

Bruit & produits chimiques: quels risques pour l'audition?

Benoît Pouyatos

Laboratoire Ototoxicité & Neurotoxicité, INRS

IST-PE - «Polyexpositions, conditions de travail et santé »

■ Notre métier,
■ rendre le vôtre plus sûr

Sommaire

- 1 Bruit: stress mécanique & fatigue auditive
- 2 Médicaments & polluants industriels ototoxiques
- 3 Interactions

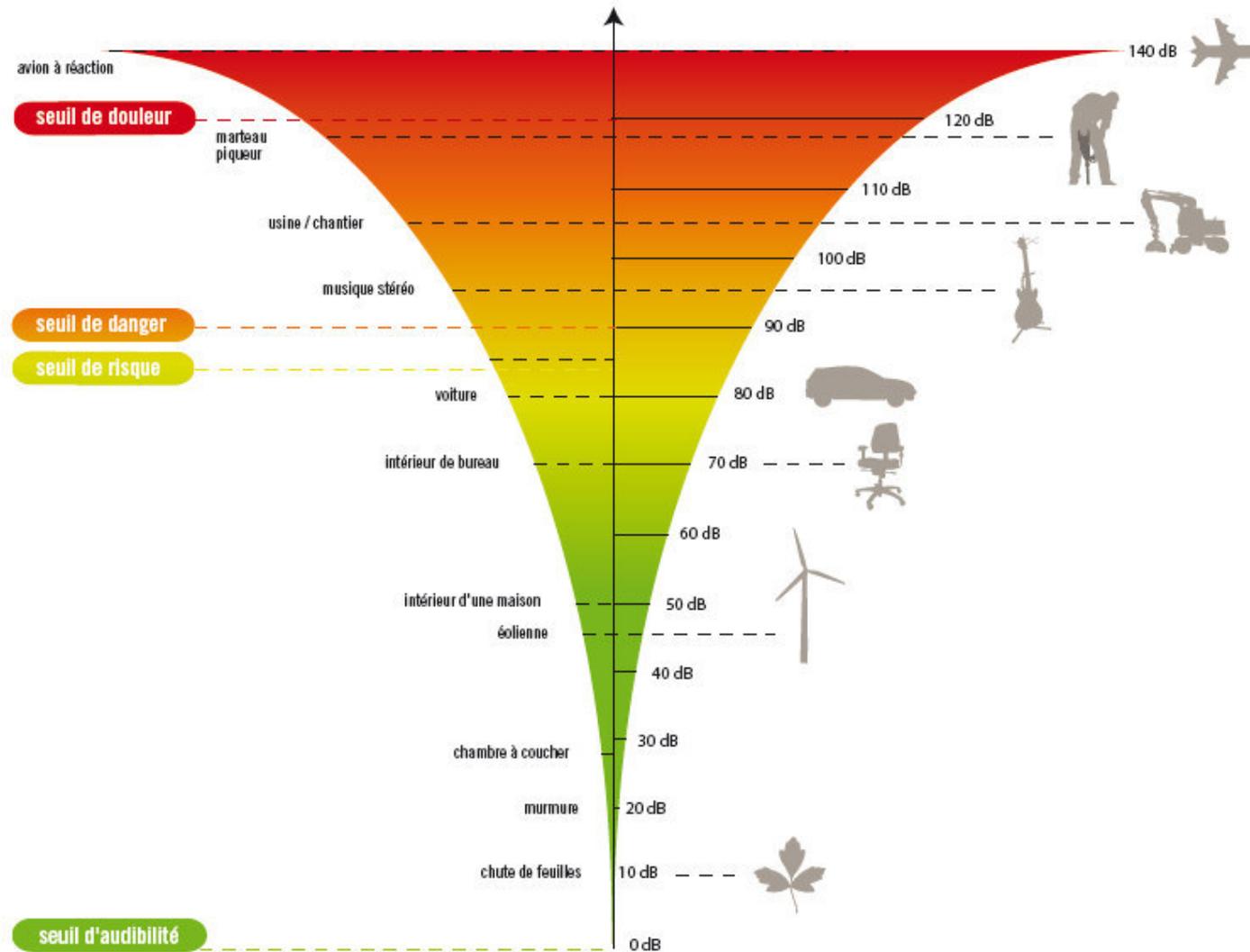


1 - BRUIT

Bruit: un danger complexe et ubiquitaire

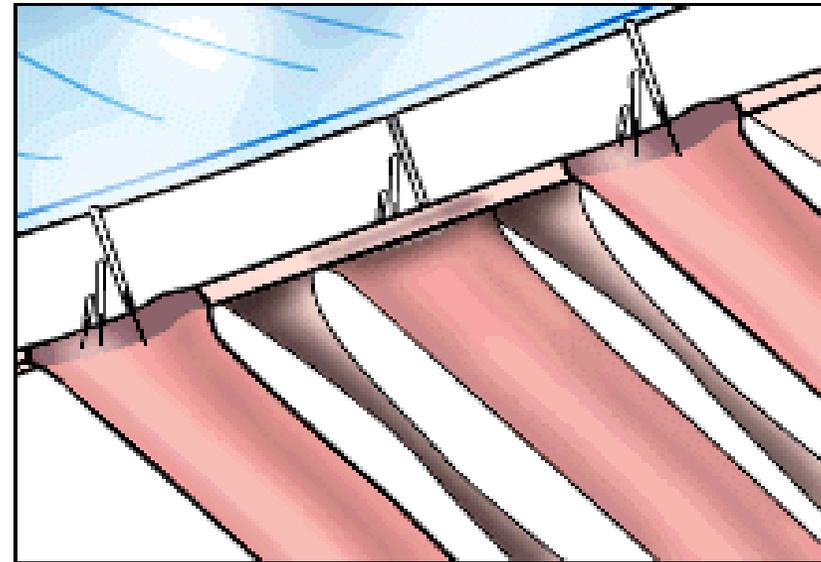
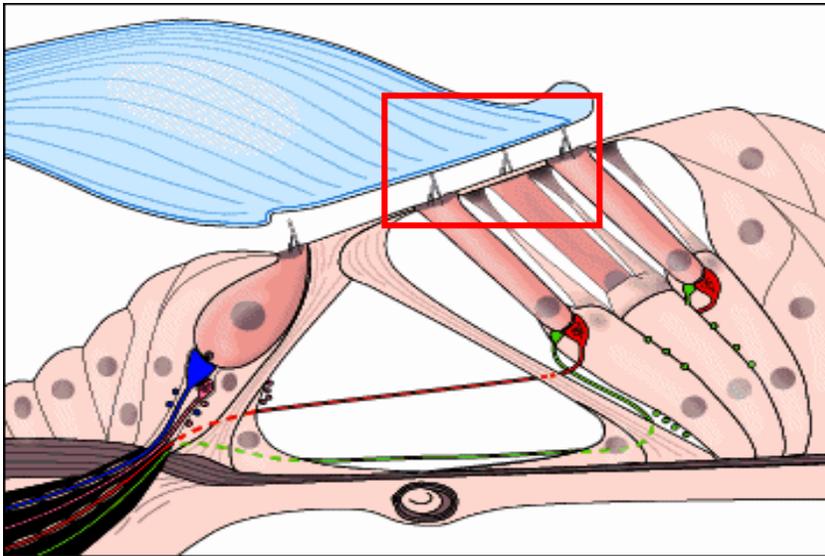
- SUMER 2017
 - Nuisances sonores: 33% des salariés (8,2 M)
 - Plus de 80dB(A): 14% (3,5 M)
 - Plus de 85dB(A): 13% (3,2 M)
- Le risque auditif lié au bruit dépend de nombreux paramètres:
 - La dose de bruit journalière ($L_{ex,8h}$)
 - Le niveau crête
 - « L'impulsivité » du bruit
 - Le spectre
 - La continuité de l'exposition
 - Etc...

Bruit: un danger complexe et ubiquitaire

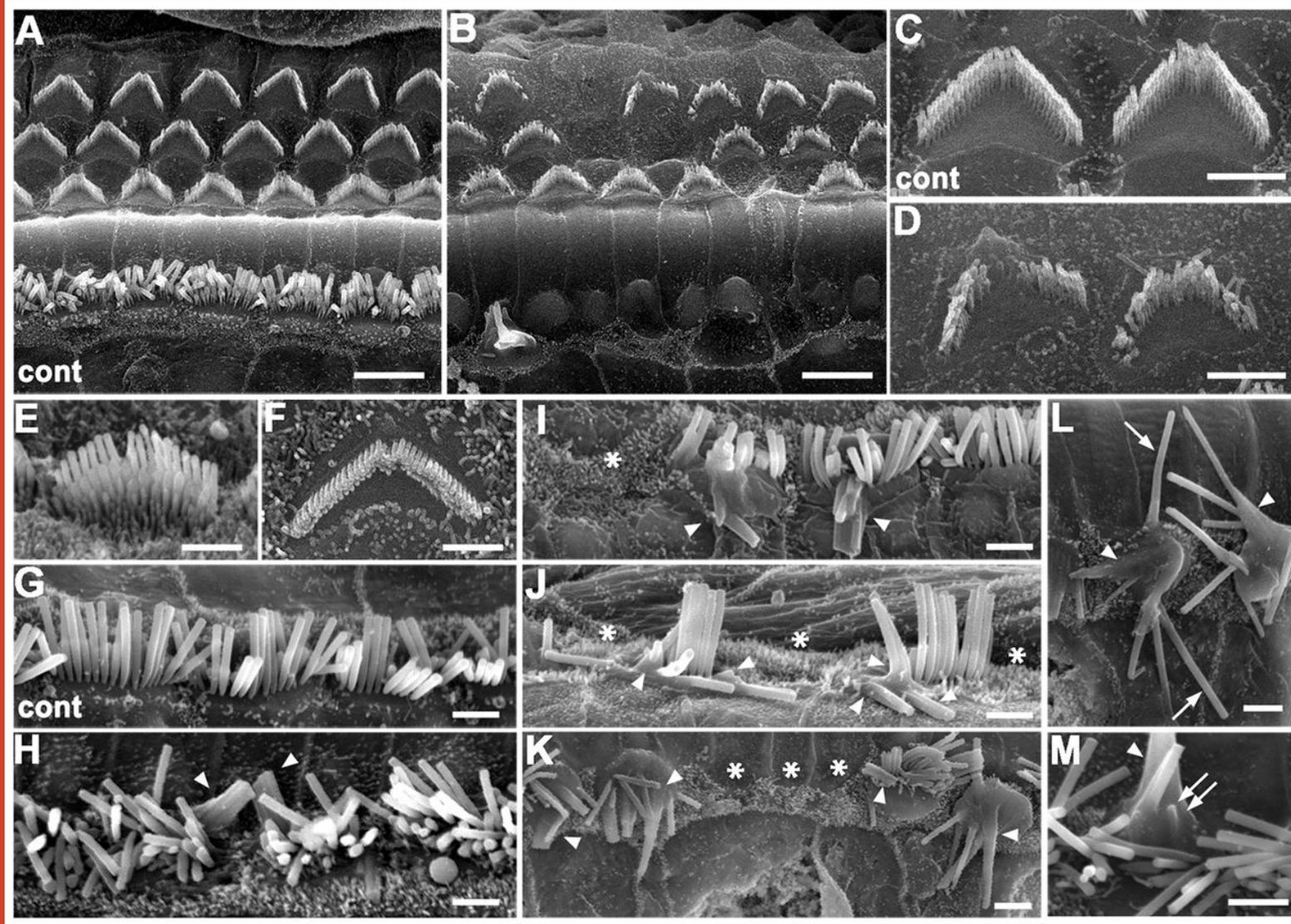


> 110dB: stress mécanique

- Le maillon faible de la cochlée est le *stéréocil* des cellules ciliées

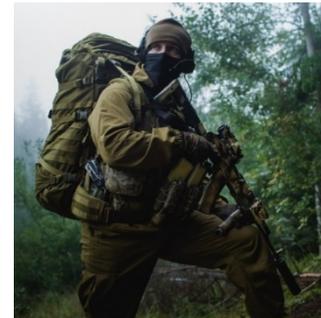
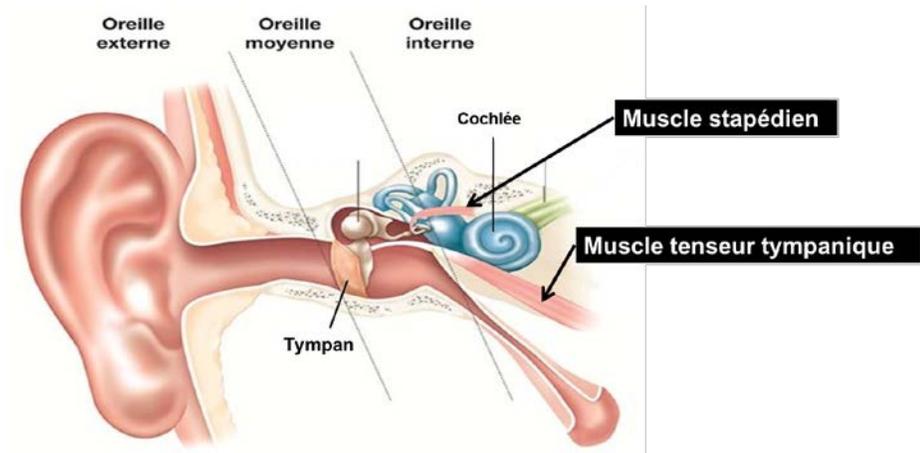


- Dommages mécaniques = dommages immédiats et permanents!



Des mécanismes de protection... imparfaits

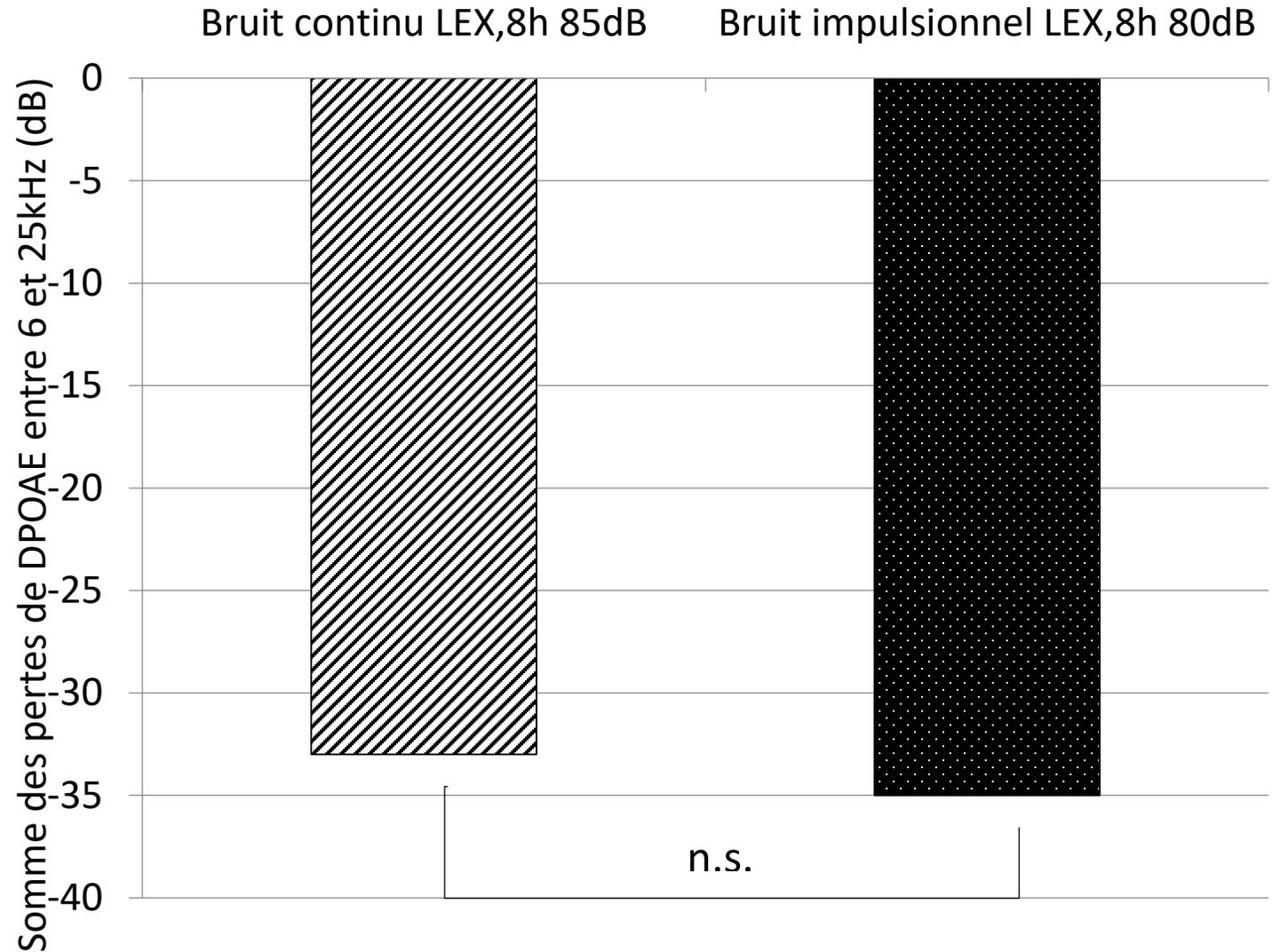
- Muscles stapédien & tenseur tympanique
 - diminution de l'énergie acoustique pénétrant l'oreille interne
- Défauts:
 - Protection limitée: -15dB à -20dB (insuffisant pour des niveaux crêtes > 130dB)
 - Trop lent pour les bruits impulsionnels: latence de déclenchement entre 10 et 35 ms!!!



Bruit impulsionnel vs. continu

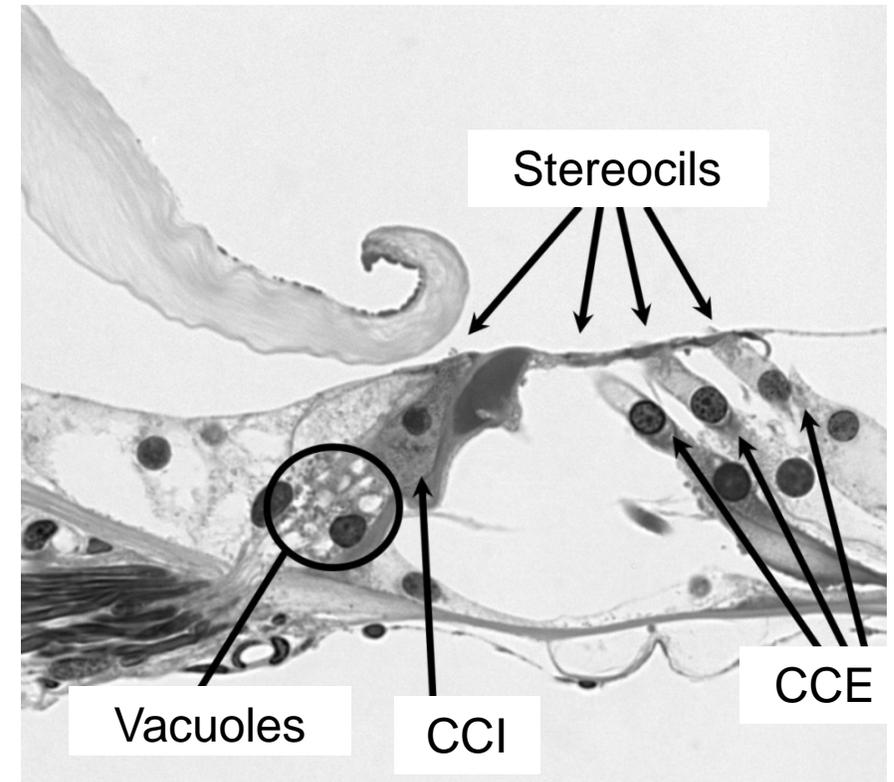
- Un bruit impulsionnel est plus traumatisant qu'un bruit continu
- $L_{EX,8h}$ Continu **85 dB** = $L_{EX,8h}$ Impuls. **80dB**

4 semaines, 6h/j



< 110dB Fatigue auditive périphérique: un phénomène complexe

- Fatigue métabolique:
 - Vacuolisation des synapses sous les CCI (excitotoxicité glutamatergique)
 - Génération de radicaux libres
- « Pertes cachées » par la plasticité des voies auditives centrales:
 - Augmentation du gain des voies auditives centrales
 - Difficiles à détecter avec l'audiométrie tonale liminaire!
- Phénomène réversible (~14h)
- **Cumul de fatigue = dommage permanent**



Libermann & Dodds, 1997, *Hear. Res.* 26: 45-64.

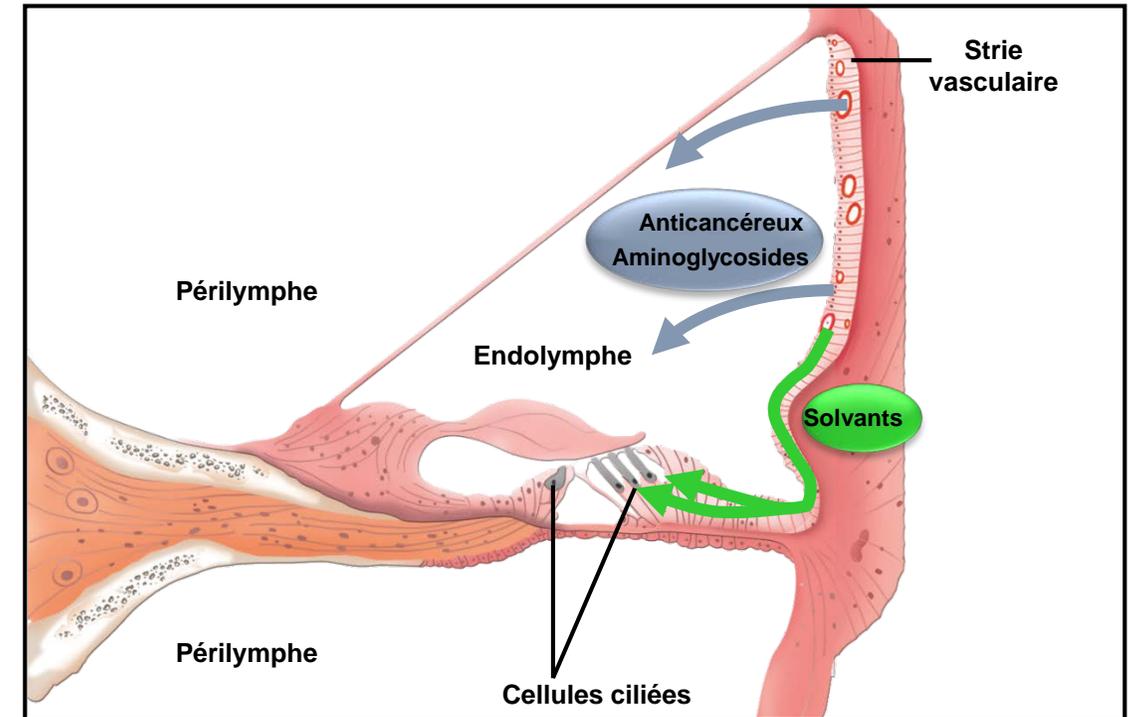
Ruel et al., 2007, *Hear. Res.* 227: 27

Kujawa & Libermann, 2009, *J NeuroScience* 29 (45): 14077-14085

2 – Composés ototoxiques

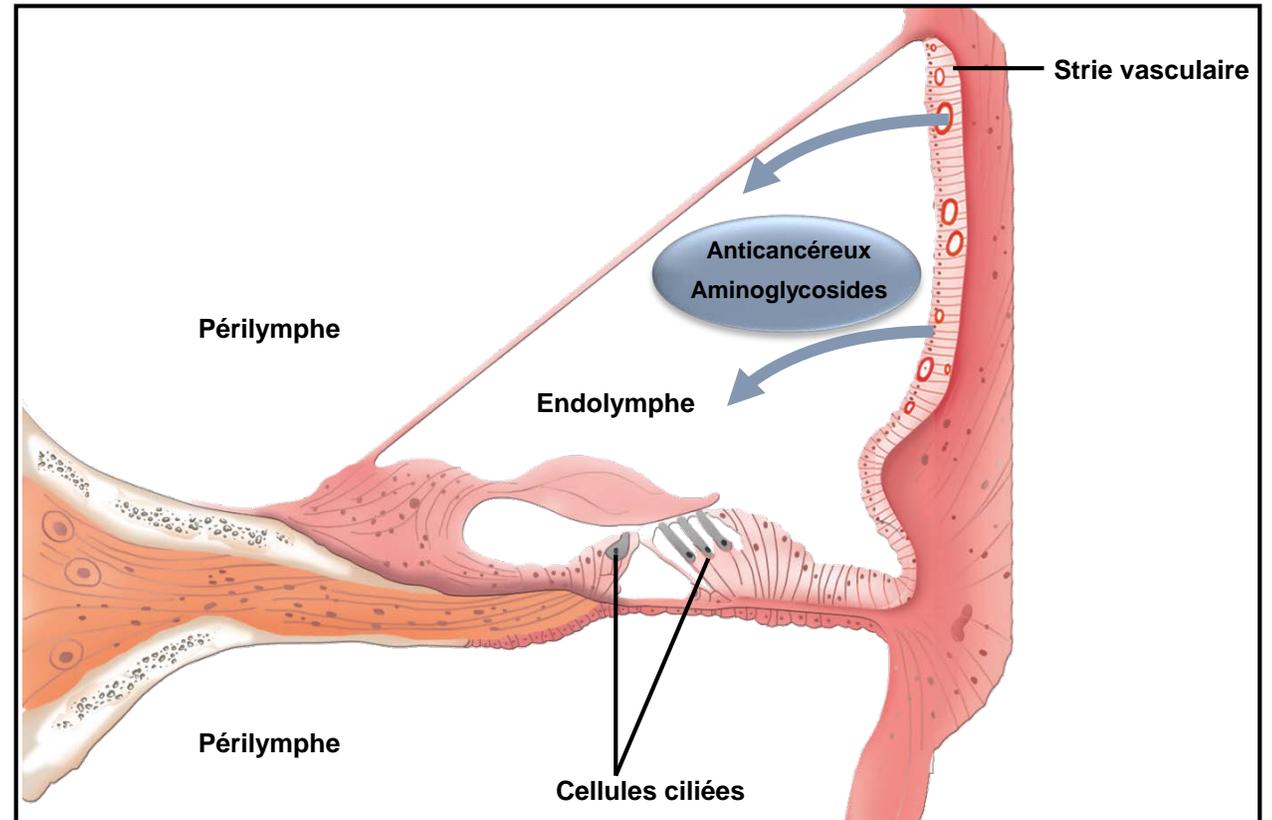
Composés ototoxiques

- L'ototoxicité des substances chimiques dépend beaucoup de leurs propriétés physicochimiques
- Lipophiles vs. hydrophiles
- Voies d'accès différentes
- Cibles cellulaires différentes



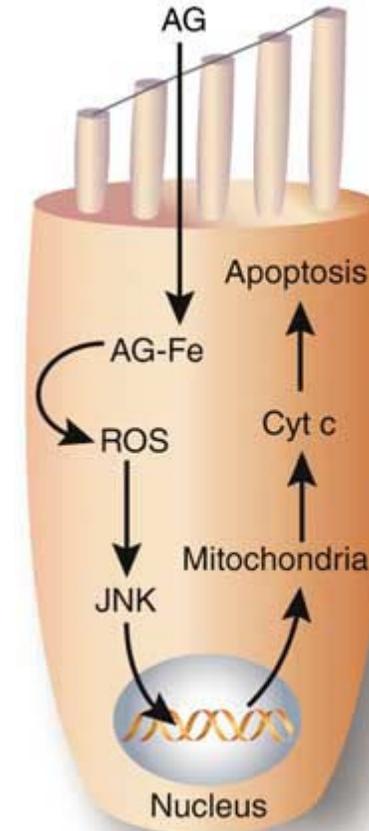
Médicaments ototoxiques

- Près de 600 ont été identifiés!
- Les plus utilisés sont:
 - Les antibiotiques aminoglycosides
 - Les anticancéreux à base de platine
- Hydrophiles
- Traversent la barrière hémato-labyrinthique
- **Dilemme: Protection audition/équilibre vs. efficacité thérapeutique**



Les aminoglycosides

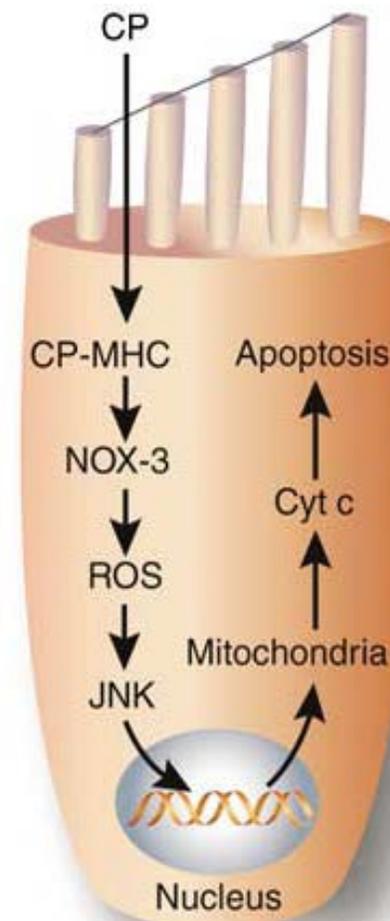
- Les trois plus prescrits:
 - Neomycine
 - Tobramycine
 - Gentamicine
- Infections bactéries Gram négatives; mucoviscidose
- Incidence pertes auditives: 20%
- Signature: perte de sensibilité dans les hautes fréquences (8-12kHz)
- Mécanismes: formation de complexes avec le Fe >> stress oxydant
- Effets *cochléotoxique* + *vestibulotoxique*
- **Potentialisation des effets du bruit (animal)**



Rybak, 2007

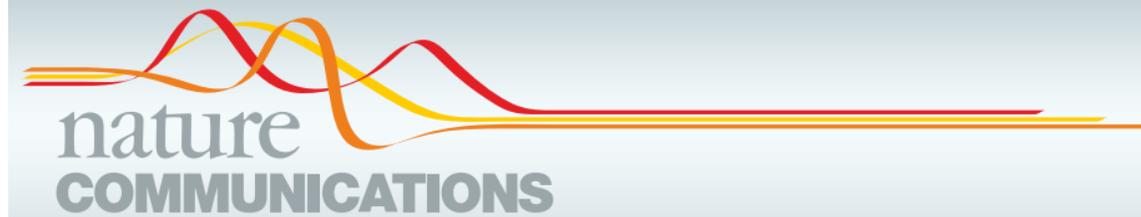
Les anticancéreux

- Les plus prescrits:
 - Cisplatine
 - Carboplatine
 - Oxaliplatine...
- Effets secondaires: néphrotoxicité, neurotoxicité, ototoxicité
- Incidence pertes auditives: 20% (70-80% chez les enfants)
- Signature: perte de sensibilité dans les hautes fréquences (8-12kHz)
- Mécanismes: stress oxydatif, dommages à l'ADN, apoptose
- Effets *cochléotoxique* et *vestibulotoxique*
- **Potentialisation des effets du bruit (animal)**



Rybak, 2007

Les anticancéreux



ARTICLE

DOI: [10.1038/s41467-017-01837-1](https://doi.org/10.1038/s41467-017-01837-1)

OPEN

Cisplatin is retained in the cochlea indefinitely following chemotherapy

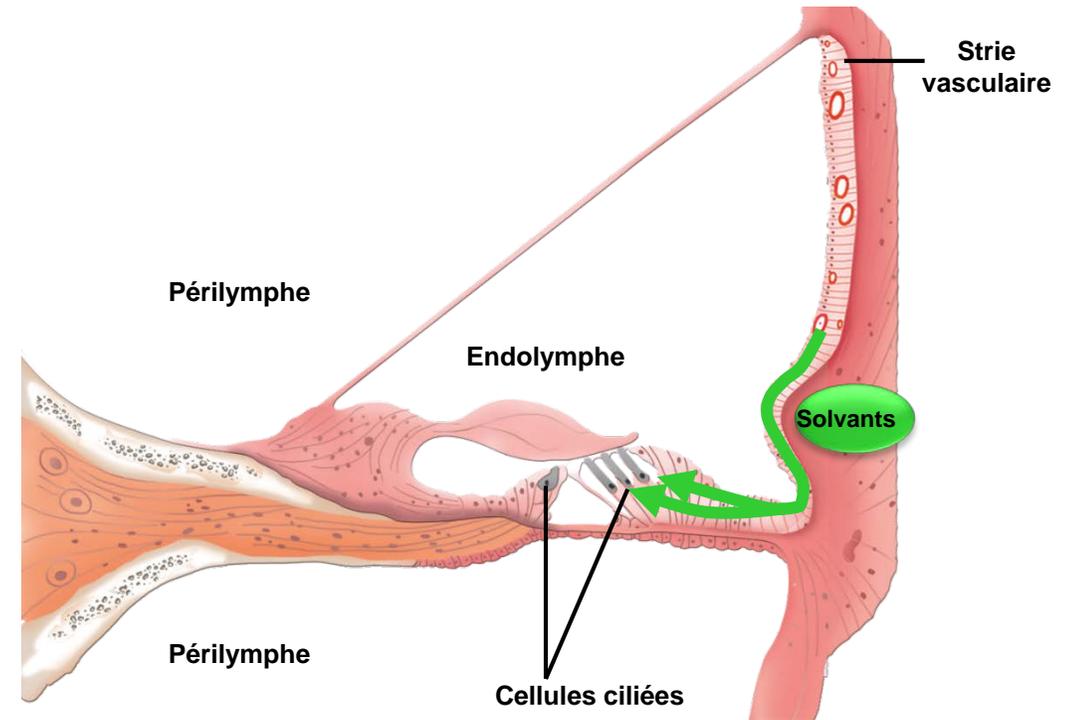
Andrew M. Breglio ^{1,2,3}, Aaron E. Rusheen ^{1,7}, Eric D. Shide⁴, Katharine A. Fernandez ¹, Katie K. Spielbauer¹, Katherine M. McLachlin⁵, Matthew D. Hall ⁶, Lauren Amable ⁴ & Lisa L. Cunningham ¹

Polluants industriels: métaux

- Plomb, mercure et arsenic: **ototoxicité avérée**
- Cadmium, manganèse, dioxyde de germanium, cobalt et triméthylétain: **ototoxiques possibles**
- Etudes sur l'animal: Atteinte neurologique périphérique de l'oreille interne (fibres du nerf auditif, neurones du ganglion spiral) et des effets sur les cellules ciliées sensorielles.
- Mécanisme: genèse de radicaux libres + stress oxydant!
- Article de revue à venir (Référence Santé au Travail, Mars 2021)

Polluants industriels: Solvants

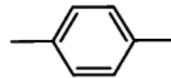
- Inhalation + contact cutané
- Lipophiles: accumulation dans les tissus gras
- Empoisonnement des cellules ciliées externes



Polluants industriels: Solvants

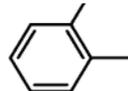
- Tous les solvants aromatiques ne sont pas cochléotoxiques
 - Cochléotoxiques (rat): toluene, styrene, ethylbenzene, *paraxylene*, allylbenzene, and n-propylbenzene...
 - Non cochléotoxiques (rat): *Metaxylene*, *orthoxylylene*, n-butylbenzène, methylstyrène...
- Relation structure / toxicité mystérieuse!!!

p-xylene



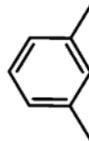
OTOTOXIQUE

o-xylene

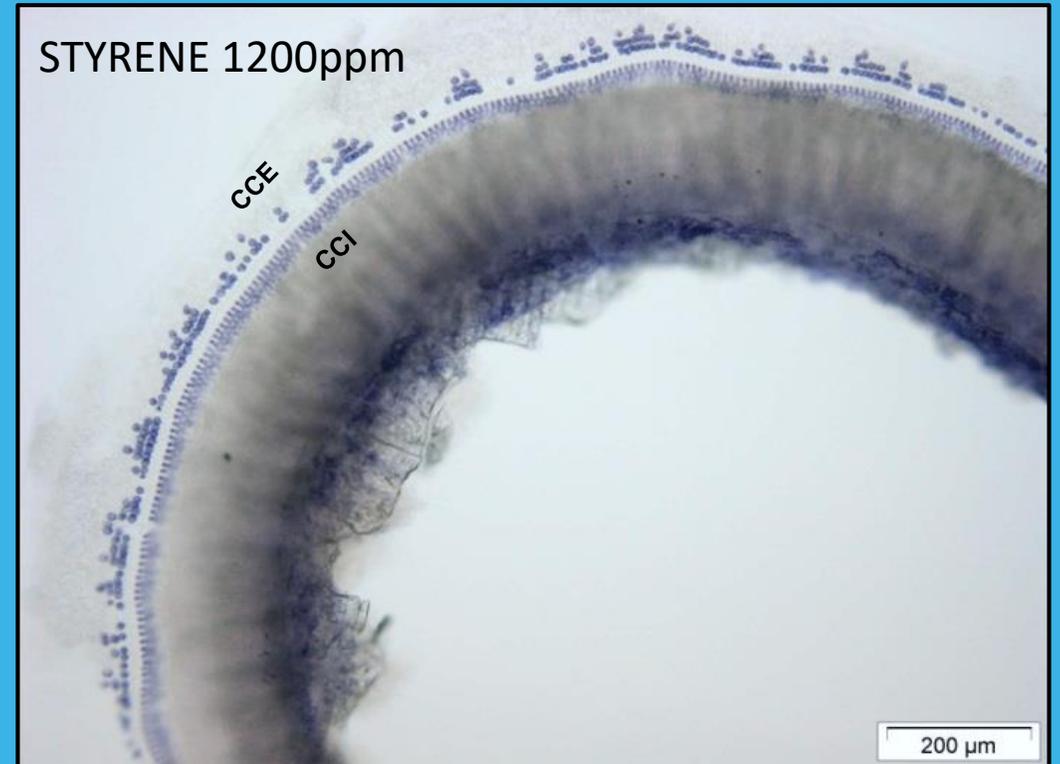
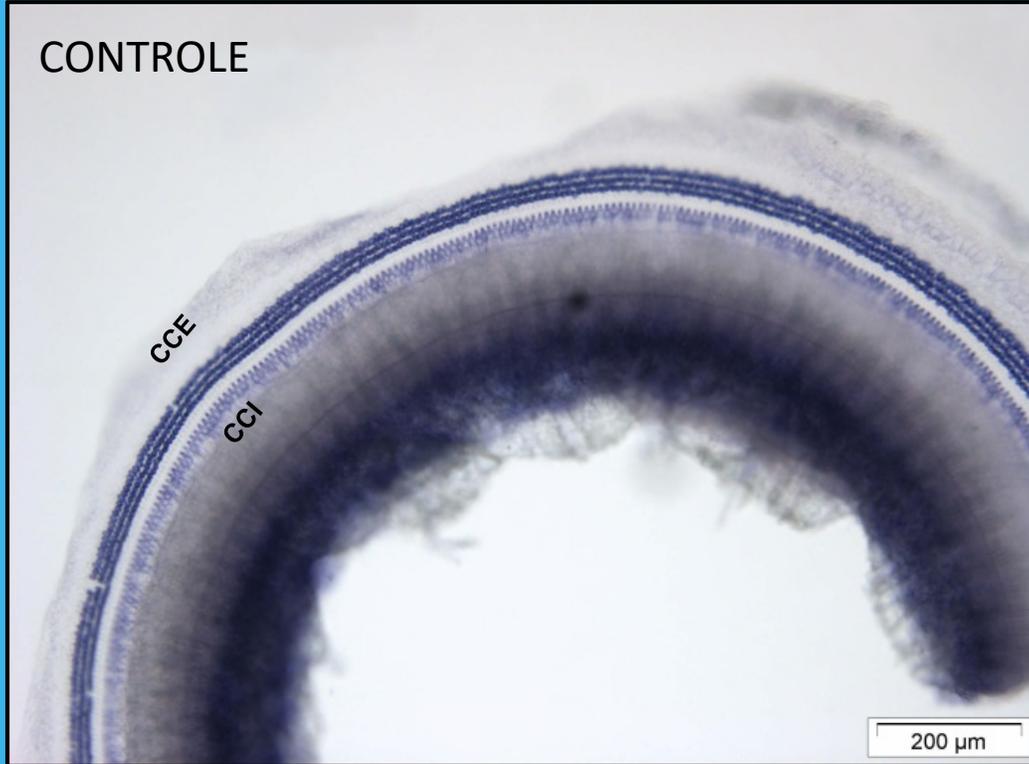


NON OTOTOXIQUE

m-xylene



NON OTOTOXIQUE

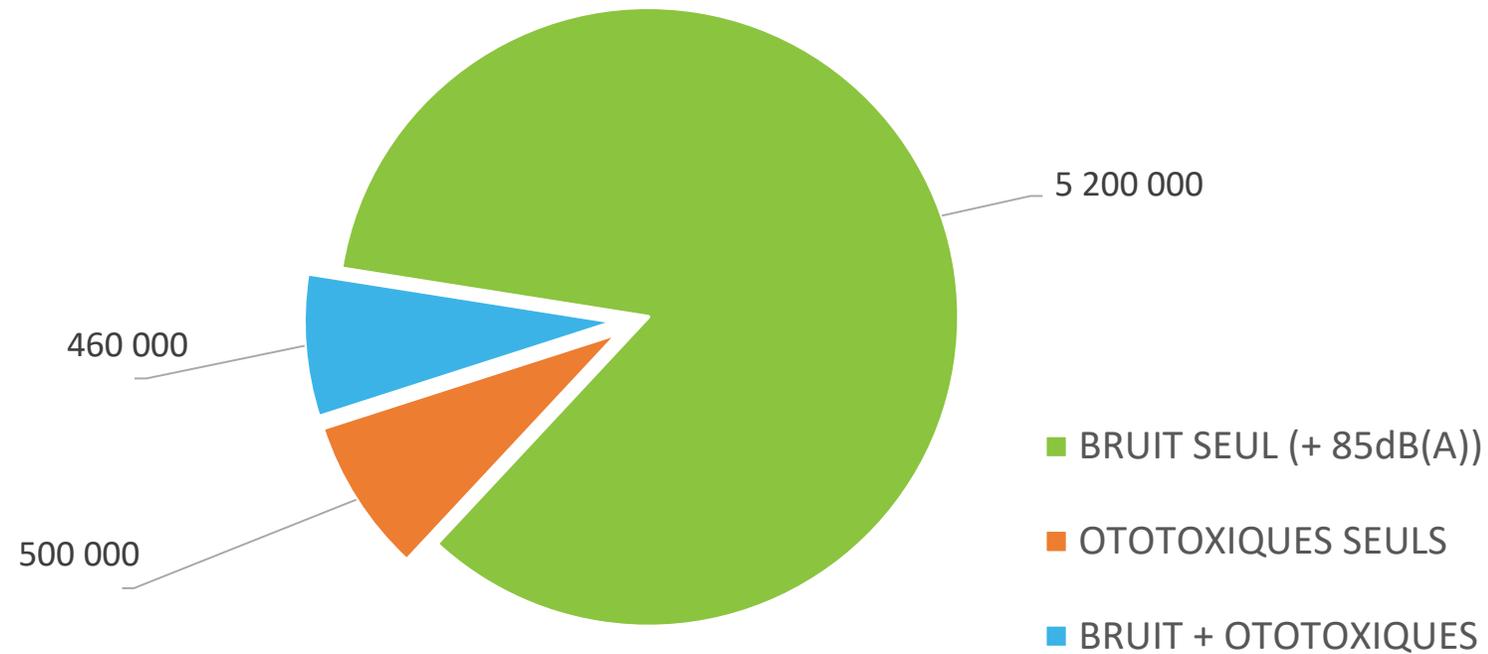


Photos Aurélie Thomas, INRS.

3 - Interactions

Exposition aux agents ototoxiques et au bruit – une situation courante

Nombre de salariés



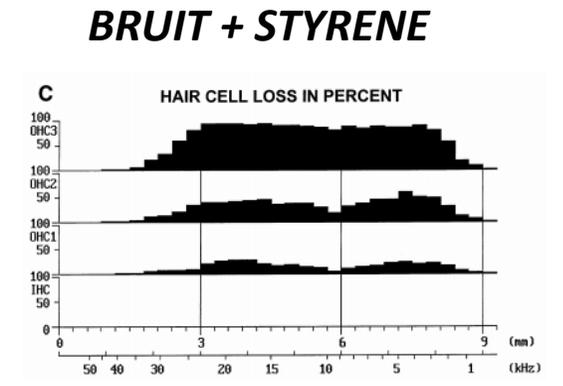
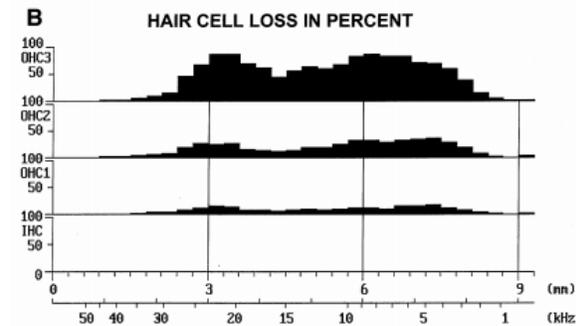
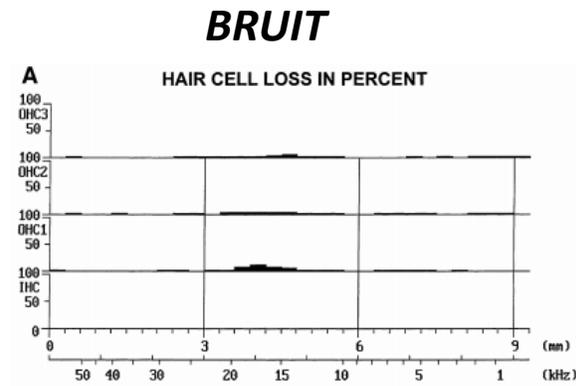
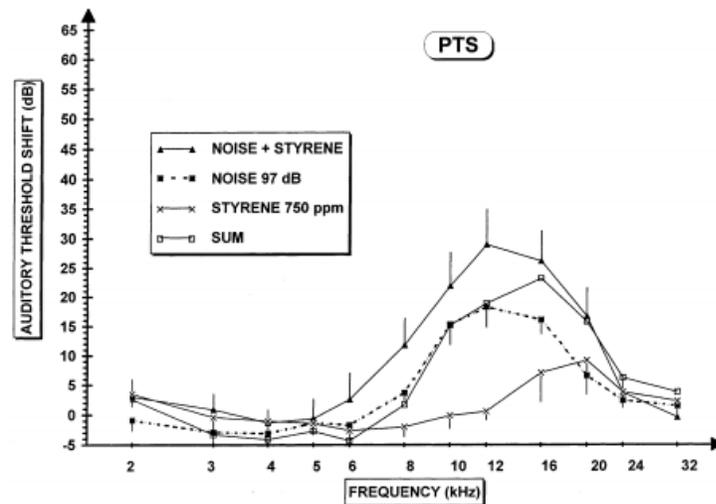
Source: SUMER 2003, 2010, 2017

Mise en évidence de l'effet des polyexpositions

- Finalement assez peu d'études!
- Complexe à mettre en œuvre chez l'animal:
 - Nombreux groupes expérimentaux
 - Choix de la dose optimale pour chaque nuisance
 - Marqueurs d'effets fonctionnels et histologiques
- Un casse tête chez l'Homme:
 - Facteurs confondants: âge, sexe, style de vie, loisirs...
 - Histoire professionnelle des sujets

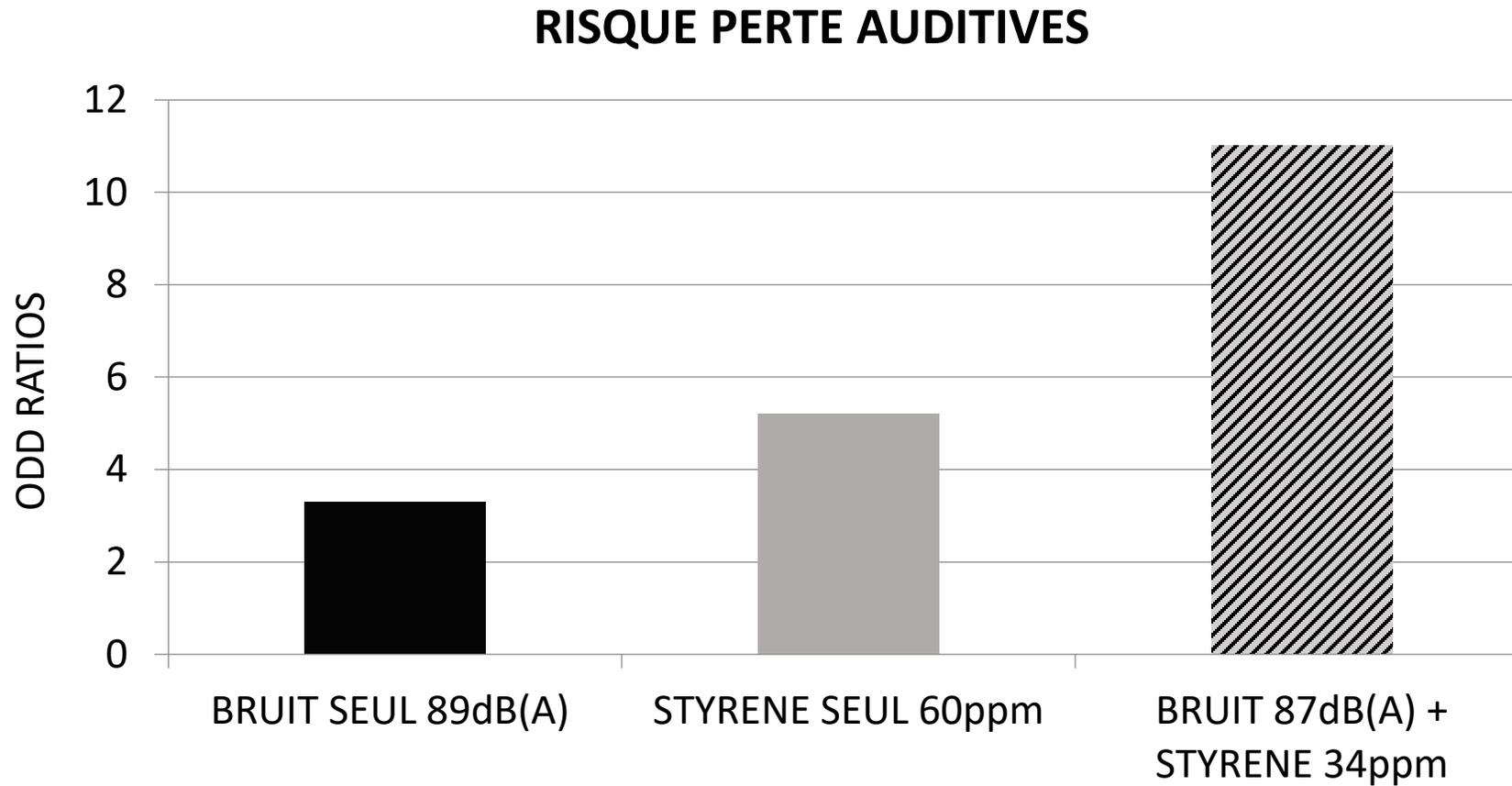
Interactions bruit + solvants

- Données expérimentales (rat): 3 groupes expérimentaux: exposition 4 semaines, 5 jours / semaine, 6h / jour.
 - > Bruit seul: 97dB
 - > Styrène seul: 750ppm
 - > Bruit 97dB + styrène 750ppm
- Mesures seuils auditifs
- Pertes des cellules ciliées



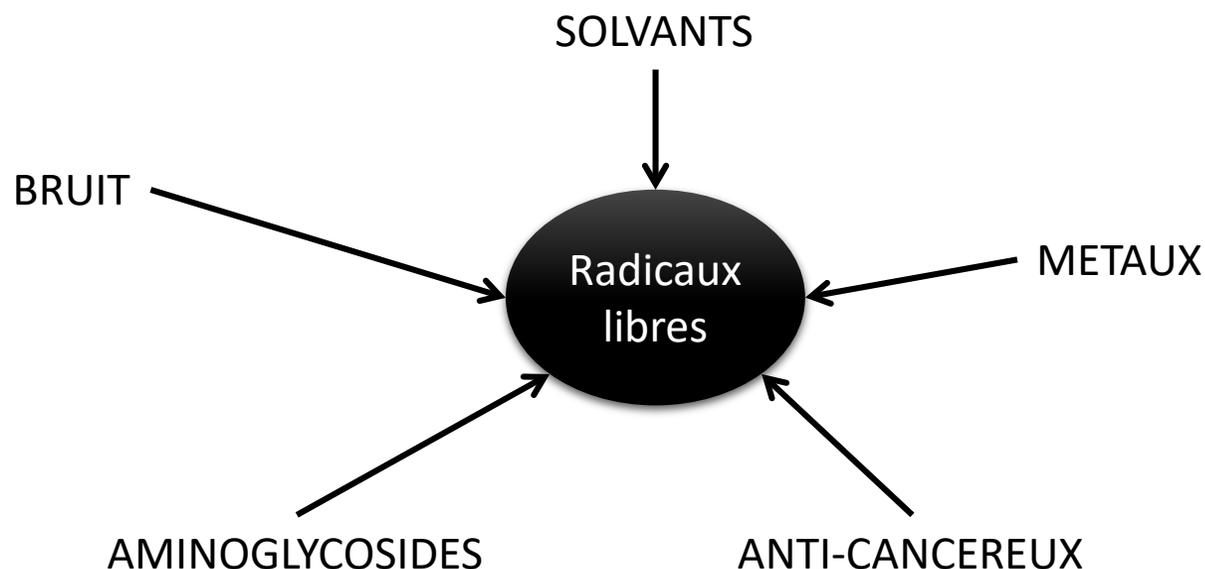
Interactions bruit + solvants

- Données épidémiologiques: *Sliwinska-Kowalska et al. (2003)*



Expositions à des produits chimiques: le rôle du stress oxydant

- La cochlée est un organe métaboliquement très actif
- Bruit = production de radicaux libres
- Très bonnes défenses anti-oxydantes (glutathion, superoxide dismutase...)
- Bruit + produit chimique « pro-oxydant » = défenses dépassées!



Persistence des médicaments dans l'oreille: plusieurs mois ou plus!!!!

Prévention

Exposition professionnelle	Démarche prévention	Attention!
BRUIT	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluation du risque - Plan d'action (Réduction à la source, action sur la propagation, PICB) - Suivi audiométrique 	<ul style="list-style-type: none"> - Bruits impulsionnels = risque accru! - Grossesse (3^{ème} trimestre): éviter toute exposition pour préserver l'audition du bébé
METAUX / SOLVANTS	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluation risque chimique - Plan d'action (suppression, substitution, protections collectives et individuelles) - Suivi audiométrique 	<ul style="list-style-type: none"> - Si charge physique importante: privilégier un suivi biométriologique (IBE)
BRUIT + METAUX / SOLVANTS	<ul style="list-style-type: none"> - Démarche bruit + démarche chimie 	<ul style="list-style-type: none"> - Port des EPI « chimie » et « bruit »
MEDICAMENT OTOTOXIQUE + BRUIT	<ul style="list-style-type: none"> - Recommander le port rigoureux des PICB - Suivi audiométrique 	<ul style="list-style-type: none"> - Vigilance sur le long terme
MULTIPLES PRODUITS CHIMIQUES	<ul style="list-style-type: none"> - Démarche chimie - MiXie France ou MiXie Québec 	<ul style="list-style-type: none"> - Interactions métaboliques - Effets synergiques - Charge physique

Bonnes nouvelles: évolutions réglementaires

- ACGIH (USA): Nouvelle notation « OTO »

- > The OTO notation is reserved for chemicals that have been shown, through evidence from animals or humans, to **adversely affect anatomical structure or auditory function**, manifested as a permanent audiometric threshold shift and/or difficulties in processing sounds. Some substances appear to **act synergistically with noise**, whereas others may **potentiate noise effects**.

- Styène = OTO en 2020
 - Toluène = OTO en 2021



Notre métier, rendre le vôtre plus sûr

Merci de votre attention



www.inrs.fr

YouTube

