

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

Cyanure d'hydrogène (exprimé en CN)

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 «peut-être 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)

Cyanure d'hydrogène (exprimé en CN)

Valeurs d'exposition admissibles du Québec: Plafond: 11 mg/m³ (10 ppm)

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

Ototoxicité - ANALYSE DES ÉTUDES HUMAINES

Aucune étude n'a été identifiée.

Ototoxicité - ANALYSE DES ÉTUDES ANIMALES

Une étude chez des rats exposés par inhalation a été identifiée. En utilisant l'audiométrie tonale et l'histologie, aucun effet ototoxique n'a été observé après une exposition unique à des concentrations pouvant atteindre 50 ppm pendant 3.5 heures.

Interaction avec le bruit - ANALYSE DES ÉTUDES HUMAINES

Aucune étude n'a été identifiée.

Interaction avec le bruit - ANALYSE DES ÉTUDES ANIMALES

Une étude a rapporté une potentialisation par le cyanure d'hydrogène de la perte auditive induite par le bruit chez des rats après une exposition combinée en utilisant l'électrocochléographie et la microscopie optique.

Discussion

Aucune étude humaine n'a été identifiée. La seule étude animale disponible n'a montré aucun effet ototoxique relié à l'inhalation du cyanure d'hydrogène. La même étude a montré une potentialisation par le cyanure d'hydrogène de la perte auditive induite par le bruit. En l'absence d'études supplémentaires, nous ne pouvons conclure ni à l'ototoxicité du cyanure d'hydrogène ni à une interaction avec le bruit.

Cyanure d'hydrogène**Cyanure d'hydrogène (exprimé en CN)**• Plafond : 10 ppm | 11 mg/m³

D-Plafond : 1,6 mg/kg/d

Population

Espèce : Rat Long Evans

: 3 - 16

Sexe : Males

Âge : 2 - 3 mois

Exposition

Voie : Inhalation

Durée : 3.5 h

C/D rapportée : 10, 30 et 50 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 1 - 5

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques :

Tests**Type de test**

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

Audiométrie tonale

• Aucun effet

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

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

Microscopie optique

• Aucun effet

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

Mécanisme d'action**Conclusion des auteurs**

Aucun effet ototoxique après une exposition de 10 à 50 ppm chez le rat

Notre conclusion

Aucun effet ototoxique après une exposition de 10 à 50 ppm chez le rat

Cyanure d'hydrogène**Cyanure d'hydrogène (exprimé en CN)**• Plafond : 10 ppm | 11 mg/m³

D-Plafond : 1,6 mg/kg/d

Population

Espèce : Rat Long Evans

: 3 - 16

Sexe : Males

Âge : 2 - 3 mois

Exposition

Voie : Inhalation

Durée : 3.5 h

C/D rapportée : 10, 30 et 50 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 1 - 5

MMA :

BM :

MMB :

NB : 100 dB lin pendant 2 heures ; Bruit de bande d'octave centrée à 13.6 kHz

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)

- HCN seul : Aucun effet significatif
- Bruit seul : Augmentation moyenne du seuil auditif de 12 dB, entre 12 et 40 kHz
- Pas d'effet à 2-8 kHz
- HCN + bruit : Augmentation des seuils auditifs, dépendant de la dose du cyanure, qui excède l'augmentation du seuil due au bruit seul. Statistiquement significatif à 30 ppm (augmentation de 24 dB)

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

Microscopie optique

- HCN seul : Aucun effet significatif
- Bruit seul : La perte de 5% des cellules ciliées externes (CCEs) à la base de la cochlée (correspondant à des fréquences plus élevées que 20 kHz), mais pas de pertes de cellules ciliées internes
- HCN (10 et 30 ppm) + bruit : Plus de pertes de CCEs que dans le cas du bruit seul (6 et 9 %, respectivement)

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

Mécanisme d'action**Conclusion des auteurs**

Exposition au cyanure d'hydrogène pendant 3.5 heures augmente la perte auditive due au bruit d'une façon permanente dépendant de la dose

Notre conclusion

LOAEL de 30 ppm pour un effet ototoxique chez le rat exposé pour 3.5 heures. Potentialisation de la perte auditive due au bruit par le cyanure d'hydrogène

BIBLIOGRAPHIE

- Fechter 2002** Fechter, L.D., et al. (2002) Potentiation of noise-induced hearing loss by low concentrations of hydrogen cyanide in rats. *Toxicol Sci.* 66(1): 131-8.