

Ototoxicité de substances industrielles seules ou en présence de bruit**

Acrylonitrile

A. Vyskocil^{1*}, T. Leroux³, G. Truchon², F. Lemay¹, F. Gagnon¹, M. Gendron³, S. Botez¹, N. El Majidi¹, A. Boudjerida¹, S. Lim¹, C. Émond¹, C. Viau¹

Introduction

Il y a de plus en plus de preuves épidémiologiques que l'exposition à certains solvants, métaux, agents asphyxiants et autres substances est associée chez l'homme à un risque de perte auditive. Par contre, l'interaction des substances chimiques et du bruit est peu étudiée. Ce projet a été entrepris pour développer une base de données toxicologiques, à partir de la littérature primaire, qui permette l'identification des substances ototoxiques et des substances interagissant avec le bruit dans l'environnement de travail. Les données toxicologiques critiques ont été compilées pour les substances chimiques incluses dans le Règlement sur la santé et la sécurité du travail du Québec.

Méthodes

Les données n'ont été évaluées que pour des concentrations d'exposition réalistes correspondant au maximum à la valeur limite d'exposition de courte durée ou à la valeur plafond ou à 5 fois la valeur limite d'exposition moyenne pondérée sur 8 heures (VEMP) chez l'humain ou jusqu'à 100 fois la VEMP ou la valeur plafond pour des études effectuées chez l'animal.

On a tenu compte des paramètres suivants : le nombre d'études et pour chaque étude, l'espèce étudiée, le nombre de sujets ou d'animaux, la voie d'exposition, les caractéristiques des groupes témoins, les niveaux d'exposition, les tests audiométriques et statistiques utilisés, la relation dose-effet et lorsque disponibles, les mécanismes d'action.

Les informations obtenues à partir des études chez l'animal et chez l'humain ont été examinées en utilisant une approche systématique basée sur la valeur probante. D'abord, pour chaque substance, la valeur probante des études chez les humains et chez les animaux concernant l'ototoxicité ou l'interaction avec le bruit a été déterminée en utilisant un des qualificatifs suivants: «solide», «moyenne», «faible», «aucune» et «aucune étude trouvée». Notons qu'une valeur probante «aucune» ne doit pas être considérée comme la preuve qu'une substance n'est pas ototoxique ou qu'elle n'interagit pas avec le bruit.

Le tableau 1 indique comment, pour chaque substance, ces informations ont été combinées pour en arriver à une évaluation globale du potentiel d'ototoxicité et d'interaction avec le bruit. Les données humaines ont généralement reçu un plus grand poids que les données animales dans l'évaluation globale. Par exemple, une valeur probante « solide » des expériences faites avec des animaux combinée à une absence de preuves des études humaines donne une valeur probante globale « moyenne ».

Pour ce qui est de la conclusion finale concernant l'ototoxicité des substances ou leur interaction avec le bruit, aux substances dont la valeur probante globale est «solide», on attribue le qualificatif «ototoxique» ou «interaction démontrée». Celles dont la valeur probante globale est «moyenne» sont qualifiées de «possiblement ototoxiques» ou de «interaction possible». Lorsque la valeur probante globale est «faible», nous avons statué «non concluant». Finalement, pour les substances dont la valeur probante était «aucune», nous avons assigné la mention «aucune preuve» de l'ototoxicité ou selon le cas, d'une interaction avec le bruit.

* Auteur correspondant : adolf.vyskocil@umontreal.ca

** La réalisation de ce document s'est faite dans le cadre d'une étude subventionnée par l' IRSST (projets 99-542 et 99-745)

¹ Institut de recherche en santé publique de l'Université de Montréal. Département de santé environnementale et de santé au travail, Université de Montréal.

² Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST), Montréal

³ École d'orthophonie et d'audiologie, Université de Montréal

Tableau 1. Estimation de l'ototoxicité de substances industrielles et de leur interaction avec le bruit basée sur la valeur probante des études

Valeur probante des études			Conclusion sur l'ototoxicité	Conclusion sur l'interaction avec le bruit
Études chez l'humain	Études chez l'animal	Globale		
S	S	S	O	I
S	M	S	O	I
S	F	S	O	I
S	A	S	O	I
S	X	S	O	I
M	S	S	O	I
M	M	M	PO	IP
M	F	M	PO	IP
M	A	M	PO	IP
M	X	M	PO	IP
F	S	M	PO	IP
F	M	F	NC	NC
F	F	F	NC	NC
F	A	F	NC	NC
F	X	F	NC	NC
A	S	M	PO	IP
A	M	F	NC	NC
A	F	F	NC	NC
A	A	A	AP	AP
A	X	A	AP	AP
X	S	M	PO	IP
X	M	F	NC	NC
X	F	F	NC	NC
X	A	A	AP	AP
X	X	X	X	X

Indication de l'ototoxicité ou de l'interaction avec le bruit:

S = solide, M = moyenne, F = faible, A = aucune, X = aucune étude trouvée

Conclusion sur l'ototoxicité:

O=substance ototoxique, PO=substance possiblement ototoxique, NC=non concluant, AP=aucune preuve, X=aucune documentation

Conclusion sur l'interaction avec le bruit

I=interaction démontrée, IP=interaction possible, NC=non concluant, AP=aucune preuve, X=aucune documentation

Abréviations

VEMP : Valeur [limite] d'exposition moyenne pondérée sur 8 h au Québec

D-VEMP : Dose inhalée, calculée pour une ventilation pulmonaire de 10 m³/d et un poids corporel de 70 kg

PLAFOND : Valeur [limite] plafond au Québec

D-PLAFOND : Dose inhalée, calculée pour une ventilation pulmonaire de 10 m³/d et un poids corporel de 70 kg

VECD : Valeur [limite] d'exposition de courte durée au Québec

C/D rapportée : Concentration ou dose rapportée

CSU/DSU : Concentration rapportée exprimée en mg/m³ or dose rapportée exprimée en mg/kg/d

Ratio : Pour la concentration : CSU/VEMP ou CSU/PLAFOND et pour la dose, DSU/D-VEMP ou DSU/D-PLAFOND

MMA : Méthode de mesurage dans l'air

BM : Résultats de la mesure d'un biomarqueur

MMB : Méthode de mesurage du bruit

NB : Niveaux de bruits

SPL : Niveau de pression sonore (Sound Pressure Level)

Acrylonitrile

Valeurs d'exposition admissibles du Québec: VEMP: 4,3 mg/m³ (2 ppm)

Conclusion concernant l'ototoxicité non concluant	Valeur probante Études humaines: aucune étude trouvée Études animales: faible Globale: faible
Conclusion concernant l'interaction avec le bruit non concluant	Valeur probante Études humaines: aucune étude trouvée Études animales: moyenne Globale: faible

Ototoxicité - ANALYSE DES ÉTUDES HUMAINES

Aucune étude n'a été identifiée.

Ototoxicité - ANALYSE DES ÉTUDES ANIMALES

Quatre études du même laboratoire ont été identifiées. Dans ces études l'acrylonitrile a été administré aux rats par voie sous-cutanée à une dose élevée de 50 mg/kg/d durant 1 à 5 jours. Une élévation temporaire du seuil auditif a été observée après administration unique d'acrylonitrile. Cependant, aucune perte auditive ni aucune perte de cellules ciliées n'a pu être observée 4 semaines après des expositions répétées pouvant s'étaler sur 5 jours.

Interaction avec le bruit - ANALYSE DES ÉTUDES HUMAINES

Aucune étude n'a été identifiée.

Interaction avec le bruit - ANALYSE DES ÉTUDES ANIMALES

Quatre études du même laboratoire ont été identifiées. Dans ces études, une dose élevée de 50 mg/kg/d pour une période de 1 à 5 jours d'acrylonitrile a été administrée par voie sous-cutanée à des rats. L'acrylonitrile renforce la perte auditive permanente due au bruit en particulier dans les hautes fréquences et quand l'acrylonitrile et le bruit ont été administrés à des occasions répétées. Les cellules ciliaires externes sont la cible principale de la toxicité.

Discussion

Aucune étude n'a été réalisée chez l'homme. L'acrylonitrile a potentialisé des pertes auditives permanentes induites par le bruit chez le rat. Cependant, la voie et la dose de l'exposition de l'acrylonitrile étaient différentes de celles éprouvées par les travailleurs. Des études chroniques animales et humaines sont nécessaires pour arriver à une conclusion définitive. En l'absence d'études supplémentaires, nous ne pouvons conclure ni à l'ototoxicité de l'acrylonitrile ni à une interaction avec le bruit.

Acrylonitrile**Acrylonitrile**• VEMP : 2 ppm | 4,3 mg/m³

D-VEMP : 0,61 mg/kg/d

Population

Espèce : Rat Long Evans

: 5

Sexe : Males

Âge : 2 - 3 mois

Exposition

Voie : Souscutané

Durée : Dose unique

C/D rapportée : 50 mg/kg

CSU/DSU :

Ratio : 82

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques :

Tests**Type de test**

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

Électrocochléographie (Potentiel d'action composite : PAC)

Sons purs à 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 30, 35 et 40 kHz (PAC)

• Seuils auditifs élevés qui ont atteint leur maximum 10 à 20 minutes après l'injection et sont retournés à des valeurs normales 75 à 100 minutes après l'injection. Cette pertetemporaire de la sensibilité est de 10 à 20 dB dans les fréquences de 8 à 40 kHz

• Test effectué avant l'exposition et puis aux intervalles de 5 minutes au cours des 100 minutes suivantes

Mécanisme d'action**Conclusion des auteurs**

Effet ototoxique aiguë à des concentrations élevées

Notre conclusion

Effet ototoxique aiguë à des concentrations élevées de 50 mg/kg/d par voie sous-cutanée

Acrylonitrile**Acrylonitrile**• VEMP : 2 ppm | 4,3 mg/m³

D-VEMP : 0,61 mg/kg/d

Population

Espèce : Rat Long Evans

: 6

Sexe : Males

Âge : 2 - 3 mois

Exposition

Voie : Souscutané

Durée : 2 d

C/D rapportée : 50 mg/kg/d

CSU/DSU :

Ratio : 82

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques : 2 injections de 50 mg/kg pendant deux jours successifs avec un intervalle de 16 heures entre les injections

Tests**Type de test**

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

Électrocochléographie (Potentiel d'action composite : PAC)

Sons purs à 2 - 40 kHz (PAC)

- Acrylonitrile seule n'a pas produit de détérioration permanente du seuil auditif 3 semaines suivant son administration

- Test effectué 3 semaines après la fin de l'exposition

Mécanisme d'action**Conclusion des auteurs**

Aucune perte auditive 3 semaines après l'application de 50 mg/kg/d acrylonitrile pendant 2 jours

Notre conclusion

Aucune perte auditive 3 semaines après l'application de 50 mg/kg/d acrylonitrile pendant 2 jours

Acrylonitrile**Acrylonitrile**• VEMP : 2 ppm | 4,3 mg/m³

D-VEMP : 0,61 mg/kg/d

Population

Espèce : Rat Long Evans

: 6

Sexe : Males

Âge : 2 - 3 mois

Exposition

Voie : Souscutané

Durée : Acrylonitrile : 1 dose ou 2 doses sur 2 jours successifs; Bruit : 8 h

C/D rapportée : 50 mg/kg/d

CSU/DSU :

Ratio : 82

MMA :

BM :

MMB :

NB : 108 dB ; Bruit de bande d'octave centrée à 13.6 kHz

Remarques : Bruit a suivi immédiatement l'administration de l'acrylonitrile (1 dose) ou seulement la deuxième administration de l'acrylonitrile (2 doses)

Tests**Type de test**

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

Électrocochléographie (Potentiel d'action composite : PAC)

Sons purs à 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 30, 35 et 40 kHz (PAC)

- Acrylonitrile + bruit augmente la détérioration des seuils auditifs (27 dB de 12-40 kHz) relativement aux rats exposés au bruit seulement (<20 dB).
- Acrylonitrile seule n'a pas produit de détérioration permanente des seuils auditifs 3 semaines suivant son administration

- Test effectué 3 semaines après la fin de l'exposition à l'acrylonitrile

Mécanisme d'action**Conclusion des auteurs**

Acrylonitrile potentialise des dommages à l'audition dus au bruit, surtout en hautes fréquences

Notre conclusion

Acrylonitrile potentialise les dommages causés à l'audition par le bruit. Néanmoins, la voie, la dose et la fréquence d'exposition à l'acrylonitrile étaient différentes de celles retrouvées chez les travailleurs

Acrylonitrile**Acrylonitrile**• VEMP : 2 ppm | 4,3 mg/m³

D-VEMP : 0,61 mg/kg/d

Population

Espèce : Rat Long Evans

: 6

Sexe : Males

Âge : 3 - 4 mois

Exposition

Voie : Souscutané

Durée : 1 ou 5 d

C/D rapportée : 50 mg/kg/d

CSU/DSU :

Ratio : 82

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques :

Tests**Type de test**

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

Électrocochléographie (Potentiel d'action composite : PAC)

Bouffées tonales à 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 30, 35 et 40 kHz (PAC)

• Aucune détérioration permanente du seuil

• Test effectué 4 semaines après la fin de l'exposition

Mécanisme d'action**Conclusion des auteurs**

Aucune détérioration permanente de l'audition 4 semaines après l'application

Notre conclusion

Aucune perte auditive 4 semaines après l'application de 50 mg/kg/d acrylonitrile pendant 5 jours

Acrylonitrile**Acrylonitrile**• VEMP : 2 ppm | 4,3 mg/m³

D-VEMP : 0,61 mg/kg/d

Population

Espèce : Rat Long Evans

: 5 - 8

Sexe : Males

Âge : 3 - 4 mois

Exposition

Voie : Souscutané

Durée : Acrylonitrile : dose ou 1 dose/d pour 5 d : Bruit : 4 h/d; 1 ou 5 d

C/D rapportée : 50 mg/kg/d

CSU/DSU :

Ratio : 82

MMA :

BM :

MMB :

NB : 105 dB ; Bruit bande d'octave centrée à 13.6 kHz

Remarques : L'exposition au bruit a commencé 1 heure après administration d'acrylonitrile

Tests**Type de test**

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

Électrocochléographie (Potentiel d'action composite : PAC)

Bouffées tonales à 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 30, 35 et 40 kHz (PAC)

- Après 1 exposition, l'acrylonitrile + bruit ont augmenté la détérioration des seuils auditifs (20 dB au-dessus des valeurs du groupe contrôle à 12-40 kHz) relativement aux rats exposés au bruit seulement (10 dB au-dessus des valeurs du groupe contrôle).
- Acrylonitrile seul n'a pas produit de détérioration permanente des seuils auditifs

- Test effectué 4 semaines après la fin de l'exposition à l'acrylonitrile

Mécanisme d'action**Conclusion des auteurs**

Acrylonitrile augmente la perte auditive due au bruit particulièrement en hautes fréquences lorsque l'exposition à l'acrylonitrile et au bruit était répétée

Notre conclusion

Acrylonitrile potentialise la perte auditive permanente causée par le bruit. Néanmoins, la voie et la dose d'exposition à l'acrylonitrile étaient différentes de celles des travailleurs

Acrylonitrile**Acrylonitrile**• VEMP : 2 ppm | 4,3 mg/m³

D-VEMP : 0,61 mg/kg/d

Population

Espèce : Rat Long Evans

: 11

Sexe : Males

Âge :

Exposition

Voie : Souscutané

Durée : 5 d

C/D rapportée : 50 mg/kg/d

CSU/DSU :

Ratio : 82

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques :

Tests**Type de test**

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

Électrocochléographie (Potentiel d'action composite : PAC)

• Aucune détérioration permanente du seuil

Sons purs à 2 - 40 kHz (PAC)

• Test effectué 4 semaines après la fin de l'exposition à l'acrylonitrile

Émissions otoacoustiques par produits de distorsion (ÉOAPD)

• Aucune perte auditive

à 4 - 32 kHz, par pas de 1 kHz.

L2 = 65 dBSPL

L1 = 55 dBSPL

Ratio f2/f1 = 1.281

• Test effectué avant l'exposition, 1 jour et 4 semaines après la fin de l'exposition

Microscopie optique

• Aucune perte des cellules ciliées

Cochléogramme

• Histologie effectuée 4 semaines après la fin de l'exposition

Mécanisme d'action**Conclusion des auteurs**

Aucune perte auditive ou de cellules ciliées 4 semaines après l'application de 50 mg/kg/d acrylonitrile pendant 5 jours

Notre conclusion

Aucune perte auditive ou de cellules ciliées 4 semaines après l'application de 50 mg/kg/d acrylonitrile pendant 5 jours

Acrylonitrile**Acrylonitrile**• VEMP : 2 ppm | 4,3 mg/m³

D-VEMP : 0,61 mg/kg/d

Population

Espèce : Rat Long Evans

: 6 - 11

Sexe : Males

Âge : 2 - 3 mois

Exposition

Voie : Souscutané

Durée : Acrylonitrile : 1 dose/d pour 5 d ; Bruit : 4 h/d ; 5 d

C/D rapportée : 50 mg/kg/d

CSU/DSU :

Ratio : 82

MMA :

BM :

MMB :

NB : 95 ou 97 dB ; Bruit de bande d'octave centrée sur 8 kHz

Remarques : L'exposition au bruit a commencé 30 minutes après administration d'acrylonitrile

Tests**Type de test**

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

Électrocochléographie (Potentiel d'action composite : PAC)

- Aucune détérioration permanente du seuil après l'exposition au bruit ou à l'acrylonitrile.
- Seulement un déplacement provisoire réversible du seuil auditif chez des animaux exposés au bruit
- Après une exposition combinée, acrylonitrile + bruit induisaient les déplacements permanents du seuil (13 à 16 dB dans la région de 7 à 40 kHz)

Sons purs à 2 - 40 kHz (PAC)

- Test effectué 4 semaines après la fin de l'exposition à l'acrylonitrile

Émissions otoacoustiques par produits de distorsion (ÉOAPD)

- Aucune perte auditive permanente après l'exposition au bruit ou à l'acrylonitrile. Après une exposition combinée à l'acrylonitrile + bruit, les amplitudes ont diminué (jusqu'à 25 dB à 19 kHz)

à 4 - 32 kHz, par pas de 1 kHz.

L2 = 65 dB SPL

L1 = 55 dB SPL

Ratio f2/f1 = 1.281

- Test effectué avant l'exposition, 1 jour et 4 semaines après la fin de l'exposition

Microscopie optique

- Perte très limitée de cellules ciliées externes après l'exposition au bruit ou à l'acrylonitrile.
- Après une exposition combinée, acrylonitrile + bruit induisaient la perte de cellules ciliées externes (jusqu'à 20 % dans le tour basal entre 13 et 47 kHz)

Cochléogramme

- Histologie effectuée 4 semaines après la fin de l'exposition

Mécanisme d'action**Conclusion des auteurs**

L'acrylonitrile potentialise la perte auditive permanente induite par le bruit surtout en hautes fréquences et particulièrement lors d'expositions répétées à l'acrylonitrile et au bruit. Les cellules ciliées externes sont la cible principale de la toxicité.

Notre conclusion

L'acrylonitrile potentialise la perte auditive due au bruit. Néanmoins, la voie et la dose d'exposition à l'acrylonitrile étaient différentes de celles chez les travailleurs

Acrylonitrile**Acrylonitrile**• VEMP : 2 ppm | 4,3 mg/m³

D-VEMP : 0,61 mg/kg/d

Population

Espèce : Rat Long Evans

: C = 7; E1 = 4; E2 = 12

Sexe : Males

Âge : 7-8 semaines

Exposition

Voie : Souscutané

Durée : 5 d; Bruit : 4 h/d; 5 d

C/D rapportée : C et E1 = 0; E2 = 50 mg/kg/d

CSU/DSU :

Ratio : 82

MMA :

BM :

MMB :

NB : C = 0; E1 et E2 = 97 dB SPL ; Bruit de bande d'octave centrée sur 8 kHz ; 4 h/d, 5 d

Remarques :

Tests**Type de test**

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

Émissions otoacoustiques par produits de distorsion (ÉOAPD)

De 2.9 à 56.3 kHz

L1 = L2 = 75 dB SPL

Ratio f2/f1 = 1.25

- Les amplitudes des ÉOAPD étaient fortement réduites entre 7 et 55 kHz chez les animaux exposés à l'ACN + bruit
- Après une période de repos de 4 semaines post-exposition, les animaux qui ont reçu l'exposition combinée ont présenté des changements minimes dans leurs scores de ÉOAPD
- La diminution permanente d'amplitude des ÉOAPD était de 22 dB chez les animaux exposés à l'ACN + bruit

- Le test a été effectué avant exposition, 3 jours après l'exposition et 4 semaines après la dernière exposition

Électrocochléographie (Potentiel d'action composite : PAC)

à 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 30, 35 et 40 kHz

- Les seuils d'audition étaient significativement plus élevés chez les animaux exposés à l'ACN + bruit par rapport aux contrôles

- Test effectué 4 semaines post-exposition

Microscopie optique

- Les cochlées des sujets exposés uniquement au bruit ont présenté des dommages très restreints (moins de 1,5% de pertes de CCE)
- Les cochlées des rats exposés à l'ACN + bruit ont présenté des dommages substantiels dans la moitié du tour basal de l'organe de Corti. La moyenne des pertes de CCE était de 35% dans les 3 rangées de CCE dans la région correspondant aux fréquences supérieures à 12 kHz et de 42% au-dessus de 25 kHz

- Les cochlées ont été disséquées 4 semaines post-exposition

Mécanisme d'action**Conclusion des auteurs**

L'exposition combinée à l'ACN et au bruit à des niveaux aussi faibles que 97 dB SPL pour 4 h peut induire une perte auditive ainsi qu'une perte de CCE. Une potentialisation réelle de la perte d'audition due au bruit peut survenir en présence d'ACN

Notre conclusion

Une potentialisation réelle de la perte d'audition due au bruit peut survenir en présence d'ACN. Néanmoins, la voie et la dose d'exposition à l'acrylonitrile étaient différentes de celles des travailleurs

BIBLIOGRAPHIE

- Fechter 2003** Fechter, L.D., et al. (2003) Acrylonitrile produces transient cochlear function loss and potentiates permanent noise-induced hearing loss. *Toxicol Sci.* 75(1): 117-23.
- Fechter 2004a** Fechter, L.D., et al. (2004) Acrylonitrile potentiates noise-induced hearing loss in rat. *J Assoc Res Otolaryngol.* 5(1): 90-8.
- Pouyatos 2005** Pouyatos, B., et al. (2005) Acrylonitrile potentiates hearing loss and cochlear damage induced by moderate noise exposure in rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 204(1): 46-56.
- Pouyatos 2007** Pouyatos, B., et al. (2007). Oxidative stress pathways in the potentiation of noise-induced hearing loss by acrylonitrile. *Hear Res*, 224(1-2), 61-74.