

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

## Étain , Composés organiques (exprimé en Sn)

A. Vyskocil<sup>1\*</sup>, T. Leroux<sup>3</sup>, G. Truchon<sup>2</sup>, F. Lemay<sup>1</sup>, F. Gagnon<sup>1</sup>, M. Gendron<sup>3</sup>, S. Botez<sup>1</sup>, N. El Majidi<sup>1</sup>, A. Boudjerida<sup>1</sup>, S. Lim<sup>1</sup>, C. Émond<sup>1</sup>, C. Viau<sup>1</sup>

### 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)

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

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

<sup>3</sup> 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 m<sup>3</sup>/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 m<sup>3</sup>/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/m<sup>3</sup> 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)

## Étain , Composés organiques (exprimé en Sn)

Valeurs d'exposition admissibles du Québec: VEMP: 0,1 mg/m<sup>3</sup>. VECD: 0,2 mg/m<sup>3</sup>

Conclusion concernant l'ototoxicité <b>non concluant</b>	Valeur probante Études humaines: <b>aucune étude trouvée</b> Études animales: <b>faible</b> Globale: <b>faible</b>
Conclusion concernant l'interaction avec le bruit <b>aucune documentation</b>	Valeur probante Études humaines: <b>aucune étude trouvée</b> Études animales: <b>aucune étude trouvée</b> Globale: <b>aucune étude trouvée</b>

### Ototoxicité - ANALYSE DES ÉTUDES HUMAINES

Aucune étude n'a été identifiée.

### Ototoxicité - ANALYSE DES ÉTUDES ANIMALES

Quatre études animales ont été identifiées utilisant une dose unique et identique de chlorure de triméthylétain administrée par voie intrapéritonéale. Dans une des études, réalisée chez des rats, aucun effet ototoxique n'a été observé (Young 1986). Dans les trois autres études, menées dans le même laboratoire chez des cochons d'Inde, un effet ototoxique permanent affectant les hautes fréquences a été rapporté (Clerici 1991, Fechter 1990, Fechter 1992).

### Interaction avec le bruit - ANALYSE DES ÉTUDES HUMAINES

Aucune étude n'a été identifiée.

### Interaction avec le bruit - ANALYSE DES ÉTUDES ANIMALES

Aucune étude n'a été identifiée.

### Discussion

Aucune étude humaine n'a été identifiée. Dans 3 études réalisées chez des cochons d'Inde, un effet ototoxique a été attribué à une exposition unique au chlorure de triméthylétain. En l'absence d'autres études, nous ne pouvons conclure quant à l'ototoxicité des composés organiques de l'étain. Aucune étude portant sur l'interaction ototoxique entre les composés organiques de l'étain et le bruit n'a été identifiée chez les humains ou chez les animaux.

**Chlorure de triméthylétain****Étain , Composés organiques (exprimé en Sn)**• VEMP : 0,1 mg/m<sup>3</sup> D-VEMP : 0,0143 mg/kg/d**Population**

Espèce : Cochon d'Inde

# : 5

Sexe : Males

Âge :

**Exposition**

Voie : Intrapéritonéal

Durée : Dose unique

C/D rapportée : 2 mg/kg

CSU/DSU : 1.18 mg Sn/kg

Ratio : 83

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques :

**Tests****Type de test**

• Effets rapportés

## Précisions sur le test

• Remarques

**Électrocochléographie (Potentiel d'action composite : PAC)**à 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 30, 35 et 40 kHz  
Sons purs pour PMC, bouffées tonales pour PAC

- Augmentation marquée des seuils électrophysiologiques à travers la gamme de fréquence examinée (jusqu'à 36 dB à 24 kHz). Aucun effet sur le potentiel microphonique cochléaire

- Test effectué avant l'injection et 30 et 60 minutes après l'injection

**Mécanisme d'action****Conclusion des auteurs**

Action toxique aiguë sur le système auditif

**Notre conclusion**

Effet ototoxique aigu de la dose unique de 2 mg/kg chez le cochon d'Inde

**Chlorure de triméthylétain****Étain , Composés organiques (exprimé en Sn)**

• VEMP : 0,1 mg/m<sup>3</sup> D-VEMP : 0,0143 mg/kg/d

**Population**

Espèce : Cochon d'Inde

# : 3 - 6

Sexe : Non rapporté

Âge :

**Exposition**

Voie : Intrapéritonéal

Durée : Dose unique

C/D rapportée : 2 mg/kg

CSU/DSU : 1.18 mg Sn/kg

Ratio : 83

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques :

**Tests****Type de test**

• Effets rapportés

## Précisions sur le test

• Remarques

**Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral**

Bouffées tonales à 6, 12 et 24 kHz

- - Détérioration auditive à haute fréquence qui a tendu à s'améliorer pendant les 2 premières semaines après l'exposition.
- Aucun changement à 6 ou 12 kHz

- Test effectué avant l'exposition et puis 3 jours, 7 jours et ensuite chaque semaine pendant la période de 6 semaines

**Microscopie optique et électronique**

- Perte des cellules ciliées externes (50-100 %) dans la région basale de la cochlée et la pathologie vasculaire dans la cochlée

- Histologie effectuée 6 semaines après l'injection

**Mécanisme d'action****Conclusion des auteurs**

Détérioration auditive aux hautes fréquences avec des dommages cochléaires chez les cochons d'Inde. Perte persistante des cellules ciliaires externes

**Notre conclusion**

Effet ototoxique persistant après la dose unique de 2 mg/kg chez le cochon d'Inde

**Chlorure de triméthylétain**

Étain, Composés organiques (exprimé en Sn)

• VEMP : 0,1 mg/m<sup>3</sup> D-VEMP : 0,0143 mg/kg/d**Population**

Espèce : Cochon d'Inde

# : 5

Sexe : Males

Âge :

**Exposition**

Voie : Intrapéritonéal

Durée : Dose unique

C/D rapportée : 2 mg/kg

CSU/DSU : 1.18 mg Sn/kg

Ratio : 83

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques :

**Tests****Type de test**

• Effets rapportés

## Précisions sur le test

• Remarques

**Électrocochléographie (Potentiel d'action composite : PAC)**

- Augmentation marquée des seuils acoustiques à travers la gamme de fréquence examinée.
- Rétablissement observé 24 et 48 heures après l'injection surtout dans les basses et moyennes fréquences.
- Réduction de l'amplitude du potentiel microphonique cochléaire.
- Aucun changement dans le potentiel endocochléaire

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

- Test effectué 6, 24 et 48 heures après l'administration du chlorure de triméthylétain

**Microscopie optique et électronique**

- Endomagement des cellules ciliées externes mais pas des cellules ciliées internes

- Test effectué 24 et 48 heures après l'injection

**Mécanisme d'action**

Cellules ciliaires externes sont des cibles responsables de la perte d'audition

**Conclusion des auteurs**

Action toxique aiguë sur le système auditif

**Notre conclusion**

Effet ototoxique aigu de la dose unique de 2 mg/kg chez le cochon d'Inde

**Chlorure de triméthylétain**

Étain, Composés organiques (exprimé en Sn)

• VEMP : 0,1 mg/m<sup>3</sup> D-VEMP : 0,0143 mg/kg/d**Population**

Espèce : Rat Long Evans

# : 4

Sexe : Males

Âge : 90 jours

**Exposition**

Voie : Intrapéritonéal

Durée : Dose unique

C/D rapportée : 2, 4 et 6 mg/kg

CSU/DSU : 1.19 – 3.56 mg Sn/kg

Ratio : 83 - 249

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques :

**Tests****Type de test**

• Effets rapportés

## Précisions sur le test

• Remarques

**Audiométrie par modification de réflexe**

• Aucun effet

• Test effectué 1 semaine après la fin de l'exposition

**Mécanisme d'action****Conclusion des auteurs**

Aucun effet ototoxique à 2 mg/kg chez le rat après une dose unique

**Notre conclusion**

Aucun effet ototoxique à 2 mg/kg chez le rat après une dose unique



## BIBLIOGRAPHIE

- Clerici 1991** Clerici, W.J., et al. (1991) Acute ototoxicity of trialkyltins in the guinea pig. *Toxicol Appl Pharmacol.* 109(3): 547-56.
- Fechter 1990** Fechter, L.D., et al. (1990) Auditory dysfunction and cochlear vascular injury following trimethyltin exposure in the guinea pig. *Toxicol Appl Pharmacol.* 105(1): 133-43.
- Fechter 1992** Fechter, L.D., et al. (1992) Rapid disruption of cochlear function and structure by trimethyltin in the guinea pig. *Hear Res.* 58(2): 166-74.
- Young 1986** Young, J.S., et al. (1986) Trimethyltin exposure produces an unusual form of toxic auditory damage in rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 82(1): 87-93.