m'a encadré avec force et honneur lors de mes premiers stages à central.

**- Au Docteur Gilles DOLIVET,**

*J'admire votre expertise en cancérologie ORL et en chirurgie robotique. Merci pour le semestre passé à votre côté.*

**- Au Docteur Thomas GEORGEL**

**- Au Docteur Nicolas BOULANGER**

**- Au docteur Hervé JANNY**

**- Au Docteur Duc Trung N'GUYEN, (mon Trung Trung)**

*Notre relation est parfois « explosive » au bloc opératoire mais je t'aime bien quand même.*

**- Au Docteur Cécile RUMEAU,** merci pour ta patience de ces derniers jours, pour tes corrections « en urgence » et pour tes conseils avisés.

**- Aux chirurgiens maxillo-faciaux** qui ont essayé de m'apprendre à faire de belles sutures au 10/0 pendant que je ne pensais qu'à manger du saucisson au chocolat, et en particulier le Docteur Héloïse GISQUET et le Docteur Julien PUJO.

**- Aux Chirurgiens ORL de l'Hôpital Legouest** qui m'ont initiée à l'ORL lors de mon premier stage: le Médecin en chef Jean-Paul BARBEROT, le Médecin en chef Eric SALF et le Médecin en chef Dominique TRENDEL.

**- Aux radiothérapeutes** qui m'ont accueilli pendant 6 mois, en essayant de m'initier à leur belle spécialité et en particulier le Professeur PEIFFERT, le Docteur Pierre GRAFF et le Docteur Hinda MECELLEM.

**- Aux chirurgiens ORL de Dijon** qui m'ont donné envie de faire cette spécialité : le Docteur François MASSIP, le Docteur Dominique KOEHRER, le Docteur Philippe MARIEL, et le Docteur Pierre-Jean FOURCROY.

*- Au docteur Ouarda KENOUCI, que j'espère revoir souvent à Nancy. Sache que tu vas nous manquer.*

*- A mes Co-internes :*

*Dans l'ordre d'apparition, Sébastien (et ses lunettes à UV sur les pistes de ski), Abdel (et ses blagues sur le récurrent), Aude, Sophie K, l'équipe du Bar-Tabac (Hicham, Christophe, Christos, Thomas), mon Rémy (et ses soirées traquenards), Claire, Adrien, Stéphanie, Marylisa, Sophie B, et les internes de radiothérapie qui ont supporté mes coups de stress des six derniers mois, Raphaël (le centaure du CAV), Maria (l'interne la plus naïve du monde), Dany (l'interne le plus aigri du monde), JC ( futur ministre et vermine de la santé), Andres (l'interne parisien).*

*- Aux infirmières du bloc opératoire d'ORL de Central.*

*- Aux infirmières de secteur du service d'ORL de Central, j'espère pouvoir encore travailler la nuit en pyjama à vos côtés...*

*- Aux infirmières de consultation du service d'ORL de Central, pour leurs conseils précieux et leur disponibilité : AAANNNEEE, Florence, Maryline, Isabelle et Catherine.*

*- Aux secrétaires du service d'ORL.*

*- A l'équipe d'audiophonologie : aux psychologues, aux orthophonistes et aux audiométristes.*



## ***A ma famille :***

- ***A mes parents*** qui m'ont soutenu tout au long de mes études. Merci de m'avoir appris la valeur du travail, merci pour votre patience et vos encouragements.

- ***A mon papa***, si j'ai choisi cette spécialité c'est un peu grâce à toi. Je me souviendrai toujours de ta joie ce jour de juin 2002... j'espère que nos conversations sur l'avenir, comme tu les aimes tant, seront encore nombreuses.

- ***A ma maman***, notre relation aura toujours été fusionnelle et c'est pour ça qu'elle est parfois difficile. Tu n'as jamais été douée pour exprimer tes sentiments, mais tu m'as prouvé maintes fois ton amour et ta fierté. Merci aussi de m'avoir supporté pendant la P1, que je n'aurais jamais réussie sans toi...

- ***A mon Pitou***, tu es la plus belle chose qui me soit arrivée, j'aurais détesté rester fille unique. Tu m'impressionnes tellement par ta maturité et ta sagesse du haut de tes 17 ans que j'ai parfois le sentiment que c'est toi le grand frère. Je serais toujours là pour toi et sache que je suis fière de toi.

- ***A mes grands parents :***

- ***A mes grand pères Jean ELUECQUE et Pierre MORIZET :*** J'aurais tellement voulu que vous soyez présents aujourd'hui et je vous dédie cette thèse.

- ***A Mamie « Tannerre »***, la femme la plus forte (et la plus têtue) que je n'ai jamais connue, j'aimerais avoir hérité de ta volonté. Et je dois te l'avouer aujourd'hui que tu n'es plus là : Je trichais systématiquement à la bonne paye (c'est pour ça que je m'occupais de la banque)...

- ***A Mamie « Gap »***, qui croit toujours que je fais de la gynéco. Désolée de ne pas toujours garder patience devant ta maladie. J'espère pouvoir encore partager plein de moments avec toi.

- ***A Isabelle et Patrick***, mes vacances chez vous sont le meilleur moyen que j'ai trouvé pour me ressourcer et faire le point. Merci d'avoir été là dans les moments difficiles de ma vie, merci pour votre accueil, votre gentillesse et votre tolérance.

- ***Au reste de ma famille***, en particulier Bastien, Capucine, Caroline, Camélia, Thierry, Didier, Sophie et les autres.

## ***A mes amis :***

- ***A mes 5/6 èmes de cerveau*** qui ont trouvé le moyen de tomber enceinte toutes en même temps. J'ai quand même réussi à écrire une thèse sans vous... Toutes ses années d'externat n'auraient pas eu la même saveur si vous ne les aviez pas partagés avec moi.

*J'espère qu'il y aura beaucoup d'autres we entre filles.*

- ***A Clo, la maman du groupe,*** merci pour ton organisation et tes réveils en vacances.

- ***A Marie, la playmobile du groupe,*** merci d'avoir conduit jusqu'au 107 tous les soirs pendant la P2, je n'aurais jamais pu le faire.

- ***A Bert,*** désolée encore pour le canapé de tes parents.

- ***A Jenny,*** je garde en souvenir nos super vacances sur un bateau, qui ont sauvé ma vie.

- ***A Cécile,*** finalement tu n'arriveras jamais à me battre dans la course au monocle.

- ***Et à leurs mecs,*** et en particulier, ***Pilou*** (éternel président du GAF), ***Louis*** (ma ptite pomme) et ***Gatien***.

- ***A Véronique,*** la plus belle blonde que je connaisse, qui n'aimerait pas avoir un anévrisme. Même si tout avait mal commencé (aux choix à Paris), tu t'es bien rattrapé depuis. Merci pour ton amitié, ta disponibilité et pour avoir traversé à mes côtés le plus dur moment de ma vie.

- ***A Fanouille,*** ma neurochirurgienne préférée. J'avoue que tu me faisais un peu peur quand on s'est rencontré (surtout au boulot) mais j'ai appris à te connaître. Tu m'as largement prouvé ta fidélité en amitié. J'admire ton caractère entier et ta force.

- ***A Julie, ma guillette,*** une belle rencontre nancéienne, à son art de transformer une simple anecdote en histoire de guerre et à sa joie de vivre qui rend la vie plus belle.

- ***A mon Fred,*** qui m'a appris la définition du « sentinelle » de 23h30... Aux « tickets pour l'espace » que nous prendront encore ensemble.

- ***A mon Thibal,*** le meilleur chirurgien digestif du monde, l'homme idéal, que j'admire pour sa détermination à s'intégrer aux discussions intellectuelles des apéros filles.

- ***A Shagha*** une sportive émérite et à son enthousiasme inébranlable qui m'a mis la pression ces 6 derniers mois (« bon je retourne bosser ») ***et François*** mon ange gardien, le roi du Banga, et un moniteur de ski hors pair.

- ***A Hicham*** (et sa façon inimitable de descendre les pistes de ski) ***et Alex*** (la seule fille que je connaisse qui est déjà belle et classe le matin au réveil).

- ***A mon pâté,*** depuis notre semestre au CAV, je tiens à nos debriefings mensuels au resto.

- ***A pilou,*** l'homme du Nord, reparti trop tôt, je te souhaite plein de bonheur dans ta nouvelle vie et j'espère qu'il y aura d'autres we « fruits de mer » à Mers les Bains.

- ***Aux autres Nancéiens*** avec qui j'espère passer plein d'autres bons moments et en particulier, la Colsonite, Christophe et Nora, Marie et Yub, Nico, TP et Béa, Marc et Agathe, le grande berte et Jess, Jérôme, JB et tout ceux que j'oublie...

**- Aux filles des APEROS FILLES, et aux coups d'épée dans l'eau**

*A **Charline**, une fille géniale, le cœur sur la main et l'oreille attentive, j'admire ta force de caractère et ton sens de l'amitié, mais également l'organisation dont tu fais preuve dans ton frigo géant. Merci pour ses derniers mois, et pour m'avoir aidé à organiser mon pot (PASSSSCCALLL) et aux autres filles des « apéros filles » et autres « coups d'épée dans l'eau » : **Elodie, Josépha, Mel, Camille, Emeline, Marion, les 2 Manue**, merci pour ces moments passés et futurs en votre compagnie. Merci pour votre soutien de ces derniers jours. Et la semaine prochaine c'est chez qui ?*

**Et à Bouli...**

## SERMENT

*"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.*

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".*

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION</b>	p 6
<b>PREMIERE PARTIE : GENESE DE L'ETUDE</b>	p 8
<b><i>I) RAPPEL ANATOMIQUE ET PHYSIOLOGIQUE</i></b>	p 8
1) <u>La cochlée</u>	p 8
a) <i>Localisation anatomique</i>	p 8
b) <i>Epithélium neurosensoriel auditif : l'organe de Corti</i>	p 10
c) <i>Mécanique cochléaire</i>	p 12
2) <u>Réflexe de l'oreille moyenne</u>	p 14
<b><i>II) MESURE DES PRODUITS DE DISTORSION ACOUSTIQUE</i></b>	p 15
<b><i>III) CONSEQUENCES D'UNE EXPOSITION AU BRUIT ET AUX SOLVANTS AROMATIQUES</i></b>	p 17
1) <u>Sur la cochlée</u>	p 17
2) <u>Sur les réflexes protecteurs de l'oreille</u>	p 18
<b><i>IV) ELABORATION DU DISPOSITIF ECHOSCAN</i></b>	p 19
<b><i>V) OBJECTIFS DE L'ETUDE</i></b>	p 20
<b>DEUXIEME PARTIE : MATERIELS ET METHODE</b>	p 21
1) <u>Patients inclus</u>	p 21
2) <u>Présentation du dispositif EchoScan et principe des mesures</u>	p 22
a) <i>Enregistrement des produits de distorsion acoustique</i>	p 23
b) <i>Enregistrement du DPgramme</i>	p 24
c) <i>Enregistrement du réflexe de l'oreille moyenne</i>	p 24
3) <u>Analyses statistiques</u>	p 24

<b>TROISIEME PARTIE : RESULTATS</b>	<b>p 25</b>
1) <u>Mesures des produits de distorsion acoustique</u>	<b>p 25</b>
2) <u>Seuils des produits de distorsion acoustique en fonction de la fréquence : le DPgramme</u>	<b>p 28</b>
3) <u>Comparaison entre le DPgramme et l'audiométrie tonale liminaire</u>	<b>p 30</b>
4) <u>Mesure du déclenchement du réflexe de l'oreille moyenne en fonction de l'âge</u>	<b>p 32</b>
5) <u>Comparaison entre l'EchoScan et l'impédancemétrie pour le déclenchement du réflexe de l'oreille moyenne</u>	<b>p 32</b>
<b>QUATRIEME PARTIE : DISCUSSION</b>	<b>p 34</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>p 37</b>
<b>REFERENCES</b>	<b>p 38</b>
<b>ANNEXES : EchoScan : a new system to objectively assess peripheral hearing disorders</b>	<b>p 44</b>

## **TABLES DES FIGURES**

<b>Figure 1 :</b> <i>Coupe transversale d'une spire cochléaire</i>	<b>p 9</b>
<b>Figure 2 :</b> <i>Organe de Corti</i>	<b>p 10</b>
<b>Figure 3 :</b> <i>Innervation des cellules ciliées</i>	<b>p 12</b>
<b>Figure 4 :</b> <i>Présentation du dispositif EchoScan</i>	<b>p 23</b>
<b>Figure 5 :</b> <i>Amplitude des PDA en fonction de l'intensité de la primaire f1 chez le sujet n°7 de l'étude</i>	<b>p 26</b>
<b>Figure 6 :</b> <i>Comparaison des seuils de déclenchement du réflexe de l'oreille moyenne par l'EchoScan et par l'impédancemétrie</i>	<b>p 33</b>

## **TABLE DES TABLEAUX**

**Tableau 1 :** *Distribution de la population d'étude en classe d'âge et en sexe* **p 21**

**Tableau 2 :** *Analyse statistique de la mesure des PDA en fonction de l'âge et du sexe* **p 27**

**Tableau 3 :** *Analyse statistique de l'amplitude du DPgramme en fonction de l'âge et du sexe* **p 29**

**Tableau 4 :** *Seuils en audiométrie tonale (PTA) et en DPgramme en fonction de la fréquence* **p 31**

**Tableau 5 :** *Coefficient de corrélation entre les valeurs de l'audiométrie tonale (PTA) et les valeurs du DPgramme* **p 31**

**Tableau 6 :** *seuils de déclenchement du ROM par l'EchoScan fonction de l'âge.* **P 32**



## ABREVIATIONS

**AFSSAPS** : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.

**CCE** : cellules ciliées externes.

**CCI** : cellules ciliées internes.

**dB HL** : décibel « Hearing Level ». Pondération du décibel qui associe la valeur de 0 dB (HL) à un seuil auditif normal.

**dB SPL** : décibel « Sound Pressure Level », issu de la mesure physique non pondérée.

**INRS** : Institut National de Recherche et de Sécurité.

**PDA** : produit de distorsion acoustique.

**ppm** : partie par million, correspond à un rapport de  $10^{-6}$  assimilé à une concentration de 1 mg/L (ou 1 µg/g).

**PTS** : Permanent Threshold Shift. Elévation permanente des seuils auditifs = déficit auditif.

**ROC** : réflexe de l'oreille interne ou réflexe olivo-cochléaire.

**ROM** : réflexe de l'oreille moyenne ou réflexe stapédien.

**TTS** : Temporary Threshold Shift. Elévation temporaire des seuils auditifs = fatigue auditive.

**VME** : valeur moyenne d'exposition. Valeur limite d'exposition à un produit chimique particulier, autorisée pour une journée de travail de 8 heures.

# INTRODUCTION

Actuellement, l'audiométrie tonale liminaire en conduction aérienne est l'outil de référence du dépistage auditif en particulier dans le domaine de la médecine du travail, en cas d'expositions professionnelles aux bruits et/ou aux solvants [1-3].

Il s'agit d'un outil subjectif qui teste l'audition globale du sujet sans spécifier, le cas échéant, l'origine de l'atteinte. Une élévation des seuils de perception auditive mesurés en audiométrie tonale liminaire traduit une perte auditive définitive, correspondant à des lésions irréparables, rendant aléatoire les programmes de prévention auditive en médecine du travail.

Les produits de distorsion acoustique (PDA) appartiennent à la famille des oto-émissions acoustiques et correspondent à des sons produits par l'oreille interne en réponse à une stimulation sonore consistant en deux sons purs, simultanés et de fréquences proches, appelés primaires. Le recueil des PDA permet de détecter, de façon objective, avant que ne survienne une baisse d'audition mesurable à l'audiométrie tonale liminaire, les dysfonctionnements de l'oreille interne, et en particulier ceux des cellules ciliées externes (CCE).

Or, les CCE sont la cible préférentielle du bruit et de certains solvants aromatiques. Il a été démontré qu'une exposition au bruit ou à ces agents ototoxiques modifie l'amplitude des produits de distorsion acoustiques [4-7].

Une atteinte cochléaire directe ne semble pas être le seul mode d'action lésionnel d'action de certains agents ototoxiques sur le système auditif.

En effet, des études récentes ont démontré le caractère néfaste de certains solvants aromatiques sur le réflexe protecteur de l'oreille moyenne (ROM) [8]. Ce réflexe repose sur une contraction bilatérale des muscles stapédiens déclenchée par une stimulation auditive de forte intensité. Lorsque ce réflexe s'active, l'énergie incidente dans la cochlée diminue, provoquant une diminution d'amplitude des PDA. Ainsi, en combinant le recueil des PDA à une stimulation sonore suffisante pour déclencher le ROM, il est possible d'extraire des informations sur le fonctionnement de l'oreille moyenne et des voies nerveuses en une seule mesure.

L'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS) a conçu un dispositif appelé « EchoScan », permettant de recueillir les PDA tout en déclenchant le ROM de manière controlatérale. Le principal avantage de ce dispositif est donc d'apprécier les performances, à la fois de l'oreille moyenne et de l'oreille interne.

Cette étude a fait l'objet d'une publication dans le journal « Noise and Health » :  
EchoScan: A new system to objectively assess peripheral hearing disorders.  
Thomas Venet, Pierre Campo, Cécile Rumeau, Hélène Eluecque, Cécile Parietti- Winkler.  
Noise Health. 2012 Sep-Oct;14(60):253-9.

# PREMIERE PARTIE : GENESE DE L'ETUDE

## ***D) RAPPEL ANATOMIQUE ET PHYSIOLOGIQUE***

### 1) La cochlée

#### *a) Localisation anatomique*

L'oreille interne est située dans la partie pétreuse de l'os temporal et comporte deux parties : le labyrinthe antérieur, constitué par la cochlée, destiné à l'audition, et le labyrinthe postérieur, constitué par l'appareil vestibulaire, destiné à l'équilibre.

Le labyrinthe est composé d'une coque osseuse, appelée labyrinthe osseux, à l'intérieur de laquelle se trouve un ensemble de membranes, renfermant les capteurs neurosensoriels, et appelé labyrinthe membraneux.

Les cavités du labyrinthe membraneux sont remplies d'endolymphe tandis que les espaces compris entre les labyrinthes osseux et membraneux sont remplis de périlymphe.

Le labyrinthe antérieur osseux est formé d'un tube creux, le canal spiral, long de trente millimètres, qui comprend une partie enroulée autour d'un axe central, le modiolus, et une partie postéro-inférieure non enroulée, appelée cavité infra-vestibulaire. Le canal spiral est divisé sur toute sa longueur par une lame osseuse, la lame spirale, raccordée par son bord interne au modiolus et dont le bord externe est libre dans la lumière du canal.

Le labyrinthe membraneux antérieur, ou canal cochléaire est un tube de section triangulaire, baignant au sein du labyrinthe antérieur osseux. Il se positionne au bord externe de la lame spirale et achève le cloisonnement de la lumière du canal spiral en deux espaces : la rampe vestibulaire au dessus et la rampe tympanique en dessous.

Il comprend trois parois :

- une paroi externe, constituée par la strie vasculaire, seul épithélium vascularisé de l'organisme, dont le rôle est de sécréter l'endolymphe.
- une paroi supérieure, formée par la membrane vestibulaire (ou membrane de Reissner) qui sépare l'endolymphe du canal cochléaire de la périlymphe de la rampe vestibulaire.
- une paroi inférieure, formée à la fois par la membrane basilaire, la lame spirale osseuse en dedans et la lame des contours en dehors. Cette paroi inférieure sépare l'endolymphe du canal

cochléaire à la périlymphe de la rampe tympanique. L'organe de Corti, épithélium neurosensoriel auditif, repose sur la membrane basilaire (figure 1).

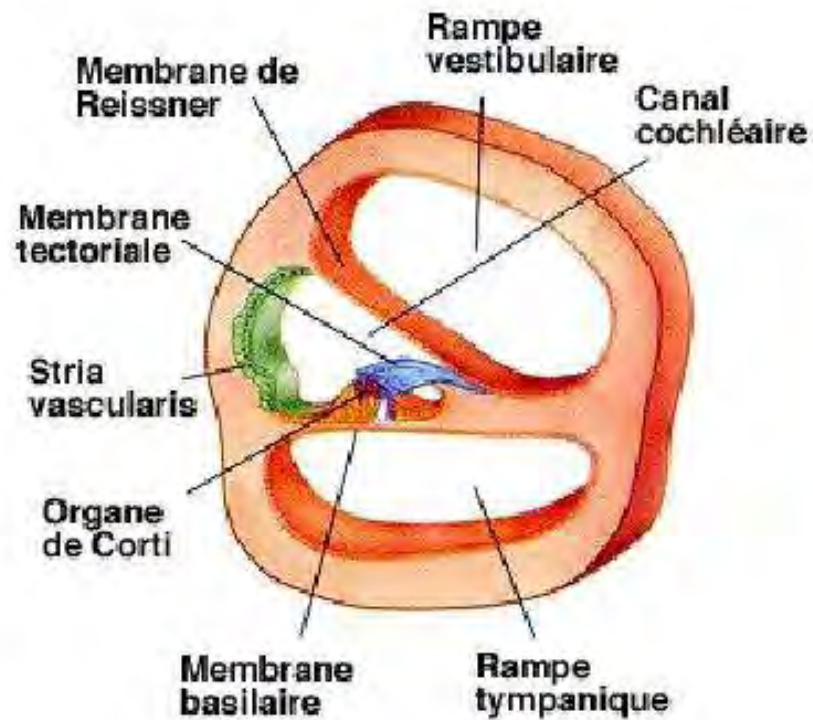


Figure 1 : Coupe transversale d'une spire cochléaire

<http://tpe-son-jvc.e-monsite.com/pages/reception-du-son/iii-b-fonctionnement-de-l-oreille-humaine.html>

b) *Epithélium neurosensoriel auditif : l'organe de Corti (figure 2)*

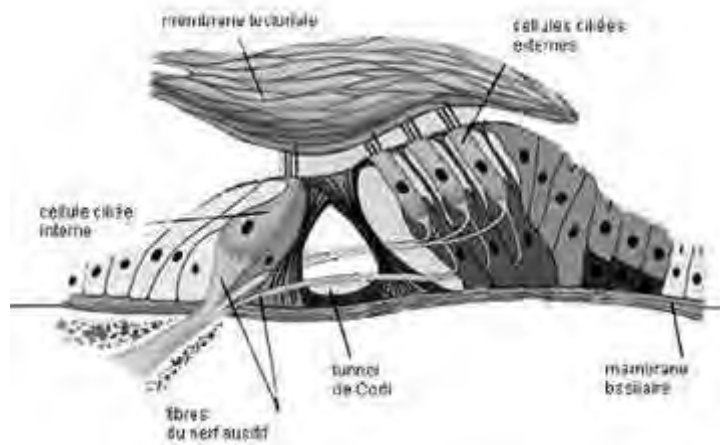


Figure 2 : *Organe de Corti*

<http://www.sante-dz.com/maladimgs/03062007/image005.jpg>

L'organe de Corti est l'élément noble de la cochlée car il contient les récepteurs neurosensoriels auditifs.

Il est constitué de plusieurs types cellulaires se partageant entre les cellules de soutien (cellules de Hensen, cellules de Deiters, piliers de Corti,...) et les cellules sensorielles.

Les cellules sensorielles sont de deux types. Les cellules ciliées internes (CCI), piriformes, et les cellules ciliées externes (CCE), cylindriques.

Tout au long de l'organe de Corti, il existe une unique rangée de CCI et 3 rangées de CCE. Chaque cellule ciliée présente à son extrémité apicale une centaine de stéréocils, rangés en taille croissante de l'intérieur vers l'extérieur. Les stéréocils des CCE sont ancrés dans une membrane, la membrane tectoriale, tandis que ceux des CCI sont libres.

Le pôle basal des cellules ciliées est en contact avec les fibres de la racine cochléaire du nerf vestibulo-cochléaire.

Chaque type cellulaire (CCI et CCE) est doublement innervé. Cette innervation des cellules ciliées forme une boucle véhiculant des messages vers le système nerveux central (fibres afférentes), ou en provenance du système nerveux central (fibres efférentes).

Le système afférent se divise en système afférent radial et système afférent spiral.

Le système afférent radial est formé de fibres de grosse taille myélinisées, les fibres de type I. Leur unique prolongement périphérique se connecte à une seule CCI. Chaque CCI fait synapse avec une dizaine de fibres afférentes de type I. Ce système est connecté aux noyaux cochléaires, ses fibres représentant 95% des neurones ganglionnaires.

Le système afférent spiral est formé par les neurones de type II, qui font synapse avec les CCE. Les neurones de type II sont de petite taille et non myélinisés. Ils suivent une route spirale vers la base de la cochlée, pour aller connecter une dizaine de CCE, généralement de la même rangée. Le rôle exact de ce système est mal connu.

En ce qui concerne le système efférent on distingue le système efférent latéral et le système efférent médian.

Le système efférent latéral, issu de petits neurones de l'olive supérieure homolatérale, effectue un rétrocontrôle sur la synapse CCI/fibre afférente.

Le système efférent médian, issu de neurones situés bilatéralement dans le complexe olivaire supérieur médian, innerve directement les CCE. Son rôle est de modérer l'électromotilité des CCE (figure 3).

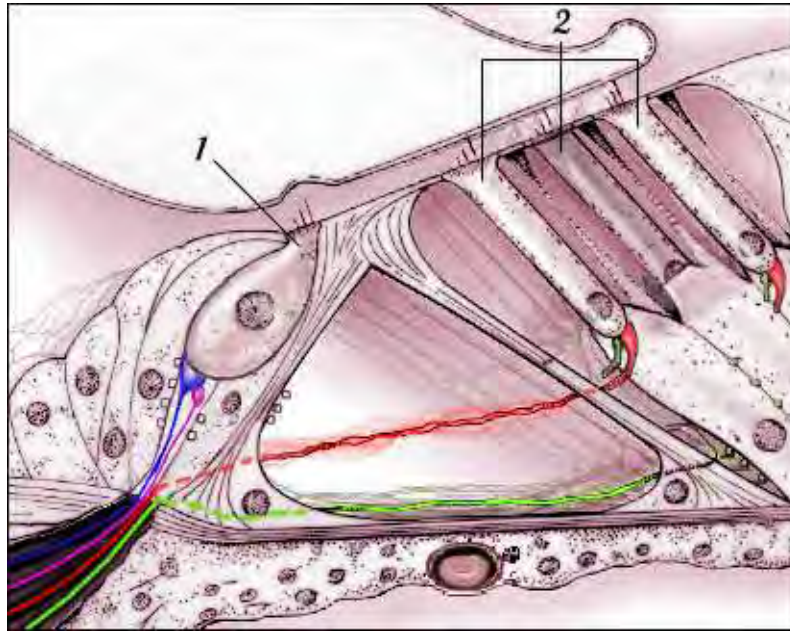


Figure 3 : *Innervation des cellules ciliées*

*1 : cellules ciliées internes, CCI*

*2 : cellules ciliées externes, CCE*

*En bleu : système afférent radial*

*En rose : système efférent latéral*

*En rouge : système efférent médian*

*En vert : système afférent spiral*

<http://www.neuroreille.com/promenade/francais/corti/innerv/schinerv.jpg>

Les fibres nerveuses issues de l'organe de Corti sortent du labyrinthe osseux par des orifices creusés dans la lame spirale osseuse, se dirige dans le canal central du modiulus afin de gagner le méat acoustique interne.

### *c) Mécanique cochléaire*

L'énergie vibratoire provenant de l'oreille moyenne est transmise à la rampe vestibulaire via la fenêtre ovale. Elle provoque une pression différentielle entre les liquides des deux rampes et met en mouvement la membrane basilaire. Cette onde vibratoire, appelée onde de Bekesy [9], se propage de la base vers l'apex de la cochlée. Son amplitude maximale dépend de la fréquence de la stimulation acoustique. L'emplacement du maximum d'amplitude de l'onde permet une discrimination spatiale et temporelle en fréquence le long de la membrane basilaire.



Cependant, il s'agit d'un phénomène passif qui n'explique pas la précision de la discrimination en fréquence effectuée par la cochlée.

En effet, il existe une mécanique active due aux capacités d'électromotilité des CCE [10]. Le mouvement de la membrane basilaire entraîne un mouvement de d'inclinaison des stéréocils des CCE, la membrane tectoriale étant immobile. Cette inclinaison des stéréocils vers le stéréocil le plus long provoque l'ouverture des canaux potassiques dans les CCE, entraînant une modification du potentiel membranaire et une contraction de la CCE. A l'inverse, un mouvement contraire au stéréocil le plus long entraîne une fermeture des canaux potassiques et donc une élongation des CCE. Ce mouvement de cisaillement au niveau des stéréocils provoque une succession de contraction-élongation à l'origine d'une amplification locale du signal vibratoire [11-14]. La stimulation des CCI pourrait être due, soit au contact direct avec le renflement de la membrane tectoriale ou par l'effet du mouvement de l'endolymphe balayée par les stéréocils des CCE.

Ce conditionnement du signal par les CCE permet une meilleure sélectivité en fréquence des CCI [15].

L'afflux de potassium dans la CCI provoque une libération du glutamate dans la fente synaptique déclenchant un potentiel d'action constituant l'afflux nerveux afférent se propageant à la huitième paire crânienne jusqu'aux aires corticales auditives.

## 2) Réflexe de l'oreille moyenne

Il existe deux réflexes généralement admis comme étant protecteurs pour l'oreille interne :

- le réflexe de l'oreille interne ou réflexe olivo-cochléaire (ROC), médié par le système efférent cholinergique, qui agit en diminuant l'amplification locale du signal vibratoire au niveau de l'organe de Corti, par déclenchement, au niveau des CCE, de contractions lentes, s'opposant aux contractions rapides expliquées précédemment [16-18].

- le réflexe de l'oreille moyenne (ROM), également appelé réflexe stapédien qui agit en rigidifiant la chaîne ossiculaire, limitant ainsi l'énergie acoustique transmise à la cochlée.

En pratique clinique, seul le réflexe stapédien est utilisé.

Il est déclenché par de fortes stimulations auditives (plus de 70-80 dB) et entraîne la contraction réflexe bilatérale du muscle de l'étrier qui provoque sa bascule en arrière et en dehors, augmentant la rigidité de l'ensemble de la chaîne ossiculaire, limitant l'enfoncement de la platine de l'étrier et bloquant le processus naturel de propagation de l'onde sonore vers l'oreille interne [19].

Cette rigidification a pour effet une diminution de la compliance du système tympano-ossiculaire qui peut être mesurée par l'impédancemétrie.

Ce rôle protecteur de l'oreille interne peut être limité par la latence du réflexe (environ 40ms), sa fatigabilité et son intervention pour des fréquences inférieures à 2000Hz.

L'arc réflexe mis en jeu est constitué d'une voie afférente acoustique stimulée, empruntant la huitième paire crânienne, d'un relais au niveau du noyau cochléaire ventral, puis au niveau des olives supérieures homo et controlatérales, et d'une voie efférente empruntant le nerf facial jusqu'au muscle stapédien.

Sa caractéristique bilatérale est connue, et sa mesure en pratique clinique permet d'apporter des informations à la fois sur la voie afférente acoustique et sur la voie effectrice faciale [20-22].

L'acétylcholine est le principal neurotransmetteur impliqué dans le réseau synaptique de l'arc réflexe du ROM [23-25]. Sa libération est déclenchée par activation des canaux ioniques calciques voltage-dépendants.

## ***II) MESURE DES PRODUITS DE DISTORSION ACOUSTIQUE***

Les PDA appartiennent à la famille des oto-émissions acoustiques provoquées et ont été décrits pour la première fois par Kemp en 1979 [11].

Ils sont recueillis en réponse à deux sons purs, continus, de fréquences proches et présentés simultanément dans le conduit auditif externe. Ces sons purs ou « primaires » ont des fréquences  $f_1$  et  $f_2$  qui répondent à un ratio, choisi habituellement chez l'homme pour  $f_2/f_1=1,2$ . La réponse obtenue correspond à la distorsion d'intermodulation entre les deux primaires, produite par le système « oreille externe-oreille moyenne-oreille interne ».

Les fréquences spécifiques des PDA sont une combinaison arithmétique des fréquences des deux primaires. La plus utilisée est la combinaison cubique ( $2f_1-f_2$ ) et le quadratique ( $f_2-f_1$ ) car ils sont mesurables pour une large gamme de fréquences  $f_1$  et  $f_2$  et pour des intensités de primaires faibles [26-28].

Afin d'extraire les PDA du bruit de fond, leur mesure se fait en compilant de nombreuses acquisitions du signal émis en réponse aux primaires.

L'enregistrement peut se faire par deux procédures :

- une procédure « entrée/sortie » qui consiste à mesurer l'intensité des PDA pour chaque couple de fréquence  $f_1/f_2$  en faisant varier l'intensité des primaires, mais en gardant constant leurs rapports de fréquence ( $f_1/f_2$ ) et d'intensités ( $L_1/L_2$ ).
- une procédure appelée DPgramme qui consiste à enregistrer les PDA à intensité de primaires constante en faisant varier les fréquences des primaires. Une stimulation sonore contralatérale modifie les propriétés sélectives en fréquence des PDA [29].

Les produits de distorsion proviennent de la cochlée et de nombreuses études se sont penchées sur leur genèse exacte [30-40].

Les travaux de Brown et coll sur le PDA cubique en 1996 ont permis de préciser leur origine [41, 42]. Les PDA sont le résultat de la combinaison de deux phénomènes physiques, la distorsion non linéaire et la réflexion. Le PDA cubique est un signal issu de deux sources, une première localisée au niveau de la région de recouvrement des primaires, où prédomine le phénomène de distorsion non linéaire et une seconde située au niveau de la zone correspondant à la fréquence caractéristique du PDA, où le phénomène de réflexion est plus important.

Or, la plupart du temps, l'énergie de réflexion est faible, ce qui signifie que les modifications du PDA cubique reflètent les modifications cochléaires dans la région de recouvrement, assimilable à la région tonotopique de f2.

La mesure des PDA cubique permet donc de se rendre compte de manière spécifique et sensible d'une altération, quelle soit structurelle ou fonctionnelle, au niveau des CCE de la région discriminant f2.

Le nombre de cellules ciliées diminuant avec l'âge, la mesure des PDA permet de suivre l'évolution d'une presbyaccousie [43]. Par ailleurs, un effet du genre sur l'amplitude des PDA a été trouvé et étudié [44].

### ***III) CONSEQUENCES D'UNE EXPOSITION AU BRUIT ET AUX SOLVANTS AROMATIQUES***

#### **1) Sur la cochlée**

Des lésions d'origine mécanique ou métabolique peuvent apparaître au niveau de l'organe de Corti au décours d'une exposition sonore d'intensité élevée. La première rangée de CCE est touchée en priorité, puis les lésions atteignent les CCI et s'étendent ensuite aux deuxième et troisième rangées de CCE.

Une stimulation brève de fort niveau d'intensité entraîne un traumatisme mécanique avec des fusions, des fractures ou des arrachements des stéréocils provoquant la dégénérescence des CCE [45, 46]. Les stimulations sonores de plus forte intensité peuvent provoquer des déchirures de la membrane réticulaire ou de la membrane de Reissner, ce qui conduit à une modification de l'homéostasie et donc à un empoisonnement des CCE.

En cas de stimulation d'intensité moins intense mais plus prolongée, une quantité anormalement élevée de neurotransmetteurs (glutamate) est libérée dans la fente synaptique située entre la CCI et le premier neurone, provoquant une vacuolisation des dendrites afférentes, mettant la synapse au repos jusqu'à élimination des vacuoles. Ce phénomène est appelé « excitotoxicité glutaminergique » [47].

Une élévation temporaire des seuils auditifs, appelée « fatigue auditive » peut être observée à l'audiométrie tonale liminaire pendant cette période (Temporary Threshold Shift, TTS) et peut évoluer vers une élévation permanente des seuils auditifs en audiométrie (Permanent Threshold Shift, PTS).

Les solvants aromatiques tels que le toluène, le styrène, les xylènes ou l'éthylbenzène font partis des agents ototoxiques les plus répandus en milieu industriel, comme matières premières dans la fabrication de produits pétroliers et de résines, ou dans les activités utilisant les peintures, les colles, les dégraissants ou les détachants.

Ces solvants cochléotoxiques, ont pour cible privilégiée les CCE car ils se distribuent préférentiellement dans la strie vasculaire artérielle et traversent le sulcus externe pour atteindre les cellules.

Ils exercent leur toxicité sur les cellules de Hensen, perturbant ainsi l'homéostasie locale (empoisonnement des cellules CCE) et provoquant un stress oxydant sur les membranes phospholipidiques conduisant à une lyse cellulaire [48].

Malgré ces considérations scientifiques, le tableau n°42 relatif à la surdité d'origine professionnelle ne fait pas référence à l'action délétère de ces solvants ototoxiques. Les réglementations sont basées sur des valeurs moyennes d'exposition (VME) autorisées pour une durée de travail de huit heures. Le décret 2007-1539 a fixé les VME du toluène et du styrène à 50 ppm. Herpin et coll ont pourtant observé des effets délétères prédominant sur les voies vestibulaires avec une exposition pour des concentrations inférieures à 50ppm [49].

## 2) Sur les réflexes protecteurs de l'oreille

En plus de l'action ototoxique des solvants aromatiques expliquée précédemment, ces derniers présentent un effet neurotoxique sur les voies nerveuses pilotant les réflexes protecteurs de l'oreille.

Cet effet semble néanmoins plus important sur l'arc réflexe du ROM que sur le ROC.

Pour étudier les effets de ces agents neurotoxiques sur le ROC, Rumeau et coll ont sectionné les muscles stapédiens, chez le rat, supprimant ainsi les effets du ROM sur la cochlée. Le recueil des PDA, couplée à une stimulation sonore visant à déclencher le ROC avant et après injection de toluène, apportait des informations sur le fonctionnement de ce réflexe et sur les perturbations engendrées par le toluène. Le ROC s'est révélé beaucoup moins sensible au toluène que le ROM, permettant d'affirmer que les effets synergiques sur l'audition d'une co-exposition au bruit et aux solvants aromatiques sont dus à la dépression exercée par les solvants sur les noyaux centraux qui pilotent le ROM [8].

Les cibles moléculaires des solvants aromatiques, et en particulier du toluène, sur le ROM ont été étudiées par Maguin et coll, en comparant l'action de plusieurs agents antagonistes de l'acétylcholine et celle du toluène, sur le fonctionnement du ROM, en utilisant des techniques électrophysiologiques et histologiques. Les solvants aromatiques agiraient préférentiellement au niveau des canaux calciques voltages-dépendants des centres d'intégration du ROM, rendant la cochlée plus vulnérable aux effets du bruit [50].

#### ***IV) ELABORATION DU DISPOSITIF ECHOSCAN***

L'audiométrie tonale liminaire étant un dispositif subjectif mesurant une atteinte auditive irréparable, elle ne peut être considérée comme un outil de prévention adéquat.

La mesure des PDA semblerait plus adaptée pour la détection des dysfonctionnements de l'oreille interne, en particulier en cas d'exposition au bruit et/ou aux solvants aromatiques puisque les mécanismes lésionnels impliqués concernent particulièrement les CCE [45-48].

Créé en 1947, L'Institut National de Recherche et de Sécurité est un organisme à but non lucratif qui intervient en lien avec les autres acteurs institutionnels de la prévention des risques professionnels. Il propose des outils et des services aux entreprises et aux salariés relevant du régime général de la Sécurité sociale.

L'équipe du Docteur Pierre Campo travaille depuis de nombreuses années sur les effets de l'exposition combinée du bruit et des solvants ototoxiques et neurotoxiques, tels que les solvants aromatiques, sur le fonctionnement cochléaire et sur les réflexes protecteurs de l'oreille [8, 50-53].

C'est à partir des travaux de Maguin et coll que les recherches se sont orientés vers la mesure des effets des solvants aromatiques sur le ROM [50].

En 2011, Venet et coll ont pu mesurer, de manière non invasive, chez l'animal, l'efficacité du ROM. Pour cela, les PDA étaient mesurés en continu, et le ROM déclenché par une stimulation auditive controlatérale d'intensité suffisante [53].

Cette approche expérimentale permet d'apprécier le fonctionnement du système auditif périphérique dans son intégralité (oreille moyenne et oreille interne) et d'envisager une transposition chez l'homme. Un outil audiométrique non invasif appelé « EchoScan » a ainsi été développé.

## ***V) OBJECTIFS DE L'ETUDE***

Comme expliqué précédemment, le dispositif EchoScan est un outil audiométrique non invasif, transposé à l'homme, dont les résultats ont été validés chez l'animal [53].

Il permet de recueillir les PDA tout en exerçant une stimulation sonore controlatérale déclenchant le ROM.

L'objectif de notre étude était donc d'évaluer et de valider, chez l'homme, ce dispositif afin de tester son intérêt en pratique clinique en comparant nos données aux seuils obtenus en audiométrie tonale liminaire et à l'impédancemétrie,

Pour cela la reproductibilité entre les sujets et chez un même sujet ainsi que son innocuité ont été vérifiées.

Un effet de l'âge et du sexe sur l'amplitude des PDA a également été recherché.



## DEUXIEME PARTIE : MATERIELS ET METHODES

### 1) Patients inclus

L'étude a inclus 50 sujets dont 24 femmes et 26 hommes, normo-entendants (tableau 1).

Sexe	Classe d'âge (années)					Total
	20-29	30-39	40-49	50-59	60+	
Femme	7	6	2	8	1	24
	29.17%	25.00%	8.33%	33.33%	4.17%	100.00 %
Homme	8	12	4	1	1	26
	30.77%	46.15%	15.38%	3.85%	3.85%	100.00 %
Total	15	18	6	9	2	50
	30%	36%	12%	18%	4%	100 %

Tableau 1 : *Distribution de la population d'étude en classe d'âge et en sexe*

Les critères d'inclusion étaient d'avoir entre 18 et 65 ans, d'être considérés comme normo-entendants, d'avoir un examen otologique et un bilan audiométrique normal pour l'âge. Les sujets ne devaient pas avoir d'antécédents otologiques dans les années précédentes. Ils devaient avoir donné leur consentement et être affilié à la sécurité sociale.

Les critères d'exclusion étaient la présence d'antécédents otologiques dans les 5 dernières années, une pathologie de l'oreille externe ou moyenne mise en évidence à l'otoscopie, un traitement médicamenteux par anti-hypertenseur, diurétique et/ou morphinique, un antécédent d'hospitalisation pour motif chirurgical otologique ou rhinologique, et une anomalie au bilan audiométrique et impédancemétrique. Le niveau de déclenchement du réflexe acoustique ne devait pas être supérieur à 90 dB et les sujets ne devaient pas participer à un autre protocole de recherche.

Avant la première série de mesure, chaque patient bénéficiait d'un examen otoscopique s'assurant de la normalité du tympan, d'une audiométrie tonale liminaire qui devait retrouver des seuils normaux à 500, 1000, 2000 et 4000 Hz (*Interacoustics AC 40*) et d'une impédancemétrie (*GSI Tymptstar, 2000-97XX*). La normalité du réflexe stapédien (ROM) était définie à l'aide d'une sonde délivrant dans le conduit auditif externe un son de 226 Hz avec une pression statique variant de -200 à 200 daPa/s ; le pic de compliance devait être centré sur le zéro.

La durée de suivi des sujets était de 2 jours, les personnes bénéficiant d'une première série de mesure avec l'EchoScan à J0 puis de deux séries de mesure à J1, à une heure d'intervalle. Un effet possible de l'heure du jour sur nos résultats a été minimisé en effectuant les tests à J0 et J1 à des horaires identiques [54].

Chaque sujet a reçu une information sur la nature de l'étude et a donné son consentement éclairé pour sa participation.

## 2) Présentation de l'EchoScan et principe des mesures

L'EchoScan est un appareil conçu par l'INRS, dont l'innocuité et les mesures ont été validées chez l'animal [53].

La sécurité de l'appareil EchoScan a été vérifiée par une équipe spécialisée du service biomédical du Centre Hospitalier Universitaire de Nancy.

Une collaboration entre le service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale du Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, promoteur de l'étude, et l'INRS, à l'origine du financement de l'étude et de la conception de l'EchoScan, a permis d'élaborer un protocole de recherche, validé par l'AFSSAPS (UEC /AnnR/DA/2010-212, CPP n°10.07.02, IDRCB n°2010-A00551-38).

Il s'agit d'un dispositif contenant deux sondes reliées à un ordinateur : une sonde comprend 3 transducteurs et permet la mesure des PDA ; l'autre sonde délivre une stimulation acoustique afin de déclencher le ROM (figure 4).

Trois types de mesures ont été pratiqués au cours de l'étude avec l'EchoScan.

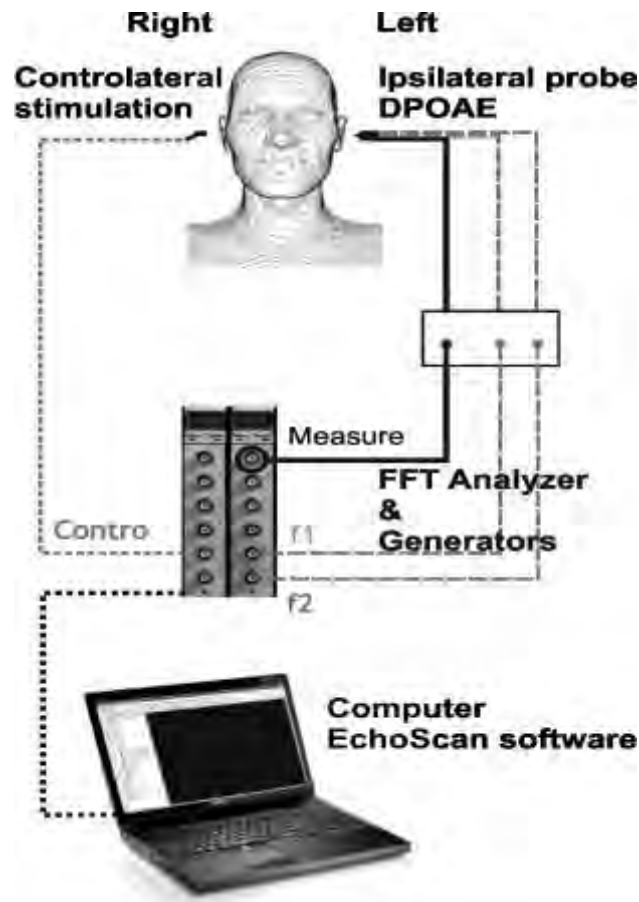


Figure 4 : Présentation du dispositif EchoScan

*a) Enregistrement des Produits de distorsion acoustique (PDA)*

Une sonde contenant 3 transducteurs était introduite dans le conduit auditif externe.

Les 2 premiers transducteurs, dont la bande passante variait de 200 Hz à 12 kHz, généraient 2 sons purs  $f_1$  et  $f_2$ , dits primaires.

Le ratio  $f_2/f_1$  était de 1,2 afin d'obtenir le maximum d'amplitude des PDA. Quatre couples de fréquences ( $f_1$ ,  $f_2$ ) étaient testées (1000,1200), (2000,2400), (3000, 3600), (4000, 4800) Hz.

Le troisième transducteur était un microphone permettant de recueillir les PDA, dont la fréquence était de  $2f_1-f_2$ . Pour chaque couple de fréquence, l'amplitude des PDA était enregistrée en fonction de l'intensité de  $f_1$  allant de 49 à 70 dB HL augmentant par palier de 3 dB.

Le niveau des primaires était de  $L_2 = L_1 - 6$  dB HL [55-57]. Il s'agissait donc d'une procédure « entrée/sortie ».

Les intensités utilisées pour générer les PDA étaient exprimées en dB HL pour être compatibles avec la convention habituelle. En revanche, l'amplitude des PDA mesurée avec l'EchoScan était exprimée en dB SPL.

#### *b) Enregistrement du DPgramme*

Les PDA étaient mesurés pour une intensité de primaire constante (L1=62 dB HL) en fonction de la fréquence f2 qui variait de 1008 à 8064 Hz.

#### *c) Enregistrement du réflexe de l'oreille moyenne (réflexe stapédien)*

Une sonde contenant un transducteur utilisé pour déclencher le réflexe stapédien dont la bande passante variait de 20 Hz à 16 kHz, était introduite dans le conduit auditif externe controlatéral tandis que la sonde mesurant les PDA était placée dans l'oreille ipsilatérale testée.

Le son généré par la sonde controlatérale variait en fréquence de 500 à 4000 Hz (500, 1000, 2000 et 4000Hz) et en intensité de 65 à 95 dB. Cette limite supérieure était fixée à 95 dB afin de préserver l'appareil auditif des participants.

Les PDA étaient mesurés avant et pendant la délivrance du son controlatéral afin de détecter une diminution de leur amplitude induite par l'activation du réflexe stapédien.

### 3) Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été effectuées en utilisant des modèles mixtes linéaires et à effets aléatoires pour évaluer les effets de l'âge et du sexe. Les associations entre les seuils obtenus en audiométrie tonale et le DPgramme d'une part, et entre les résultats du ROM provoqué par l'impédancemétrie et par l'EchoScan d'autre part, ont été mesurées en calculant la corrélation (coefficient de corrélation de Pearson). En règle générale, le niveau de significativité est indiquée dans les figures et les tableaux par: \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$  et \*\*\*  $p < 0,001$ .

## TROISIEME PARTIE : RESULTATS

### 1) Mesures des PDA (figure 5 et tableau 2)

La croissance de l'amplitude des PDA en fonction de l'intensité de  $f_1$  en dB HL et pour quatre couples de primaires, définies par la fréquence  $f_2$  (1200 Hz, 2400 Hz, 3600 Hz et 4800 Hz) est présentée dans la figure 5.

Les courbes « entrée/sortie » sont basées sur les données obtenues chez un sujet. Elles sont représentatives de la majorité des résultats.

L'amplitude en dB SPL des PDA avait une croissance linéaire jusqu'à 65 dB HL pour les fréquences  $f_2=3600$  Hz et 4800 Hz (figure 5a). Au dessus de 65 dB, l'amplitude des PDA saturait. En cas de saturation, le déclenchement du réflexe d'oreille moyenne n'avait aucun effet sur l'amplitude des PDA et était donc indétectable.

Le choix des intensités primaires était donc déterminant, afin d'éviter la saturation des courbes de croissance.

Le tableau 2 montre l'analyse statistique des PDA en fonction de l'âge et du sexe.

Un effet-âge et un effet-sexe ont été obtenus pour la fréquence  $f_2$  de 4800 Hz ( $p<0,05$ ).

Une différence significative de 3,7 dB entre les hommes et les femmes a été observée à 4800 Hz ( $p<0,05$ ) et une différence de 1,8 dB a été notée à 3600 Hz.

Par contre, il n'y avait pas de différence significative pour un même sujet dans le temps (mesures effectuées à J0 et à J1) pour toutes les fréquences étudiées.

De même, les variations entre les sujets étaient inférieures à 5 dB, ce qui est comparable aux variations observées lors des mesures en audiométrie tonale liminaire (tableau 2).

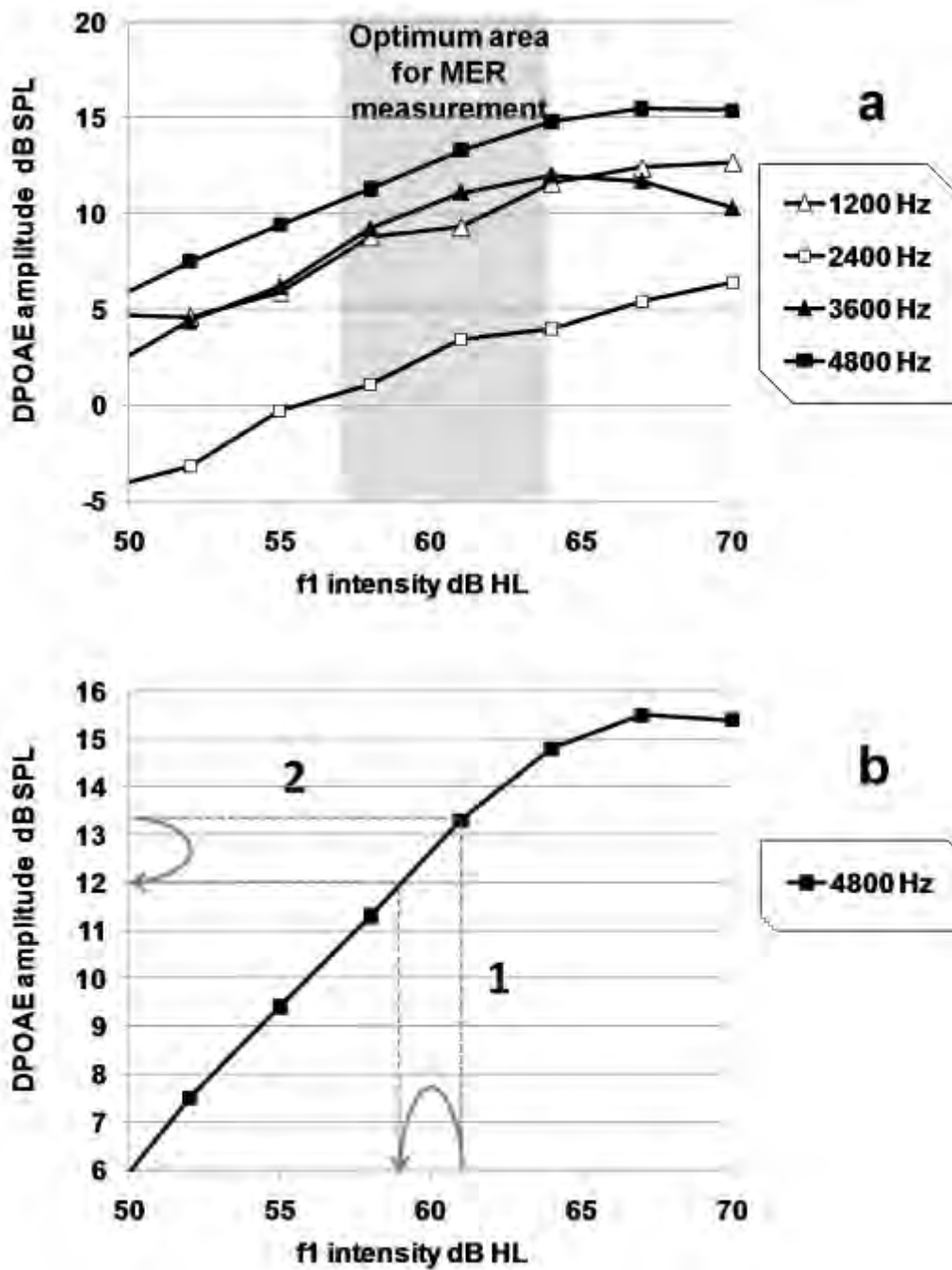


Figure 5: Amplitude des PDA en fonction de l'intensité de la primaire  $f_1$  chez le sujet n°7 de l'étude.

a : L'aire grisée correspond à la croissance linéaire.

b : Une diminution de l'intensité  $f_1$  entraîne une diminution de l'amplitude des PDA.

Les fréquences présentées dans les tableaux correspondent à  $f_2$ .

Amplitude maximale des PDA en dB SPL	f2=1200 Hz	f2=2400 Hz	f2=3600 Hz	f2=4800 Hz
Effet-âge (dB/an)	-0.08	-0.05	-0.07	<b>-0.14*</b>
Erreur standard	0.06	0.05	0.06	0.06
Effet-sexe (dB)	0.52	0.25	1.83	<b>3.73*</b>
Déviati on standard	1.33	1.25	1.29	1.46
Intercept	13.90 ***	8.791 ***	9.073 ***	14.07 ***
Erreur standard	2.15	1.98	2.13	2.36
Déviati on standard entre les sujets	4.19	3.99	4.36	4.96
Déviati on standard au sein des sujets	0.91	1.03	0.71	0.77
Nombre de Mesures n	112	121	137	143

Tableau 2 : *Analyse statistique de la mesure des PDA en fonction de l'âge et du sexe.*

« Intercept » correspond à la valeur prédictive calculée par le modèle mixte à effet aléatoire pour un homme âgé de 20 ans.

« \* » correspond à un résultat significatif  $p < 0,05$

« \*\* » correspond à un résultat significatif  $p < 0,01$

« \*\*\* » correspond à un résultat significatif  $p < 0,001$

## 2) Seuils de PDA en fonction de la fréquence : le DPgramme (tableau 3)

Comme expliqué précédemment, le DPgramme consistait à enregistrer les PDA à une intensité  $L_1 = 62$  dB HL, et à une fréquence  $f_2$  variant de 1008 à 8064 Hz.

Les effets de l'âge et du sexe ont également été observés à 4800 Hz et pour des fréquences plus élevées (6528 Hz et 8064 Hz).

Nous avons pu mesurer une diminution significative de l'amplitude des PDA de 0,19 dB en moyenne avec l'âge pour les hautes fréquences (4800, 6528 et 8064 Hz) ( $p < 0,05$ ).

Un effet-sexe, les femmes obtenant des amplitudes de PDA statistiquement supérieures aux hommes (différence de 4,34 dB pour  $f_2 = 2800$  Hz,  $p < 0,05$ ), a également été noté.

Les différences entre sexe étaient surtout observables dans les hautes fréquences.

Les mesures étaient reproductibles dans le temps chez les sujets quelle que soit la fréquence étudiée.



DPgramme L1= 62 dB HL	Fréquence f2 (Hz)								
	1008	1200	2016	2400	3264	4032	4800	6528	8064
Effet-âge (dB/an)	-0.06	-0.02	-0.03	-0.02	-0.10	-0.10	<b>-0.18*</b>	<b>-0.20*</b>	<b>-0.19*</b>
Erreur standard	0.05	0.07	0.06	0.06	0.06	0.07	0.07	0.07	0.07
Effet-sexe dB	-0.92	-1.47	-1.64	-1.85	2.04	3.89	<b>4.34*</b>	<b>3.66*</b>	1.98
Déviati on standard	1.16	1.56	1.45	1.37	1.38	1.78	1.76	1.65	1.55
Intercept	10.945 ***	10.81 ***	6.819 ***	5.37 ***	3.67 ***	5.33 ***	9.24 ***	10.30 ***	7.87 ***
Erreur standard	0.99	1.42	1.32	1.30	1.26	1.60	1.61	1.54	1.43
Deviati on standard entre les sujets	3.24	4.73	4.82	4.48	4.67	5.93	5.98	5.48	4.94
Déviati on standard au sein des sujets	1.28	1.12	1.04	0.99	0.10	0.92	0.74	1.63	2.90
n mesures	96	110	123	128	140	138	142	137	128

Tableau 3 : Analyse statistique de l'amplitude du DPgramme en fonction de l'âge et du sexe.

L'« Intercept » correspond à la valeur prédictive calculée par le modèle mixte à effet aléatoire pour un homme âgé de 20 ans

« \* » correspond à un résultat significatif  $p < 0,05$

« \*\* » correspond à un résultat significatif  $p < 0,01$

« \*\*\* » correspond à un résultat significatif  $p < 0,001$

### 3) Comparaison du DPgramme avec l'audiométrie tonale liminaire (tableau 4 et 5)

Les variations de l'amplitude des PDA étaient corrélées aux variations de seuils obtenus par l'audiométrie tonale et d'environ 4 à 5 dB (tableau 4).

En fait, les seules différences observées tenaient, d'une part aux différences d'étalonnage, et d'autre part, au fait que les unités de mesure étaient différentes (dB HL pour l'audiométrie tonale et dB SPL pour les PDA) et que l'intensité des primaires utilisée pour la mesure des PDA n'était pas liminaire contrairement à l'intensité utilisée pour l'audiométrie tonale.

Le tableau 5 représente les corrélations entre les seuils obtenus en audiométrie tonale liminaire et les mesures du DPgramme. La diagonale grisée signifie qu'il existe une corrélation significative (coefficient de corrélation R supérieur à 0,14), fréquence par fréquence, entre les résultats obtenus avec l'audiométrie standard et l'EchoScan.

<b>DPgramme</b> Hz		<b>1008</b>	<b>1200</b>	<b>2016</b>	<b>2400</b>	<b>3264</b>	<b>4032</b>	<b>8064</b>
Seuil dB		<b>9.34</b>	<b>10.13</b>	<b>5.83</b>	<b>4.29</b>	<b>3.15</b>	<b>5.56</b>	<b>5.95</b>
Déviati standard		<b>3.2</b>	<b>4.53</b>	<b>4.72</b>	<b>4.35</b>	<b>4.63</b>	<b>5.96</b>	<b>5.68</b>
<b>PTA</b> Hz	<b>500</b>	<b>1000</b>		<b>2000</b>		<b>3000</b>	<b>4000</b>	<b>8000</b>
Seuil dB HL	<b>-11.78</b>	<b>-11.98</b>		<b>-10.72</b>		<b>-9.26</b>	<b>-10.19</b>	<b>-11.2</b>
Déviati standard	<b>3.80</b>	<b>4.82</b>		<b>4.52</b>		<b>5.57</b>	<b>5.36</b>	<b>7.89</b>

Tableau 4 : *Seuils en audiométrie tonale (PTA) et en DPgramme en fonction de la fréquence. Les données grisées représentent les calibrations différentes utilisées pour l'audiométrie tonale liminaire et pour la mesure des DPgrammes par l'EchoScan.*

<b>DPgram</b> <b>Audio</b>	<b>1008 Hz</b>	<b>1200 Hz</b>	<b>2016 Hz</b>	<b>2400 Hz</b>	<b>3264 Hz</b>	<b>4032 Hz</b>	<b>4800 Hz</b>	<b>6528 Hz</b>	<b>8064 Hz</b>
<b>500 Hz</b>	<b>0.26</b>	<b>0.22</b>	0.00	0.10	-0.01	0.11	0.03	-0.03	0.14
<b>1000 Hz</b>	<b>0.21</b>	<b>0.21</b>	0.02	0.08	0.05	<b>0.16</b>	0.08	0.07	<b>0.17</b>
<b>2000 Hz</b>	-0.10	-0.03	<b>0.32</b>	<b>0.41</b>	<b>0.49</b>	<b>0.37</b>	<b>0.38</b>	<b>0.25</b>	<b>0.42</b>
<b>3000 Hz</b>	0.07	0.02	0.08	-0.07	<b>0.18</b>	0.07	<b>0.14</b>	<b>0.18</b>	<b>0.37</b>
<b>4000 Hz</b>	0.03	-0.04	0.01	-0.11	<b>0.20</b>	<b>0.15</b>	<b>0.27</b>	<b>0.30</b>	<b>0.27</b>
<b>8000 Hz</b>	0.15	0.05	-0.04	0.06	<b>0.22</b>	<b>0.23</b>	<b>0.27</b>	<b>0.27</b>	<b>0.38</b>

Tableau 5 : *Coefficient de corrélation entre les valeurs de l'audiométrie tonale (PTA) et les valeurs du DPgramme.*

*En grisé : corrélation significative ( $R$ =coefficient de corrélation  $\geq$  à 0,14).*

4) Mesure du déclenchement du réflexe de l'oreille moyenne en fonction de l'âge (tableau 6)

L'effet de l'âge sur le déclenchement du réflexe de l'oreille moyenne a été mesuré de manière significative pour les hautes fréquences (4000 Hz) ( $p < 0,05$ ). Il n'y avait pas de différence significative liée au genre.

Fréquences Hz	Classes d'âge (année)	Mesures n	Seuil dB HL	Déviatiion standard
500	20	13	77.11	7.06
	30	16	77.03	4.93
	40	17	79.41	4.96
1000	20	13	81.73	7.46
	30	16	78.91	4.91
	40	16	80.31	7.18
2000	20	13	79.81	5.44
	30	16	80.78	4.97
	40	15	82.00	5.91
<b>4000*</b>	<b>20</b>	<b>13</b>	<b>76.92</b>	<b>7.23</b>
	<b>30</b>	<b>16</b>	<b>79.53</b>	<b>5.64</b>
	<b>40</b>	<b>16</b>	<b>82.50</b>	<b>6.77</b>

Tableau 6 : *seuils de déclenchement du ROM par l'EchoScan fonction de l'âge*

5) Comparaison du déclenchement du réflexe de l'oreille moyenne par l'EchoScan et l'impédancemétrie (figure 6)

Pour des intensités inférieures ou égales à 95 dB HL, les performances de l'EchoScan dans la détection du ROM étaient meilleures que celles de l'impédancemétrie.

Ainsi, chez 25 % des sujets, ce réflexe n'a pas pu être mesuré quelle que soit la fréquence par l'impédancemétrie contre 8% des sujets par l'EchoScan. La comparaison des seuils de déclenchement du ROM par l'EchoScan et par l'impédancemétrie est illustrée dans la figure 6. La diagonale rouge représente les valeurs pour lesquelles la sensibilité des deux tests pour le déclenchement du ROM est identique. La figure 6 montre que pour les 4 fréquences testées, l'Echoscan apparaît plus sensible que l'impédancemétrie pour le déclenchement du ROM.

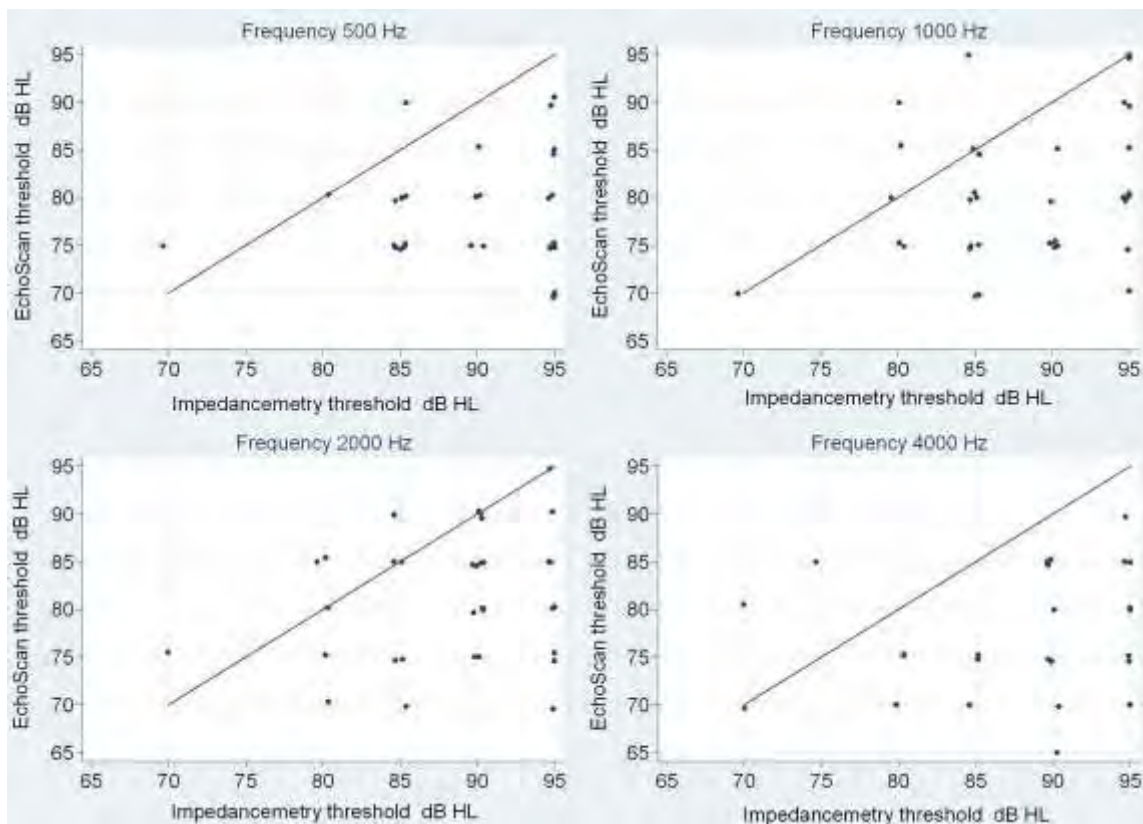


Figure 6: Comparaison des seuils de déclenchement du réflexe de l'oreille moyenne par l'EchoScan et par l'impédancemétrie.

La diagonale rouge représente les valeurs pour lesquelles la sensibilité des deux tests pour déclencher le ROM est identique.

## QUATRIEME PARTIE : DISCUSSION

Les résultats présentés dans notre étude clinique montrent une étroite relation, fréquence par fréquence, entre les PDA et les seuils auditifs mesurés en audiométrie tonale liminaire.

L'avantage des PDA est qu'ils fournissent des données objectives sur le traitement de l'information auditive à l'intérieure de la cochlée [58, 59].

Selon le choix de l'intensité et des fréquences des primaires, les PDA peuvent être utilisés pour tester l'ensemble des récepteurs auditifs périphériques. Dans notre étude, ils ont montré leurs performances pour un choix de primaires  $f1/f2=1,2$  et d'intensités L1 et L2 <65dB.

Ainsi, deux portions distinctes de la courbe « entrée/sortie » ont été trouvées par le dispositif EchoScan chez les sujets ayant une audition normale : une portion linéaire et une saturation au dessus de 65 dB (figure 5). Cet aspect de saturation de la courbe a des implications cliniques importantes puisque le choix de l'intensité des primaires pour le recueil des PDA détermine la sensibilité de la mesure.

Les résultats étaient reproductibles pour un même sujet et les variations entre les sujets étaient très proches de celles obtenues en audiométrie tonale liminaire. Les écarts entre l'amplitude des PDA et les seuils audiométriques (autour de 5dB) pouvaient être expliqués par la différence d'étalonnage et par le fait que les mesures des PDA étaient faites en dB SPL, là où l'audiométrie tonale donne des seuils en dB HL.

En conséquence, la mesure des PDA permet un dépistage objectif de la performance cochléaire sur une large bande de fréquence.

C'est pourquoi ils ont été conçus pour détecter les dysfonctionnements cochléaires chez les nouveau-nés et les nourrissons [60].

Etonnamment, ils sont utilisés dans les protocoles expérimentaux mais rarement dans les investigations cliniques, en particulier dans le domaine de la médecine du travail. Les lois qui régissent la médecine préventive en matière d'exposition professionnelle au bruit sont basées sur les seuils mesurés en audiométrie standard [3, 61].

Les solvants aromatiques sont ototoxiques et peuvent aggraver les effets d'une exposition au bruit chez l'animal [62] et chez les humains [63, 64]. Les réglementations concernant l'exposition aux solvants sont basées sur des valeurs d'expositions moyennes (VME) qui ne garantissent pas l'absence totale d'effets secondaires sur le système auditif périphérique [65].

Actuellement, l'exposition aux solvants ototoxiques n'est pas prise en compte dans la reconnaissance des surdités professionnelles.

Les recherches récentes ont montré que le toluène, un solvant aromatique, pouvait antagoniser les récepteurs à l'acétylcholine et, plus particulièrement, bloquer les récepteurs calcium dépendants au niveau de l'arc réflexe de l'oreille moyenne [50, 52, 53, 66]. La principale fonction du réflexe stapédien est de protéger l'oreille interne des sons de forte intensité. Son déclenchement est bilatéral, même si la stimulation sonore n'est présentée que sur une seule oreille [20-22]. Le travail de Venet et coll explique les effets co-synergiques du bruit et du toluène et avance une hypothèse sur l'organisation neuronale du ROM [53].

Lorsque le sujet subit une exposition combinée (solvants ototoxiques et bruit), l'EchoScan, pourrait donc s'avérer plus informatif que l'audiométrie tonale, en permettant d'évaluer l'oreille interne (PDA) sans, pendant et après activation du réflexe stapédien, à condition que les intensités primaires soient choisies dans la partie linéaire de la courbe « entrée /sortie » des PDA [67]. De plus, le déclenchement du réflexe stapédien n'est pas toujours possible et n'a pas pu être mesuré chez 25% des sujets par l'impédancemétrie standard contre 8% par le dispositif EchoScan. L'EchoScan paraît donc être plus performant pour mesurer l'activation de ce réflexe (figure 5).

Avant d'étudier les effets du bruit ou de certains toxiques chimiques sur l'audition, il est essentiel de prendre en compte le déclin des performances auditives lié à l'âge. Beaucoup d'études se sont intéressées aux effets de l'âge sur les PDA et sur les seuils obtenus en audiométrie tonale [43, 68-71].

Les résultats obtenus dans notre étude montrent que l'EchoScan peut être utilisé pour détecter les effets de l'âge. En effet, une diminution significative de l'amplitude des PDA, liée à l'âge, a été trouvée pour les hautes fréquences. Cet effet de l'âge est probablement sous-estimé car certaines données n'ont pas été utilisées lorsque les mesures n'étaient plus possibles. La majorité de ces données manquantes concernaient des sujets de plus de 45 ans. Sur la base des résultats obtenus, l'EchoScan est parfaitement adapté pour détecter et suivre la cinétique de la presbyaccousie (tableau 3,4 et 7).

Une influence du sexe sur l'amplitude des PDA a été trouvée, comme suggérée par les travaux récents de McFadden [72]. En effet, l'amplitude des PDA chez les femmes à la fréquence  $f_2=4800$  Hz était supérieure à celle des hommes.

L'enregistrement des mesures avec l'EchoScan était moins long que le temps nécessaire pour réaliser à la fois une audiométrie tonale liminaire et une impédancemétrie. Ce gain de temps pourrait être particulièrement intéressant pour une application clinique de dépistage et de prévention en médecine du travail.

Enfin, nous n'avons pas observé d'effets secondaires indésirables liés à l'enregistrement des mesures avec ce nouveau dispositif.

La prochaine étape de nos travaux est donc d'effectuer, avec l'EchoScan, des mesures chez des sujets exposés au bruit et /ou aux solvants ototoxiques, afin de tester la sensibilité de cet outil en condition réelle d'exposition.



## CONCLUSION

L'audiométrie tonale liminaire est l'outil de référence pour évaluer le fonctionnement auditif mais il s'agit d'un outil subjectif qui mesure des seuils qui peuvent être diminués de manière irrémédiable, rendant aléatoire les programmes de prévention auditive. La mesure des PDA, reflet du fonctionnement cochléaire, permet d'apprécier au mieux les altérations de l'oreille interne, causées en particulier par le bruit ou certains solvants ototoxiques, avant qu'une baisse avérée de l'audition ne soit mesurée en audiométrie tonale. De plus, l'enregistrement des PDA pendant le déclenchement du ROM évalue le fonctionnement de ce dernier, qui peut être dégradé par certaines substances chimiques utilisées en entreprise. Le dispositif EchoScan, qui mesure les PDA avec ou sans déclenchement du ROM, est un outil objectif pour la détection des déficiences auditives à un stade précoce. L'EchoScan permet de fournir des mesures reproductibles, sensibles, objectives et fiables chez les sujets ayant une audition normale, en prenant en compte l'âge et le sexe et en fournissant des informations sur l'oreille moyenne et interne. Ce dispositif semble plus pertinent dans les protocoles cliniques incluant des hautes fréquences. Il s'agit d'un outil prometteur pour évaluer l'impact des agents ototoxiques et ototraumatiques sur la cochlée et l'impact des produits chimiques sur le réflexe de l'oreille moyenne. Son utilisation paraît donc parfaitement adaptée à un programme de prévention auditive en médecine du travail.

## REFERENCES

- 1 Ottoni AO, Barbosa-Branco A, Boger ME, Garavelli SL. *Study of the noise spectrum on high frequency thresholds in workers exposed to noise*. Braz J Otorhinolaryngol. 2012 Aug;78(4):108-114.
- 2 Pettersson H, Burström L, Hagberg M, Lundström R, Nilsson T. *Noise and hand-arm vibration exposure in relation to the risk of hearing loss*. Noise Health. 2012 Jul-Aug;14(59):159-65.
- 3 Directive « bruit » 2003/10/CE du parlement européen J.O. Union Eur., 2003 L42 :38-44
- 4 Hamernik R, Patterson J, Turrentine G, Ahroon W. *The quantitative relation between sensory cell loss and hearing thresholds*. Hear Res, 1989;38:199-212.
- 5 Lonsbury-Martin B, Whitehead M, Martin G. *Distortion-product otoacoustic emissions in normal and impaired ears: Insight into generation processes*. Prog Brain Res 1993;97:77-90.
- 6 Campo P, Lataye R, Loquet G, Bonnet P. *Styrene-induced hearing loss: A membrane insult*. Hear Res 2001;154:170-80.
- 7 EU-OSHA. *Combined exposure to noise and ototoxic substances*. Available from: <http://www.europa.eu>. [Last cited on 2010].
- 8 Rumeau C, Campo P, Venet T, Thomas A, Cour C, Parietti-Winkler C. *Toluene effect on the olivocochlear reflex*. Toxicol Sci. 2011 May;121(1):140-5. Epub 2011 Feb 3.
- 9 Von Békésy. *Sound pressure differences between oval and round windows*. *Experiments in Hearing*, Mc Graw, hill Book Company, 1960, pp. 121-6.
- 10 Brownell WE, Bader CR, Bertrand D, De Ribauierre Y. *Evoked mechanical response of isolated cochlear hair cells*. Science, 1985, 227:194-7.
- 11 Kemp DT. *Evidence of mechanical nonlinearity and frequency selective wave amplification in the cochlea*. Arch Otorhinolaryngol. 1979;224(1-2):37-45.
- 12 Kemp DT. *The evoked cochlear mechanical response and the auditory microstructure - evidence for a new element in cochlear mechanics*. Scand Audiol Suppl. 1979;(9):35-47
- 13 Anderson SD, Kemp DT. *The evoked cochlear mechanical response in laboratory primates. A preliminary report*. Arch Otorhinolaryngol. 1979;224(1-2):47-54.

- 14 Kemp DT. *Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system.* J Acoust Soc Am. 1978 Nov;64(5):1386-91.
- 15 Davis H. *An active process in cochlear mechanics.* Hear. Res. 1983;9:79-90.
- 16 Simmons DD. *Development of the inner ear efferent system across vertebrate species.* J Neurobiol. 2002 Nov 5;53(2):228-50.
- 17 White JS, Warr WB. *The dual origins of the olivocochlear bundle in the albino rat.* J Comp Neurol. 1983 Sep 10;219(2):203-14.
- 18 Guinan JJ Jr, Stankovic KM. *Medial efferent inhibition produces the largest equivalent attenuations at moderate to high sound levels in cat auditory-nerve fibers.* J Acoust Soc Am. 1996 Sep;100(3):1680-90.
- 19 Murata K, Ito S, Horikawa J, Minami S. *The acoustic middle ear muscle reflex in albino rats.* Hear Res. 1986;23(2):169-83.
- 20 Prasher D, Al-Hajjaj H, Aylott S, Aksentijevic A. *Effect of exposure to a mixture of solvents and noise on hearing and balance in aircraft maintenance workers.* Noise Health. 2005 Oct-Dec;7(29):31-9.
- 21 Silman S. Scand Audiol. *The applicability of the modified bivariate plotting procedure to subjects with functional hearing loss.* Scand Audiol. 1988;17(2):125-7.
- 22 Wilson RH, McBride LM. *Threshold and growth of the acoustic reflex.* J Acoust Soc Am. 1978 Jan;63(1):147-54.
- 23 Keiger CJ, Walker JC. *Individual variation in the expression profiles of nicotinic receptors in the olfactory bulb and trigeminal ganglion and identification of alpha2, alpha6, alpha9, and beta3 transcripts.* Biochem Pharmacol. 2000 Feb 1;59(3):233-40.
- 24 Liu L, Chang GQ, Jiao YQ, Simon SA. *Neuronal nicotinic acetylcholine receptors in rat trigeminal ganglia.* Br. Res. 1998;809:238-245.
- 25 Wamsley JK, Lewis MS, Young WS, Kuhar MJ *Autoradiographic localization of muscarinic cholinergic receptors in rat brainstem.* J Neurosci. 1981;1:176-191
- 26 Goldstein JL. *Auditory nonlinearity.* J Acoust Soc Am. 1967 Mar;41(3):676-89.
- 27 Siegel JH, Kim DO, Molnar CE. *Effects of altering organ of Corti on cochlear distortion products f2 - f1 and 2f1 - f2.* J Neurophysiol. 1982 Feb;47(2):303-28.

- 28 Smoorenburg GF. *Pitch perception of to-frequency stimuli*. J Acoust Soc Am. 1970 Oct;48(4):924-42
- 29 William DM, Brown AM. *Controlateral and Ipsilateral suppression of the 2f1-f2 distortion product in human subjects*. J Acoustic Soc Am 1995 Feb ; 97(2) :11 30-40)
- 30 Cooper NP, Rhode WS. *Mechanical responses to two-tone distortion products in the apical and basal turns of the mammalian cochlea*. J Neurophysiol. 1997 Jul;78(1):261-70.
- 31 Homer M, Champneys A, Hunt G, Cooper N. *Mathematical modeling of the radial profile of basilar membrane vibrations in the inner ear*. J Acoust Soc Am. 2004 Aug;116(2):1025-34.
- 32 Narayan SS, Temchin AN, Recio A, Ruggero MA. *Frequency tuning of basilar membrane and auditory nerve fibers in the same cochleae*. Science. 1998 Dec 4;282(5395):1882-4.
- 33 Nuttall AL, Dolan DF. *Inner hair cell responses to the 2f1-f2 intermodulation distortion product*. J Acoust Soc Am. 1990 Feb;87(2):782-90.
- 34 Ren T. *Reverse propagation of sound in the gerbil cochlea*. Nat Neurosci. 2004 Apr;7(4):333-4. Epub 2004 Mar 21.
- 35 Fridberger A, de Monvel JB, Zheng J, Hu N, Zou Y, Ren T, Nuttall A. *Organ of Corti potentials and the motion of the basilar membrane*. J Neurosci. 2004 Nov 10;24(45):10057-63.
- 36 Rhode WS, Cooper NP. *Two-tone suppression and distortion production on the basilar membrane in the hook region of cat and guinea pig cochleae*. Hear Res. 1993 Mar;66(1):31-45
- 37 Ruggero MA, Rich NC, Robles L, Shivapuja BG. *Middle-ear response in the chinchilla and its relationship to mechanics at the base of the cochlea*. J Acoust Soc Am. 1990 Apr;87(4):1612-29.
- 38 Robles L, Ruggero MA, Rich NC. *Two-tone distortion in the basilar membrane of the cochlea*. Nature. 1991 Jan 31;349(6308):413-4.
- 39 Robles L, Ruggero MA, Rich NC. *Two-tone distortion on the basilar membrane of the chinchilla cochlea*. J Neurophysiol. 1997 May;77(5):2385-99.
- 40 Siegel JH, Cerka AJ, Recio-Spinoso A, Temchin AN, van Dijk P, Ruggero MA. *Delays of stimulus-frequency otoacoustic emissions and cochlear vibrations contradict the theory of coherent reflection filtering*. J Acoust Soc Am. 2005 Oct;118(4):2434-43

- 41 Brown AM, Harris FP, Beveridge HA. *Two sources of acoustic distortion products from the human cochlea*. J Acoust Soc Am. 1996 Nov;100(5):3260-7.
- 42 Gaskill SA, Brown AM. *Suppression of human acoustic distortion product: dual origin of 2f1-f2*. J Acoust Soc Am. 1996 Nov;100(5):3268-74.
- 43 Gates GA, Cooper JC Jr, Kannel WB, Miller NJ. *Hearing in the elderly: the Framingham cohort, 1983-1985. Part I. Basic audiometric test results*. Ear Hear. 1990 Aug;11(4):247-56.
- 44 Dunckley K, Dreisbach E. *Gender effects on high frequency distortion product otoacoustic emissions in humans*. Ear Hear 2004;25:554-64.
- 45 Saunders JC, Canlon B, Flock A. *Changes in stereocilia micromechanics following overstimulation in metabolically blocked hair cells*. Hear Res. 1986;24(3):217-25.
- 46 Saunders JC, Dear SP, Schneider ME. *The anatomical consequences of acoustic injury: a review and tutorial*. J. Acoustic. Soc. Am., 1985,78:833-60
- 47 Mulroy MJ, Fromm RF, Curtis S. *Changes in the synaptic region of auditory hair cells during noise-induced temporary threshold shift*. Hear Res. 1990 Nov;49(1-3):79-87.
- 48 Henderson D, Spongr V, Subramaniam, Campo P. *Anatomic effects of impact noise*. Hear Res. 1994 Jun 1 ;76(1-2) :101-17
- 49 Herpin G, Gauchard GC, Vouriot A, Hannhart B, Barot A, Mur JM, Zmirou-Navier D, Perrin PP. *Impaired neuromotor functions in hospital laboratory workers exposed to low levels of organic solvents*. Neurotox Res. 2008 May-Jun;13(3-4):185-96.
- 50 Maguin K, Campo P, Parietti-Winkler C. *Toluene can perturb the neuronal voltage-dependent Ca<sup>2+</sup> channels involved in the middle-ear reflex*. Toxicol Sci. 2009 Feb;107(2):473-81. Epub 2008 Nov 24.
- 51 Lataye R, Maguin K, Campo P. *Increase in cochlear microphonic potential after toluene administration*. Hear Res. 2007 Aug;230(1-2):34-42. Epub 2007 Apr 24.
- 52 Campo P, Maguin K, Lataye R. *Effects of aromatic solvents on acoustic reflexes mediated by central auditory pathways*. Toxicol Sci. 2007 Oct;99(2):582-90. Epub 2007 Jul 14.
- 53 Venet T, Rumeau C, Campo P, Rieger B, Thomas A, Cour C. *Neuronal circuits involved in the middle-ear acoustic reflex*. Toxicol Sci. 2011 Jan;119(1):146-55. Epub 2010 Oct 11.
- 54 Cacace A, McClelland W, Weiner J, McFarland D.J. *Individual differences and the reliability of 2f1-f2 distortion-Product otoacoustic emissions: Effects of time-of-day stimulus variables, and gender*. Speech Hear Res 1996;39:1138-48.

- 55 Gaskill S, Brown A. J. *The behavior of the acoustic distortion product  $2f_1 - f_2$  from the human ear and its relation to auditory sensitivity*. *Acoust Soc Am* 1990;88:821-39.
- 56 Whitehead W, McCoy M, Lonsbury-Martin B, Martin G. *Dependence of distortion-product otoacoustic emissions on primary levels in normal and impaired ears. Effects of decreasing  $L_2$  below  $L_1$* . *J Acoust Soc Am* 1995;97:2346-58.
- 57 Neely S, Johnson T, Kopun J. *Distortion-product otoacoustic emission I/O characteristics in normal-hearing and hearing-impaired human ears*. *J Acoust Soc Am* 2009;126:728-38.
- 58 Lonsbury-Martin B, Harris M, Hawkins M, Stagner B, Martin G. *Distortion product emissions in humans. Basic properties in normally hearing subjects*. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990 147:3-14.
- 59 Avan P, Bonfils P. *Frequency specificity of human distortion product otoacoustic emissions*. *Audiology* 1993;32:12-26.
- 60 Norton SJ, Gorga MP, Widen JE, Folsom RC, Sininger Y, Cone-Wesson B, Vohr BR, Fletcher KA. *Identification of neonatal hearing impairment: summary and recommendations*. *Ear Hear*. 2000 Oct;21(5):529-35.
- 61 Décret 2006-892 du 19 juillet 2006. *J.O. Rep. Fr.*, 2006, T14
- 62 Lataye R, Campo P, Loquet G. *Combined effects of noise and styrene exposure on hearing function in the rat*. *Hear Res*. 2000 Jan;139(1-2):86-96.
- 63 Morata TC, Dunn DE, Sieber WK. *Occupational exposure to noise and ototoxic organic solvents*. *Arch Environ Health*. 1994 Sep-Oct;49(5):359-65.
- 64 Sliwińska-Kowalska M, Zamysłowska-Szmytko E, Szymczak W, Kotyło P, Fiszer M, Wesolowski W, Pawlaczyk-Luszczynska M. *Ototoxic effects of occupational exposure to styrene and co-exposure to styrene and noise*. *J Occup Environ Med*. 2003 Jan;45(1):15-24.
- 65 Décret 2007-1539 du 26 octobre 2007. *J.O. Rep. Fr.*, 2007, T13
- 66 Bale AS, Tu Y, Carpenter-Hyland EP, Chandler LJ, Woodward JJ. *Alterations in glutamatergic and gabaergic ion channel activity in hippocampal neurons following exposure to the abused inhalant toluene*. *Neuroscience*. 2005;130(1):197-206.
- 67 Nieschalk M, Hustert B, Stoll W. *Distortion-product otoacoustic emissions in middle-aged subjects with normal versus potentially presbycusis high-frequency hearing loss*. *Audiology* 1998;37:83-99.

68 Campo P, Venet T, Rumeau C, Thomas A, Rieger B, Cour C, Cosnier F, Parietti-Winkler C. *Impact of noise or styrene exposure on the kinetics of presbycusis*. *Hear Res*. 2011 Oct;280(1-2):122-32. Epub 2011 May 18.

69 Lonsbury-Martin BL, Cutler WM, Martin GK. *Evidence for the influence of aging on distortion-product otoacoustic emissions in humans*. *J Acoust Soc Am*. 1991 Apr;89(4 Pt 1):1749-59.

70 Oeken J, Lenk A, Bootz F. *Influence of age and presbycusis on DPOAE*. *Acta Otolaryngol*. 2000 Mar;120(3):396-403.

71 Rosenhall U, Pedersen K, Svanborg A. *Presbycusis and noise-induced hearing loss*. *Ear Hear*. 1990 Aug;11(4):257-63.

72 McFadden D. *Sexual orientation and the auditory system*. *Front Neuroendocrinol* 2011;32:201-13

## ANNEXES

# **EchoScan: A new system to objectively assess peripheral hearing disorders**

**Thomas Venet, Pierre Campo, Cécile Rumeau, Hélène Eluecque<sup>1</sup>, Cécile Parietti- Winkler<sup>1,2</sup>**

*National Institute of Research and safety (INRS) CS 60027, F-54519 vandoeuvre Cedex,  
1ENT Department CHU- Central Hospital, Nancy, 2INSERM U954, Lorraine University  
School of Medecine, F-Nancy, France*

Publication :  
Noise Health. 2012 Sep-Oct;14(60):253-9.



## **Abstract**

Pure-tone air-conduction audiometry (PTA) is the reference clinical test used in Europe and the United States to measure the extent of hearing loss. It is a subjective, behavioral test, which measures thresholds of hearing sensations and perceptions based on patient responses to frequency-specific pure-tone stimuli. PTA can detect hearing problems due to cochlear or retro-cochlear impairment, without identifying the source of the problem. In contrast, cubic distortion product otoacoustic emissions (DPOAEs) detect inner-ear dysfunctions, particularly those involving the outer hair cells sensitive to noise and ototoxicants. Recently, ototoxicants were shown to have an action on the central nuclei driving the middle-ear acoustic reflex. Therefore, a new device, called EchoScan, was conceived to collect and measure performance both in the middle- and inner-ear. Its originality: the use of a battery of DPOAE measurements associated with contra- lateral acoustic stimulation. Changes in DPOAE amplitude due to ageing and gender were incidentally detected and EchoScan was more sensitive than impedancemetry to detect the stapedial reflex. EchoScan can be used both in clinical investigations and in occupational medicine, especially for the auditory follow-up of people exposed to noise or ototoxic agents. EchoScan could be promising to assess early detection in programs to prevent hearing loss.

*Keywords: DPOAE, hearing loss, noise, stapedial reflex*

## **Introduction**

Pure-tone air-conduction audiometry (PTA) is a subjective test relying on a patient's capacity to determine thresholds of hearing sensations to frequency-specific acoustic stimuli. Given the plasticity of the central auditory system, which can compensate slight inner-ear dysfunctions, threshold shifts measured by PTA may underestimate cochlear injuries [1-4]. As a result, PTA should be completed by supplementary prevention tools. Today, clinicians and occupational physicians can measure distortion-product otoacoustic emissions (DPOAEs) to detect inner-ear dysfunctions, while isolating possible central influences. When two-tone stimulations with frequencies  $f_1$  and  $f_2$ , known as primaries, are presented simultaneously to the ear canal,

several DPOAEs can be measured in only few seconds. The most prominent DPOAE is the cubic-difference DPOAE at  $2f_1-f_2$ . The amplitude is much larger than that of other distortion products, and its existence requires a frequency-selective compressive nonlinearity in basilar membrane mechanics in the region where the primaries overlap [5,6]. This nonlinearity is mainly due to the motility of outer hair cells [7]. These cells are sensitive to noise [8,9] and ototoxic agents [10,11].

On the other hand, the number of outer hair cells decreases with age [12]. As a result, DPOAEs should be more suitable than PTA for detecting sub-clinical threshold alterations induced by a noise and ototoxic agents (solvents). Combined with contralateral acoustic stimulation, DPOAEs can be measured prior to, during and after triggering the stapedial reflex (middle-ear reflex: MER) providing useful information on the central nervous elements driving the middle-ear function [13,14]. In order to evaluate the middle-ear and the outer-hair cell functions, the authors have designed a new device, and a specific procedure that they named EchoScan to optimize the measurement of the DPOAEs prior to, and during a simultaneous contralateral stimulation.

One of the aims of this study, conducted in hospital (CPP 10.0702; Affsaps UEC/AnnR/DA/2010-212), was to test whether EchoScan was capable of detecting a gender effect [15] and an age-related decline [16] by measuring either the DPOAE magnitudes or the MER thresholds. Of particular interest were the effects of certain chemicals on the stapedial reflex and as such the investigators focused on how effectively EchoScan elicited MER thresholds [14,17].

## **Study participants**

A population of fifty volunteers aged from 20 to 65 years old (24 women and 26 men) were included in this study [Table 1]. Hearing was tested by PTA (Interacoustics AC 40) for frequencies ranging from 500 to 8000 Hz. The subjects who suffered from 30 dB hearing loss at frequencies less than 4000 Hz were excluded from our population. Normal (type A) acoustic compliance was also checked by immittance (GSI Tymptstar, 2000-97XX). Middle-ear immittance was performed in each ear using a 226 Hz probe tone with a static pressure change in the outer canal of 200 daPa/sec, varying from 200 to -200 daPa. Subjects had to have a stapedial reflex to be included in our population.

In summary, the selection of the subjects was essentially based on the PTA results, and the detection of the stapedial reflex at one or more frequencies by impedance audiometry.

Anamnesis was also performed to exclude subjects who had suffered the influence of noise and ototoxic agents.

Gender	Age range (years)					Total
	20-29	30-39	40-49	50-59	60+	
Female	7	6	2	8	1	24
	29.17%	25.00%	8.33%	33.33%	4.17%	100.00 %
Male	8	12	4	1	1	26
	30.77%	46.15%	15.38%	3.85%	3.85%	100.00 %
Total	15	18	6	9	2	50
	30%	36%	12%	18%	4%	100 %

Table 1: Population distribution as a function of gender and age.

## Methods

All measurements were performed in a sound-attenuated booth located in the Otolaryngology department (ENT) of University hospital Nancy, France. Three sets of measurements were taken on two consecutive days: D (1 set) and D+1 (two sets taken at a 1-hour interval). A possible effect of time of day on our results [18] was minimized by performing tests on days D and D+1 with identical schedules.

### Input/Output DPOAE procedure

The DPOAE probe (Etymotic Research ER10C) contained 2 transducers, with a bandwidth ranging from 200 Hz to 12 kHz at  $\pm 10$  dB. These generated  $f_1$  and  $f_2$ , chosen to generate distortion-product otoacoustic emissions (DPOAEs) defined as  $2f_1 - f_2$ . The  $f_2/f_1$  ratio was 1.2. The levels of the primaries were  $L_2 = L_1 - 6$  dB HL [19-21]. Two synthesizers (Pulse, B and K 3610) were connected to the probe to deliver  $f_1$  and  $f_2$  in the ipsilateral (left) ear; the highest intensity was limited to 70 dB HL so as not to activate the middle-ear acoustic reflex. Four couples of frequencies were tested in the current investigation: (1000/1200), (2000/2400), (3000/3600), (4000/4800) Hz.

DPOAEs were recorded with a microphone which was also placed in the probe. The three transducers were enclosed in the probe, whose tip was inserted into the subject's external ear canal. DPOAE amplitude was determined from a linear averaged ( $N = 4$ ) spectrum of 250 ms with a frequency resolution of 8 Hz. For each frequency couple, DPOAE amplitudes were acquired as a function of primary intensities, which increased from 49 to 70 dB HL in 3 dB steps.

An Ear Simulator Type RA0045 GRAS (IEC 711) was used to perform a calibration procedure according to standards ISO 389-2 and IEC 60318-4. This ensured that  $f_1$  and  $f_2$  were always emitted at the target intensities. Notice that the intensities used to generate DPOAEs will be expressed in dB HL to be consistent with the usual convention. In contrast, the amplitude of the DPOAEs measured with EchoScan will be expressed in dB SPL.

The equivalence between the DPOAE stimuli from dB HL to dB SPL is illustrated by two examples. Using the ER10C probe driven by a 1 V sinus tone, the pressure level measured by the ear simulator type RA0045 GRAS (CEI 711 and CEI 60318-4:2010) was 67.5 dB SPL at 2 kHz and 81 dB SPL at 4 kHz. The equivalent hearing level value was 56.0 dB HL at 2 kHz and 66.0 dB HL at 4 kHz.

### **DPOAE pattern across frequency: DPgram**

Participants were screened for DPOAEs across the  $f_2$  frequency ranging from 1008 to 8064 Hz, with a constant stimulation level:  $L_1=62\text{dBHL}$  and  $L_2=56\text{dBHL}$ . Notice that the measures of  $f_1$  and  $f_2$  were expressed in dB HL to make the comparison with PTA easier. In contrast, the DPOAE amplitude was measured in dB SPL, which is the usual convention. DPOAE pattern across frequency, or DPgrams were performed up to 8 kHz to make comparisons with PTA data possible.

### **Input/Output middle-ear reflex procedure**

The earphone used to trigger the stapedial reflex was an Etymotic Research ER4 B, with a bandwidth ranging from 20 Hz to 16 kHz at  $\pm 4$  dB. It was fitted into the contralateral (right) ear, whereas the DPOAE probe was placed in the ipsilateral (left) ear. The contralateral emitter was calibrated as described for the DPOAE probe emitters. The noise was an 800 Hz band noise centered on a frequency, varying from 500 to 4000 Hz. Each burst lasted up to 2 seconds. The contralateral noise was synthesized by a B and K Pulse 3610, and emitted at an intensity between 65 and 95 dB HL. The upper intensity limit was fixed at 95 dB HL to preserve participants' hearing. The procedure was performed to detect a decrease in DPOAE amplitude induced by activation of the stapedial reflex.

## Data recording schedule

Table 2 describes the schedule of the investigations carried out in the study.

<b>Day D</b>		<b>Day D + 1 (2 sets of measurements)</b>
<i>Hearing tests</i>	<i>EchoScan</i>	<i>EchoScan</i>
Pure-tone audiometry from 500 to 8000 Hz	I/O DPAOE f2: 1200, 2400, 3600, 4800  DPgram from f2: 1008 to 8064 Hz at 62 dB HL	I/O DPAOE f2: 1200, 2400, 3600, 4800  DPgram from f2: 1008 to 8064 Hz at 62 dB HL
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Acoustic compliance test</li> <li>➤ Impedancemetry to measure stapedial reflex from 500 to 4000 Hz</li> </ul>	Trigger thresholds I/O MER from 500 to 4000 Hz	Trigger thresholds I/O MER from 500 to 4000 Hz

Table 2: Test schedule summarizing the main steps and hearing tests performed in this study.

## EchoScan

A patent application has been lodged for EchoScan Figure 1 and the process used to measure the trigger threshold of the MER as a function of frequencies chosen based on a previous DPOAE I/O analysis.

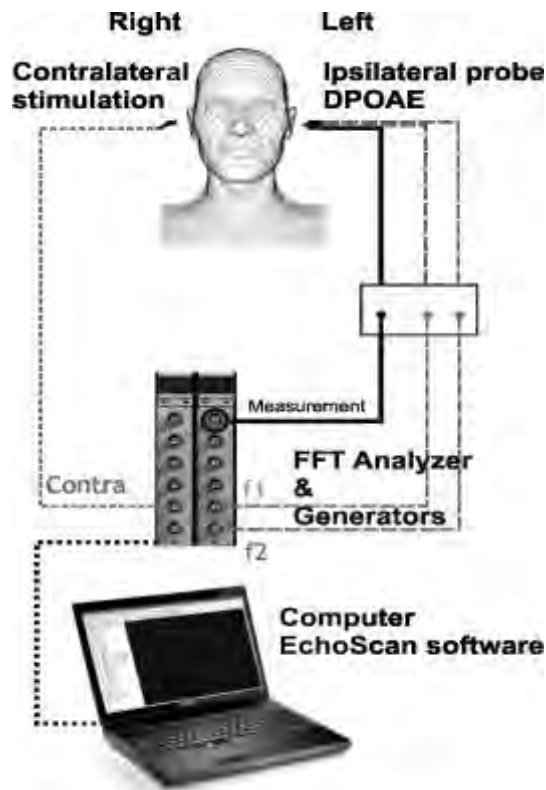


Figure 1: Details of the EchoScan.  $f_1$  and  $f_2$ : primary frequencies.  $f_2/f_1=1.2$ . FFT: Fast Fourier Transform.

### Statistical analysis

Statistical analyses were performed using mixed linear random effect models to evaluate the effects of age and gender. The significance of the MER threshold was determined by Student's *t-test*. Statistical significance was defined at an alpha level of 0.05 (significant at 95%). The linear association between the middle-ear reflex threshold elicited by both impedance audiometry and EchoScan was measured by calculating correlation (Pearson's product moment correlation coefficient). Generally, the level of significance is indicated in tables by: \* at 5%, and \*\*\* at 1/1000. All analyses were designed and performed by PW statistical consulting [www.pw-statistical-consulting.eu](http://www.pw-statistical-consulting.eu).

## Results

### DPOAE input/output function

The DPOAE growth curves presented in Figure 2 are based on data obtained with subject # 7. They are representative of the majority of results. As illustrated in Figure 2a, the intensity-magnitude DPOAE relationship was linear up to 65dBHL at 3600Hz and 4800Hz. Above 65dBHL the DPOAE amplitude saturated. It is important to determine the level of saturation so as not to underestimate the middle- ear reflex threshold. Indeed, when DPOAE amplitudes are saturated (e.g. over 65 dB HL at 4800 Hz) the MER trigger could have no effect on the DPOAE amplitude, and therefore remain undetectable. As a result, the choice of the primary intensities was determinant at this point in the experiment so as to avoid saturation of the growth curves Figure 2b.

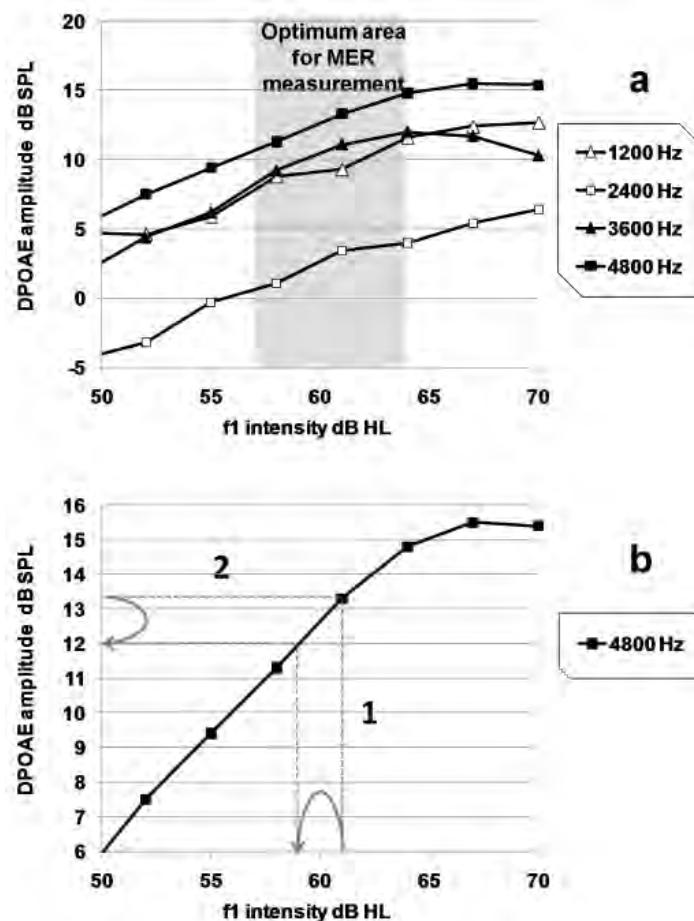


Figure 2: DPOAE amplitude vs. F1 intensity. Data for subject #7 are reported. a: The grey area corresponds to the linear portion of the DPOAE growth curve, which was subsequently used to evaluate the trigger threshold of the middle-ear reflex b: (1). A reduction in F1 intensity leads to a reduction in DPOAE amplitude (2). The frequency panels in figure 2a,b correspond to F2.

### DPOAE input/output vs. age and gender

Ageing and gender effects were observed at 4800 Hz [Table 3]. The decrease in amplitude, 0.14 dB per year noted at 4800 Hz was determined to be significant by the mixed random effects model. On the other hand, differences between men and women were only observed at the highest frequencies: A 1.8-dB difference was noted at 3600 Hz, and a significant 3.7 dB difference at 4800 Hz. Moreover, our findings showed that DPOAEs were present and repeatable for each volunteer across the time-period studied (Days D and D+1), for all the frequencies considered. The between-subjects variations were less than 5 dB, which is comparable to the variability generally reported with PTA. The “Intercept” term listed in Table 3 corresponds to the mean value predicted by the mixed random effects model for a 20 year-old man.

<b>DPOAE max dB SPL</b>	<b>f2=1200 Hz</b>	<b>f2=2400 Hz</b>	<b>f2=3600 Hz</b>	<b>f2=4800 Hz</b>
<b>Ageing effect (dB/year)</b>	-0.08	-0.05	-0.07	<b>-0.14*</b>
<b>SE</b>	0.06	0.05	0.06	0.06
<b>Gender effect (dB)</b>	0.52	0.25	1.83	<b>3.73*</b>
<b>SE</b>	1.33	1.25	1.29	1.46
<b>Intercept</b>	13.90 ***	8.791 ***	9.073 ***	14.07 ***
<b>SE</b>	2.15	1.98	2.13	2.36
<b>between-subject SD</b>	4.19	3.99	4.36	4.96
<b>same-subject SD</b>	0.91	1.03	0.71	0.77
<b>n measurements</b>	112	121	137	143

Table3: Statistical analysis of DPOAE amplitudes as a function of age and gender. SE: Standard error; SD: Standard deviation; Intercept: mean value predicted by the mixed random effects model for a 20 year-old man.



### DPOAE patterns across frequencies: DPgram

As shown in Table 3, significant ageing and gender effects were observed at 4800 Hz, but higher frequencies, namely 6528 and 8064 Hz also showed these effects [Table 4]. DPgram gave clearer ageing effects than DPOAE I/O measurements, because it screened frequencies up to 8 kHz. A significant decrease in amplitude, of approximately 0.19 dB per year, was observed from 4800 Hz to 8064 Hz. Similarly, the differences between men and women were mainly observable at the highest frequencies. In general, the gender effect accounted for a 4 dB difference. Once again, our findings showed that DPOAEs were present, and reproducible in all volunteers for the time-period studied (Days D and D+1), for all frequencies tested. The intercept listed in Table 4 corresponds to values predicted by the mixed random effects model for a 20 year-old man.

DPgram L1= 62 dB HL	f2 Frequency (Hz)								
	1008	1200	2016	2400	3264	4032	4800	6528	8064
Ageing effect (dB/year)	-0.06	-0.02	-0.03	-0.02	-0.10	-0.10	<b>-0.18*</b>	<b>-0.20*</b>	<b>-0.19*</b>
SE	0.05	0.07	0.06	0.06	0.06	0.07	0.07	0.07	0.07
Gender effect dB	-0.92	-1.47	-1.64	-1.85	2.04	3.89	<b>4.34*</b>	<b>3.66*</b>	1.98
SE	1.16	1.56	1.45	1.37	1.38	1.78	1.76	1.65	1.55
Intercept	10.945 ***	10.81 ***	6.819 ***	5.37 ***	3.67 ***	5.33 ***	9.24 ***	10.30 ***	7.87 ***
SE	0.99	1.42	1.32	1.30	1.26	1.60	1.61	1.54	1.43
btw subject SD	3.24	4.73	4.82	4.48	4.67	5.93	5.98	5.48	4.94
same- subject SD	1.28	1.12	1.04	0.99	0.10	0.92	0.74	1.63	2.90
n measures	96	110	123	128	140	138	142	137	128

Table 4: Statistical analysis of DPgram amplitudes as a function of age and gender. SE: Standard error; SD: Standard deviation; Intercept: mean value predicted by the mixed random effects model for a 20 year-old man.

### Comparing DPgram with subjective thresholds across frequencies

Subjective auditory thresholds were obtained using a typical PTA approach, whereas EchoScan was used to perform objective auditory measurements. The variations in DPgram amplitudes were quite similar [4-5 dB] to those measured with PTA [Table 5]. The different patterns observed for PTA and DPgram may be due to calibration differences. Two different standards were used for calibrate our equipments: standard ISO 389-2 and IEC 60318-4 for the EchoScan probe, and standard IEC 60645 for the audiometer.

In addition, we used dB HL to express PTA results, according to the consensus, whereas DPgram results were expressed in dB SPL. Note that the PTA measures were collected at the thresholds, whereas the DPgram was obtained with L1 = 62 dB HL (§3.1). These two measurements are not obtained in the same range of intensities. Moreover, PTA is a auditory sensory threshold, which is the result of the entire auditory system, from the auditory receptor to the cortical area. In contrast, DP gram mainly reflects the outer hair cell function. All these reasons can explain the difference of pattern observed between the PTA and DPgram curves. Nevertheless, line 2000 Hz and column 8064 Hz in Table 6 show relevant correlations ( $R > 0.15$ ) between the DPgram and PTA values.

DPgram Hz		<b>1008</b>	<b>1200</b>	<b>2016</b>	<b>2400</b>	<b>3264</b>	<b>4032</b>	<b>8064</b>
Mean dB		<b>9.34</b>	<b>10.13</b>	<b>5.83</b>	<b>4.29</b>	<b>3.15</b>	<b>5.56</b>	<b>5.95</b>
SD		<b>3.2</b>	<b>4.53</b>	<b>4.72</b>	<b>4.35</b>	<b>4.63</b>	<b>5.96</b>	<b>5.68</b>
PTA Hz	<b>500</b>	<b>1000</b>		<b>2000</b>		<b>3000</b>	<b>4000</b>	<b>8000</b>
Mean dB HL	<b>-11.78</b>	<b>-11.98</b>		<b>-10.72</b>		<b>-9.26</b>	<b>-10.19</b>	<b>-11.2</b>
SD	<b>3.80</b>	<b>4.82</b>		<b>4.52</b>		<b>5.57</b>	<b>5.36</b>	<b>7.89</b>

Table 5: Pure-tone audiometry (PTA) and DPOAE levels across frequency (DPgram).  
SD: Standard deviation.

<b>DPgram</b> <b>PTA</b>	<b>1008 Hz</b>	<b>1200 Hz</b>	<b>2016 Hz</b>	<b>2400 Hz</b>	<b>3264 Hz</b>	<b>4032 Hz</b>	<b>4800 Hz</b>	<b>6528 Hz</b>	<b>8064 Hz</b>
<b>500 Hz</b>	0.26	0.22	0.00	0.10	-0.01	0.11	0.03	-0.03	0.14
<b>1000 Hz</b>	0.21	0.21	0.02	0.08	0.05	0.16	0.08	0.07	0.17
<b>2000 Hz</b>	-0.10	-0.03	0.32	0.41	0.49	0.37	0.38	0.25	0.42
<b>3000 Hz</b>	0.07	0.02	0.08	-0.07	0.18	0.07	0.14	0.18	0.37
<b>4000 Hz</b>	0.03	-0.04	0.01	-0.11	0.20	0.15	0.27	0.30	0.27
<b>8000 Hz</b>	0.15	0.05	-0.04	0.06	0.22	0.23	0.27	0.27	0.38

Table 6: Coefficient of correlation (R value) between PTA and DPgram values. Taking an R value greater than 0.15 as robust enough to be significant, the diagonal illustrated by the shaded values in Table 6 illustrates the frequency-by-frequency correspondence between DPOAEs and PTAs quite well.

### **MER thresholds elicited with echoscan, as a function of age**

Although we did not find any gender difference for MER thresholds, an ageing effect at 4000 Hz was detected. The values obtained with a random-intercept proportional odds model are reported in Table 7. In spite of between-subject variations, the age effect was significant at the highest frequency tested.

Frequency Hz	Age classes years	Measurements n	Mean dB HL	SD
500	20	13	77.11	7.06
	30	16	77.03	4.93
	40	17	79.41	4.96
1000	20	13	81.73	7.46
	30	16	78.91	4.91
	40	16	80.31	7.18
2000	20	13	79.81	5.44
	30	16	80.78	4.97
	40	15	82.00	5.91
<b>4000*</b>	<b>20</b>	<b>13</b>	<b>76.92</b>	<b>7.23</b>
	<b>30</b>	<b>16</b>	<b>79.53</b>	<b>5.64</b>
	<b>40</b>	<b>16</b>	<b>82.50</b>	<b>6.77</b>

Table 7: Middle-ear reflex trigger thresholds elicited with DPOAE measurements as a function of age.

#### **MER thresholds: EchoScan vs. impedance audiometry**

MER thresholds at less than or equal to 95 dB HL were much better measured by EchoScan than by impedance audiometry. For instance, with impedance audiometry, 25% of MER thresholds could not be measured, whereas EchoScan only failed to find a threshold for 8% of measurements, regardless of frequency.

The comparison of threshold values measured with EchoScan and by impedance audiometry is illustrated in [Figure 3]. The X-axis represents the MER thresholds obtained by impedance audiometry, whereas the Y-axis corresponds to the MER thresholds obtained with the EchoScan. Equal sensitivity between the two tests would have resulted in values clustered along the diagonal red line. Obviously, EchoScan measures the stapedial reflex more sensitively.

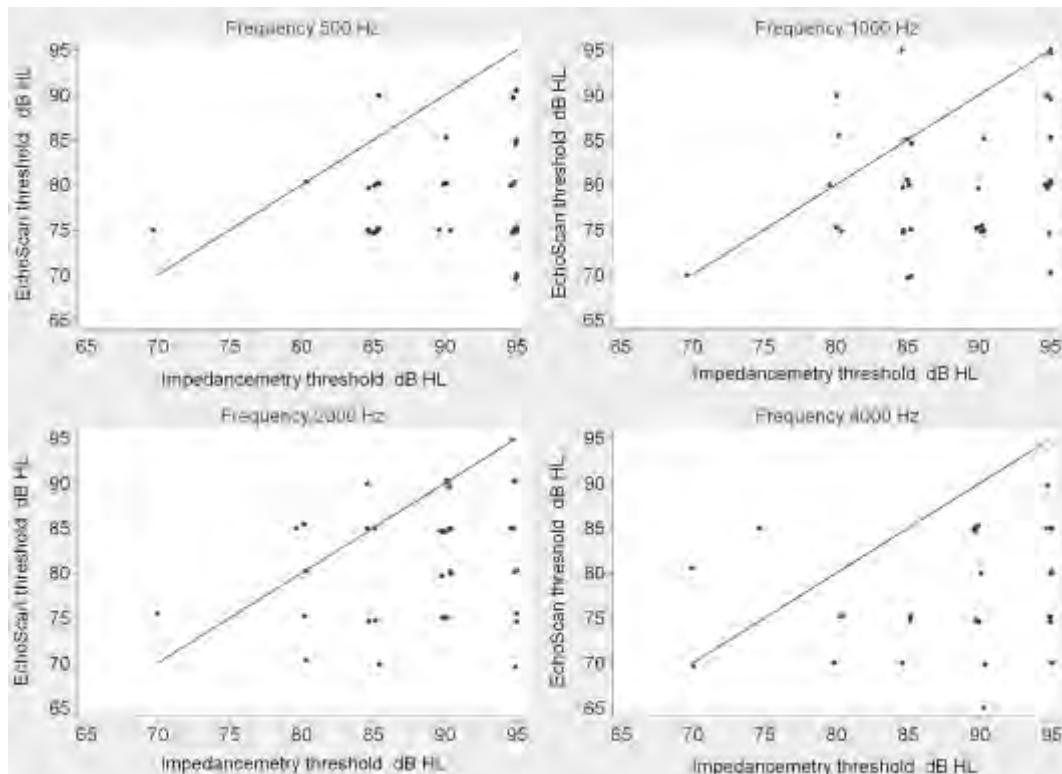


Figure 3: Comparison between stapedial reflex thresholds measured by impedancemetry and with EchoScan; X-axis: Impedancemetry threshold in dB HL. Y-axis: EchoScan threshold in dB HL

## Discussion

The findings reported in this study show a frequency-by-frequency correspondence between human DPOAES and PTA [Table 6]. However, the advantage of DPOAEs is that they provide an objective measurement to evaluate biomechanical aspects of acoustic information processing within the cochlea [22,23]. Two separate portions of the input-output DPOAE growth curve were found with EchoScan for subjects with normal hearing: a linear and a saturated portion above 65 dB. DPOAE levels across frequency (DPgrams) are repeatable for the same subject Table 3, and although a between-subjects variation was measured, the degree of variation is very close to that obtained with PTA measurements [Table 5]. As a result, DPOAEs allow objective screening of cochlear performance over a wide frequency bandwidth. This is why DPOAEs were developed as an audiometric tool to detect cochlear hearing loss in newborns and infants [24]. Surprisingly, DPOAEs are not used to perform clinical investigations in routine, and the technique is even ignored in occupational medicine. By triggering the MER with a contralateral noise prior to, during and after DPOAE

measurements, EchoScan allows study of both the inner-and middle-ear physiologies, provided that primary intensities are chosen within the linear portion of the DPOAE growth curve [25]. By taking these precautions, this equipment could be used as a valuable system to screen for early signs of cochlear and middle- ear impairments. As far as the stapedial acoustic reflex is concerned, Venet *et al*, showed the importance of eliciting the MER threshold in a hearing-loss prevention program. These authors showed that, in rats, the MER amplitude is sensitive to ototoxic agents, such as aromatic solvents [17]. Thus, where multiple exposures are a problem, both inner- ear and middle-ear physiologies should be measured to appreciate the risk run by people exposed to both noise and ototoxic agents.

Before studying hearing loss, it is essential to keep in mind the decline in auditory performance with advancing age [12]. Because the kinetics of presbycusis has become better known due to the increasing number of older people in our society, many studies documenting age-related hearing loss using either PTA or DPOAEs have been published [16,26-29]. Based on findings reported in the present study, EchoScan can be used to detect age-related hearing loss. Indeed, a significant decrease in DPOAE amplitude was found in high-frequencies as a function of age [Table 2: -0.134 dB per year, and Table 4]. Based on data reported in [Tables 3, 4, and 7], we can state that EchoScan is suitable to detect and monitor the kinetics of presbycusis. In line with the findings of Lonsbury-Martin *et al.*, this study also shows a gender-by-frequency interaction whereby female volunteers had larger DPOAEs amplitude than males [Table 2: 3.7 dB] at  $f_2 = 4800$  Hz. Therefore, as for the ageing effect, the sensitivity of DPOAE measurements with EchoScan is sufficient to detect DPOAE changes due to gender differences, as recently reported by McFadden [30].

The major finding of this study concerns the detection of MER. Due to the sensitivity of the MER to certain ototoxicants, EchoScan was designed to allow easy measurement of the MER by clinicians and occupational physicians. In addition, EchoScan is the first equipment allowing evaluation of both inner-ear and middle-ear functions with a single set of hearing tests. The expected ageing effect on the MER at 4000 Hz was observed. This is likely due to age-related hearing loss in some subjects, which alone can explain a significant increase in MER thresholds.

In conclusion, the major aim of the current work was to test the efficiency of EchoScan and to offer it as alternative to subjective PTA for the detection of early-stage hearing impairments. It will be interesting to see it applied in occupational medicine. The clinical tests performed showed that EchoScan can provide innocuous, sensitive, objective, and reliable measurements of both inner- and middle-ear performances in subjects with normal hearing, taking both the

age and gender of subjects into account. DPOAEs were present and reproducible over a contiguous 24-hour period (days D and D+1), for f2 frequencies ranging from 1200 to 4800 Hz, and for primary levels varying between 55 and 75 dB SPL. The results obtained with EchoScan have shown: (1) a clear influence of presbycusis, and (2) an unexpected extensive influence of gender on DPOAE magnitudes. These influences were quite obvious in the high frequencies. The findings in this study demonstrate that EchoScan detects stapedial reflex thresholds more sensitively than impedance audiometry. Consequently, EchoScan is directly relevant to clinical settings allowing the incorporation of high-frequency DPOAEs into clinical protocols. In addition, EchoScan could be still more convincing in occupational medicine, where it could be used to follow up workers' hearing. It should be a promising tool to evaluate the early stages of presbycusis, the impact of ototraumatic and ototoxic agents on the cochlea, and the impact of occupational chemicals on the middle-ear reflex. It is very suitable for early detection in a hearing conservation program.

### **Perspectives**

The EchoScan is currently being used in the workplace to test a cohort of noise-exposed workers. The aim of this first investigation is to test (1) the efficacy of the device in occupational environments (2) and the sensitivity of DPOAEs associated with a contralateral stimulus after a single working day in a moderate-intensity noise. This first on site investigation will be followed by other tests with workers exposed either to solvent or to noise and solvent.

### **Acknowledgment**

The authors would like to thank Chantal Cour, Benoît Rieger, and Aurélie Thomas for their help throughout the clinical tests, and Aurélie Rémy (INRS) for her substantial help in interpreting the analyses.

## References

1. Salvi R, Wang J. Evidence of rapid functional reorganization in inferior colliculus and cochlear nucleus. In: *Acoustical signal processing in the central auditory system*. Editors: Syka, Plenum Press, N.Y.; 1997. p. 477-88.
2. Syka J. Plastic changes in the central auditory system after hearing loss, restoration of function, and during learning. *Physiol Rev* 2002;82:601-28.
3. Kaltenbach J, Zhang J. Intense-sound plasticity in the dorsal cochlear nucleus of rats: Evidence for cholinergic receptor upregulation. *Hear Res* 2007;226:232-43.
4. Finlayson P, Kaltenbach J. Alterations in the spontaneous discharge patterns of single units in the dorsal cochlear nucleus following intense sound exposure. *Hear Res* 2009;256:104-17.
5. Ruggero M, Rich N, Recio A, Narayan S. Basilar-membrane responses to tones at the base of the chinchilla cochlea. *J Acoust Soc Am* 1997;101:2151-63.
6. Lopez-Poveda E, Johannesen P. Otoacoustic emission theories and behavioral estimates of human basilar membrane motion are mutually consistent. *J Assoc Res Otolaryngol* 2009;10:511-23.
7. Dallos P. The active cochlea. *J Neurosci* 1992;12:4575-85.
8. Hamernik R, Patterson J, Turrentine G, Ahroon W. The quantitative relation between sensory cell loss and hearing thresholds. *Hear Res* 1989;38:199-212.
9. Lonsbury-Martin B, Whitehead M, Martin G. Distortion-product otoacoustic emissions in normal and impaired ears: Insight into generation processes. *Prog Brain Res* 1993;97:77-90.
10. Campo P, Lataye R, Loquet G, Bonnet P. Styrene-induced hearing loss: A membrane insult. *Hear Res* 2001;154:170-80.
11. EU-OSHA. Combined exposure to noise and ototoxic substances. Available from: <http://www.europa.eu>. [Last cited on 2010].
12. Schucknecht H, Gacek M. Cochlear pathology in presbycusis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993;102:1-16.
13. Maguin K, Campo P, Parietti-Winkler C. Toluene can perturb the neuronal voltage-dependant Ca<sup>2+</sup> channels involved in the middle-ear reflex. *Toxicol Sci* 2009;107:473-81.
14. Venet T, Rumeau C, Campo P, Rieger B, Thomas A, Cour C. Neuronal circuits involved in the middle-ear acoustic reflex. *Toxicol Sci* 2011;119:146-55.



15. Dunckley K, Dreisbach E. Gender effects on high frequency distortion product otoacoustic emissions in humans. *Ear Hear* 2004;25:554-64.
16. Gates G, Cooper JC Jr, Kannel WB, Miller NJ. Hearing in the elderly: The Framingham cohort, 1983-1985. Part I. Basic audiometric test results. *Ear Hear* 1990;11:247-56.
17. Campo P, Maguin K, Lataye R. Effects of aromatic solvents on acoustic reflexes mediated by central auditory pathways. *Toxicol Sci* 2007;99:582-90.
18. Cacace A, McClelland W, Weiner J, McFarland D. Individual differences and the reliability of 2f1-f2 distortion-Product otoacoustic emissions: Effects of time-of-day stimulus variables, and gender. *J Speech Hear Res* 1996;39:1138-48.
19. Gaskill S, Brown A. The behavior of the acoustic distortion product 2f1- f2 from the human ear and its relation to auditory sensitivity. *J Acoust Soc Am* 1990;88:821-39.
20. Whitehead W, McCoy M, Lonsbury-Martin B, Martin G. Dependence of distortion-product otoacoustic emissions on primary levels in normal and impaired ears. Effects of decreasing L2 below L1. *J Acoust Soc Am* 1995;97:2346-58.
21. Neely S, Johnson T, Kopun J. Distortion-product otoacoustic emission I/O characteristics in normal-hearing and hearing-impaired human ears. *J Acoust Soc Am* 2009;126:728-38.
22. Lonsbury-Martin B, Harris M, Hawkins M, Stagner B, Martin G. Distortion product emissions in humans. Basic properties in normally hearing subjects. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990;147:3-14.
23. Avan P, Bonfils P. Frequency specificity of human distortion product otoacoustic emissions. *Audiology* 1993;32:12-26.
24. Norton S, Gorga M, Widen J, Folsom R, Sininger Y, Cone-Wesson B, *et al.* Identification of neonatal hearing impairment: Summary and recommendations. *Ear Hear* 2000;21:529-35.
25. Nieschalk M, Hustert B, Stoll W. Distortion-product otoacoustic emissions in middle-aged subjects with normal versus potentially presbycusis high-frequency hearing loss. *Audiology* 1998;37:83-99.
26. Rosenhall U, Pedersen K, Svanborg A. Presbycusis and noise-induced hearing loss. *Ear Hear* 1990;11:257-63.
27. Lonsbury-Martin B, Cutler W, Martin G. Evidence for influence of aging on distortion-product otoacoustic emissions in humans *J Acoust Soc Am* 1991;89:1749-59.
28. Oeken J, Lenk A, Bootz F. Influence of age and presbycusis on DPOAE. *Acta Otolaryngol* 2000;120:396-403.

29. Campo P, Venet T, Rumeau C, Thomas A, Rieger B, Cour C, *et al.* Impact of noise or styrene exposure on the kinetics of presbycusis. *Hear Res* 2011;280:122-32.
30. McFadden D. Sexual orientation and the auditory system. *Front Neuroendocrinol* 2011;32:201-13.



---

## **RESUME DE LA THESE**

**Introduction :** L'audiométrie tonale liminaire est l'outil de référence du dépistage auditif mais il s'agit d'un outil subjectif qui met en évidence une perte auditive définitive, rendant aléatoires les programmes de prévention auditive. La mesure des produits de distorsion acoustique (PDA) permet de détecter, de manière objective, avant que survienne une baisse d'audition à l'audiométrie, les dysfonctions de l'oreille interne avec une sensibilité particulière pour les cellules ciliées externes, spécifiquement endommagées par le bruit et certains agents ototoxiques. Ces derniers ont prouvés leur caractère neurotoxique sur les noyaux centraux responsables du réflexe de l'oreille moyenne (ROM). L'équipe de l'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS) a élaboré un prototype, appelé « EchoScan », qui a été testé chez l'animal et qui permet, à la fois de mesurer les PDA, et le ROM. Le but de l'étude était de tester et de valider son utilisation chez l'homme.

**Matériels et Méthodes :** Cinquante sujets normo-entendants ont été testés à J0 et J1. Ils ont bénéficié à J0 d'une audiométrie tonale et d'une impédancemétrie puis d'une première série de mesure avec l'EchoScan. A J1, ils ont bénéficié de deux séries de mesure avec l'EchoScan.

**Résultats :** Aucun effet indésirable n'a été observé au cours des mesures prouvant l'innocuité du dispositif. Les mesures obtenues chez l'homme avec l'Echoscan sont reproductibles et répétables dans le temps avec un effet âge et un effet sexe sur les hautes fréquences. L'EchoScan s'est révélé plus sensible que l'impédancemétrie dans la détection du ROM.

**Discussion/Conclusion :** Cette étude démontre que l'EchoScan est un dispositif fournissant des résultats objectifs, pouvant juger d'une perte auditive avant qu'une baisse d'audition avérée ne soit mesurée à l'audiométrie et permettant de préciser l'origine du dysfonctionnement. Il pourrait donc idéalement être utilisé en clinique mais également s'inscrire dans un programme de prévention chez les sujets régulièrement exposés au bruit et aux solvants.

---

### **TITRE EN ANGLAIS :**

EchoScan : a new system to objectively assess peripheral hearing disorders

---

THESE : MEDECINE SPECIALISEE - ANNEE 2012

---

MOTS CLEFS : Produits de distorsion acoustique (PDA), surdité, bruit, réflexe stapédien (ROM).

---

### **INTITULE ET ADRESSE :**

**UNIVERSITE DE LORRAINE**  
**Faculté de Médecine de Nancy**  
9, avenue de la forêt de Haye  
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex