

Bruit et produits chimiques : un mélange détonant

Dr Pierre Campo

■ Notre métier,
■ rendre le vôtre plus sûr

www.inrs.fr

Sommaire

1. Effets du bruit : intensité et durée

Stress mécanique des stéréocils

De la fatigue à la perte auditive / prévention

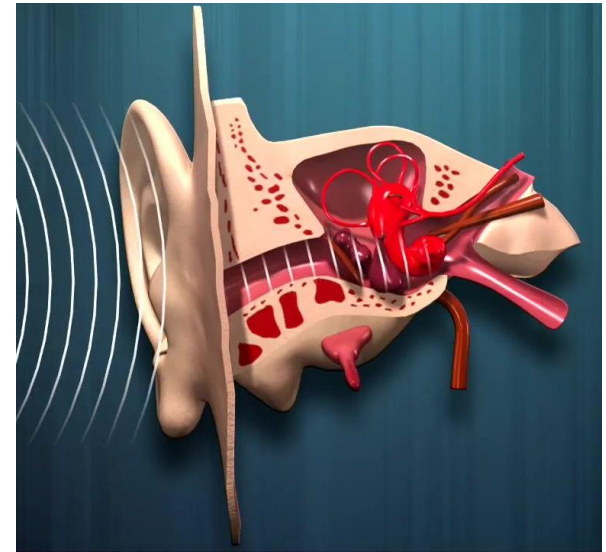
2. Effets des substances chimiques

Ototoxiques **extra professionnels** :

Aminosides, antitumoraux, diurétiques...

Ototoxiques **professionnels** : Solvant aromatiques...

3. Synergie des expositions « bruit + substances chimiques »

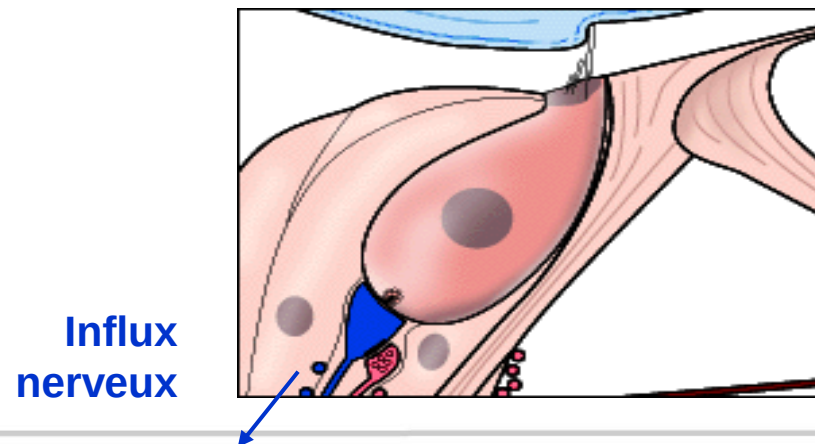
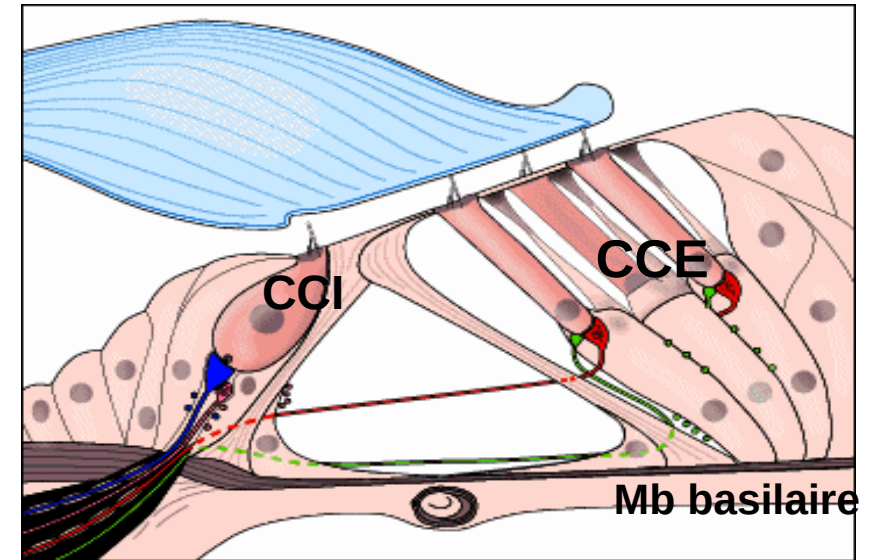
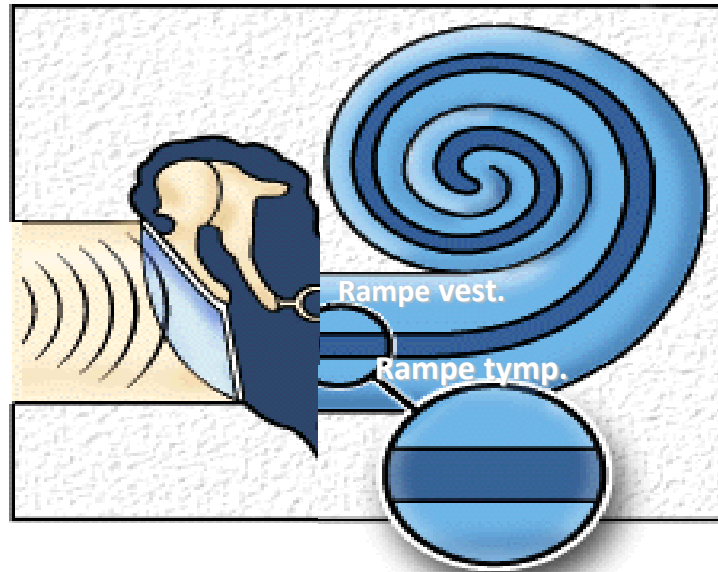




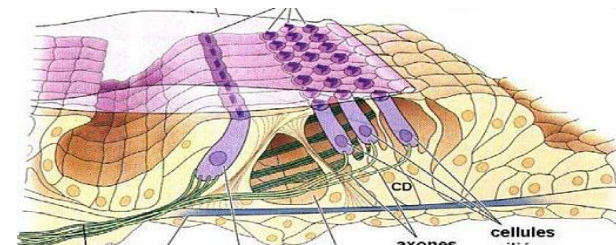
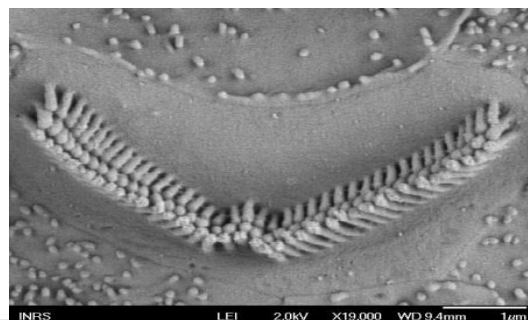
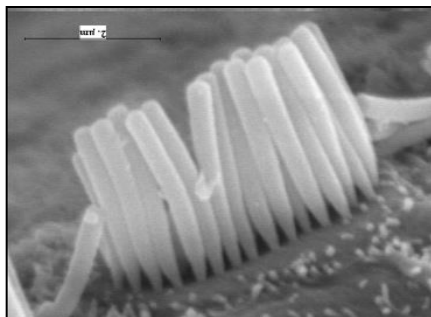
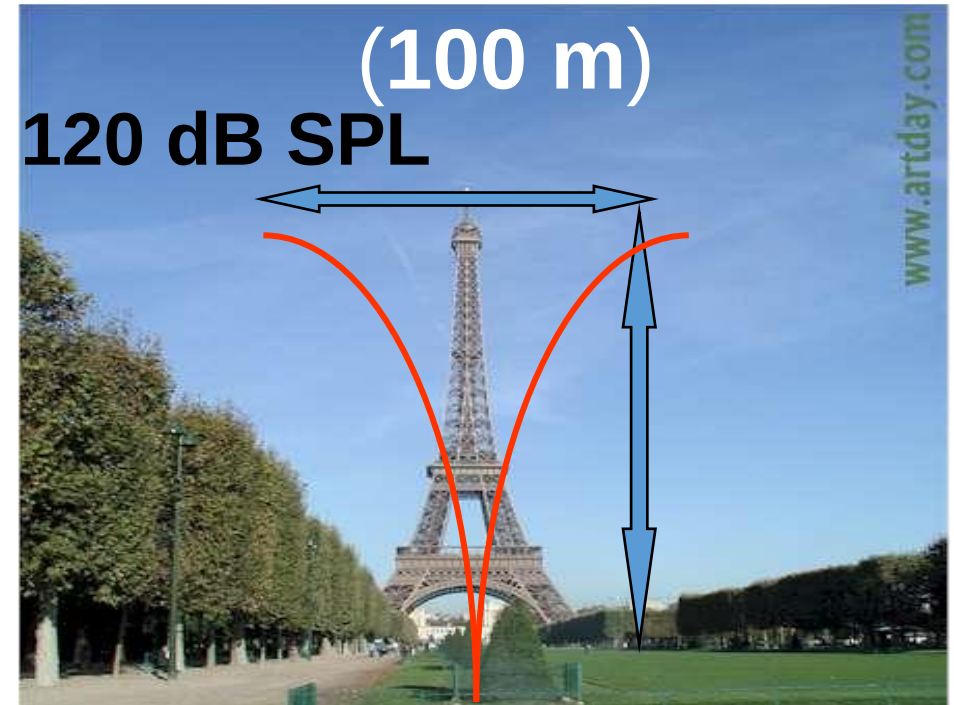
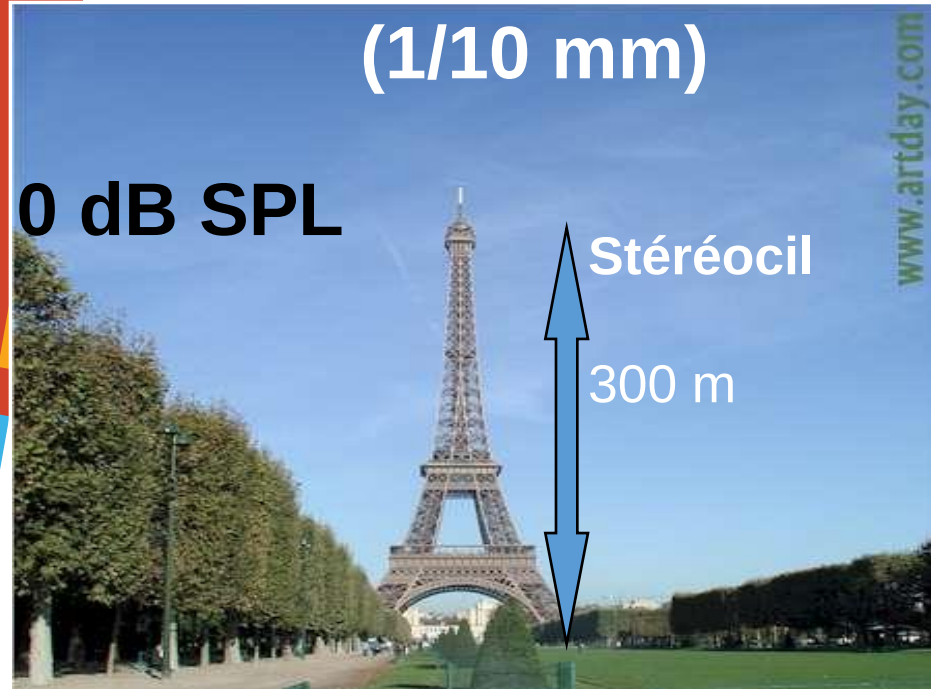
stress mécaniques
du bruit (intensité)

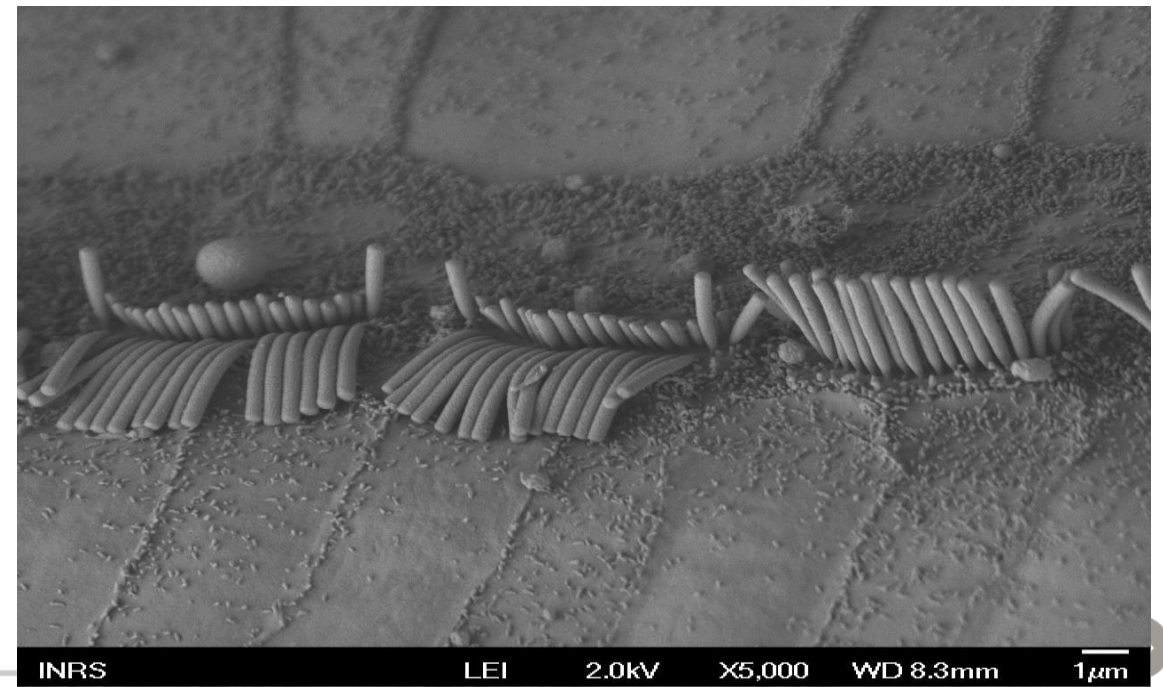
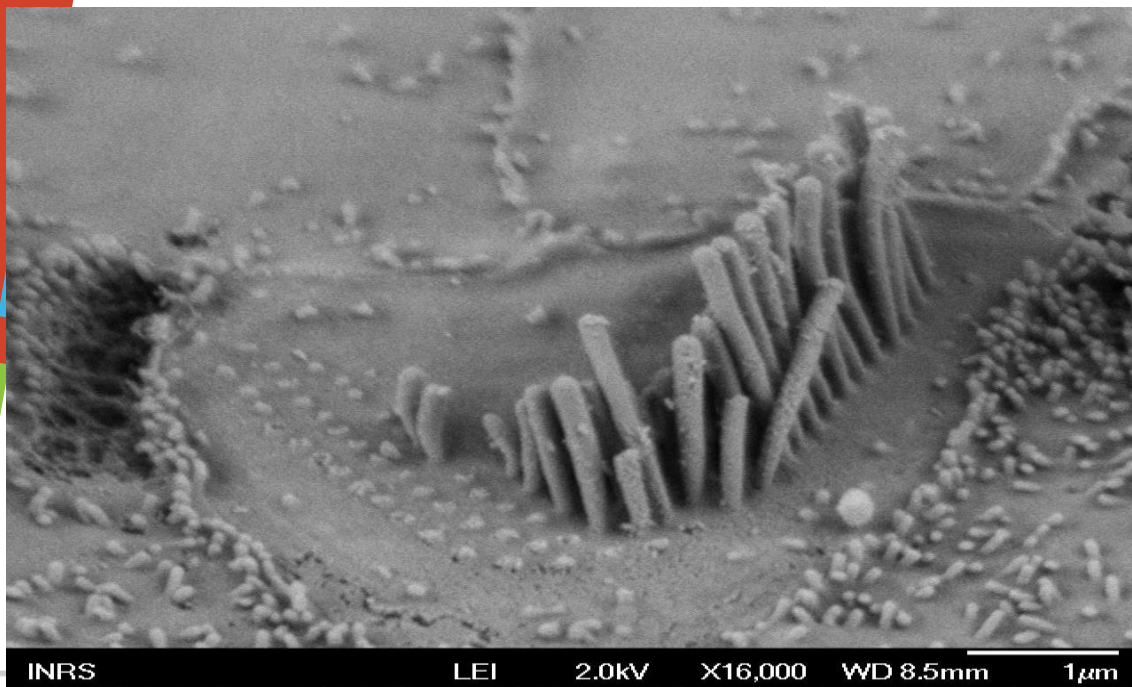
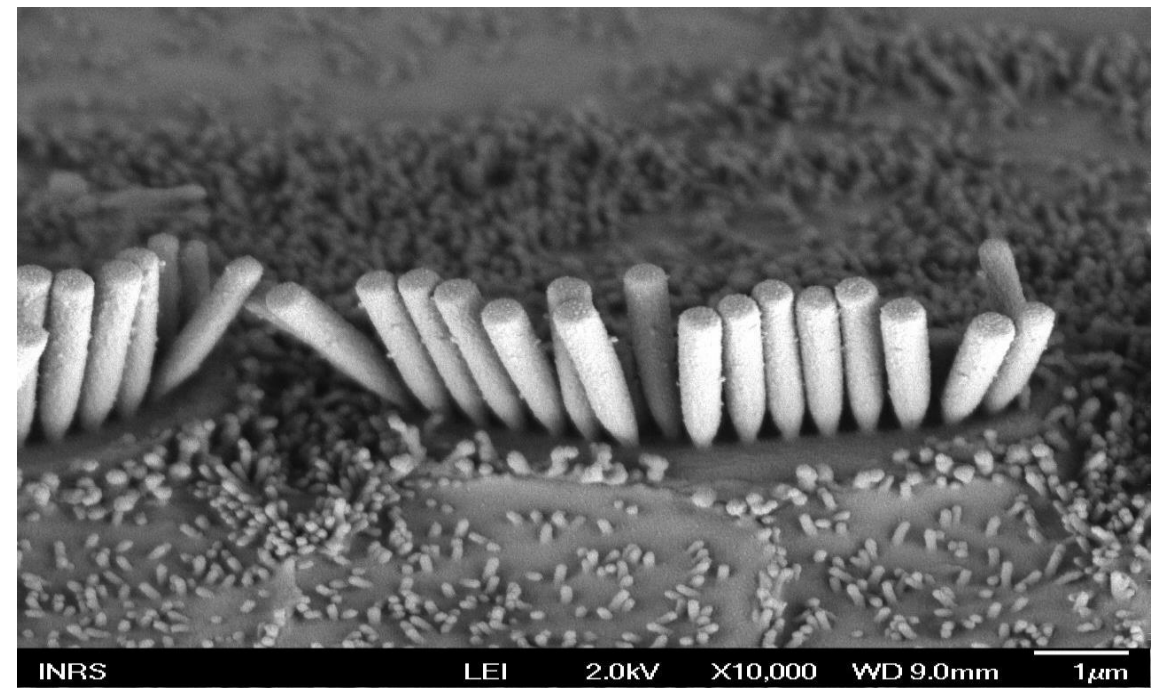
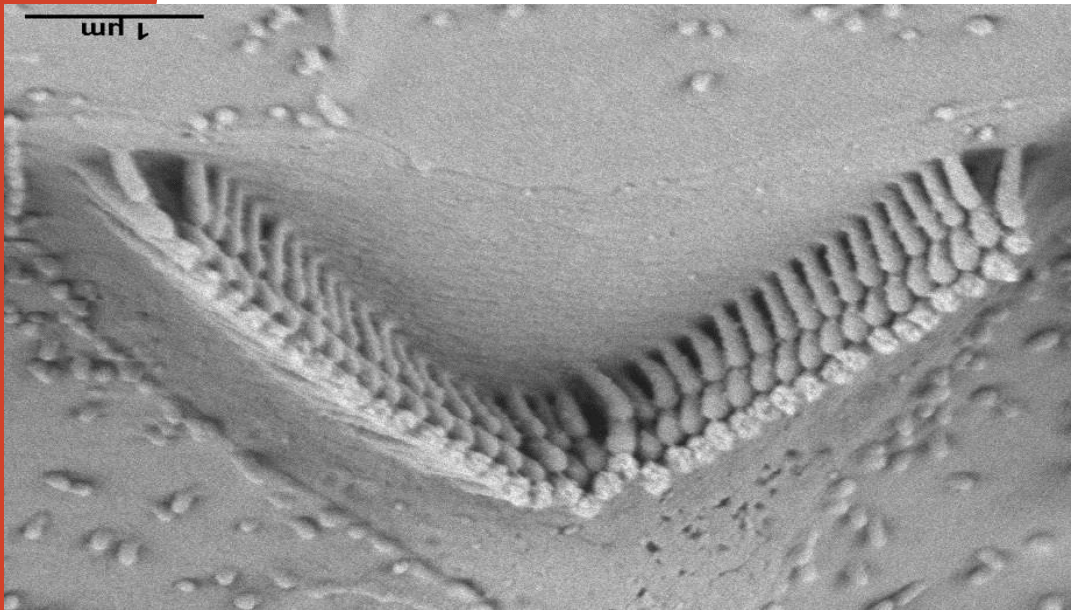


Parmi toutes ces transductions, où est le maillon faible?

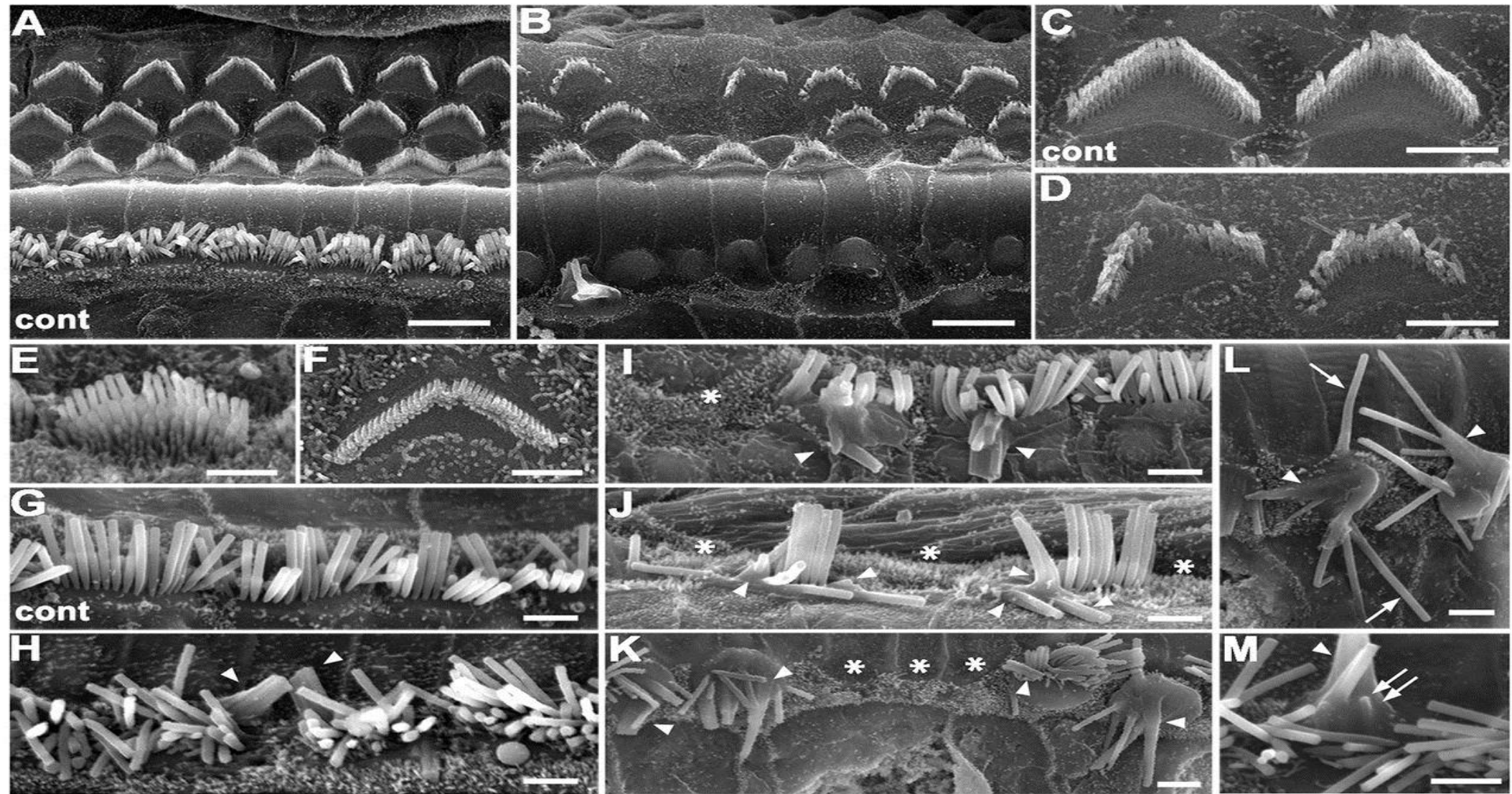


Déplacement des stéréocils





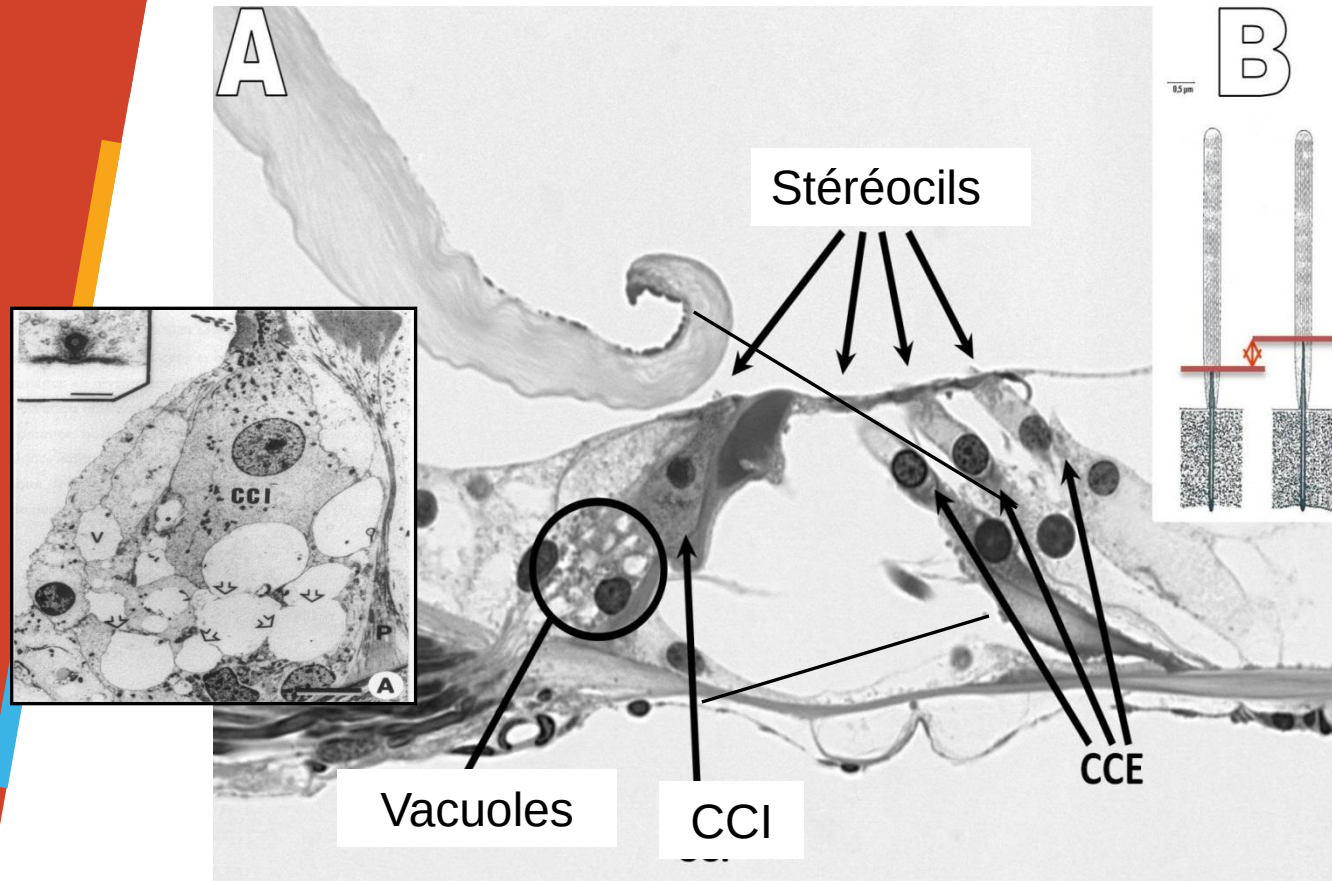
Stéréocils endommagés





Effets métaboliques
du bruit (durée)

Définition physiologique de la fatigue auditive



**Excitotoxicité
glutamatergique**

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



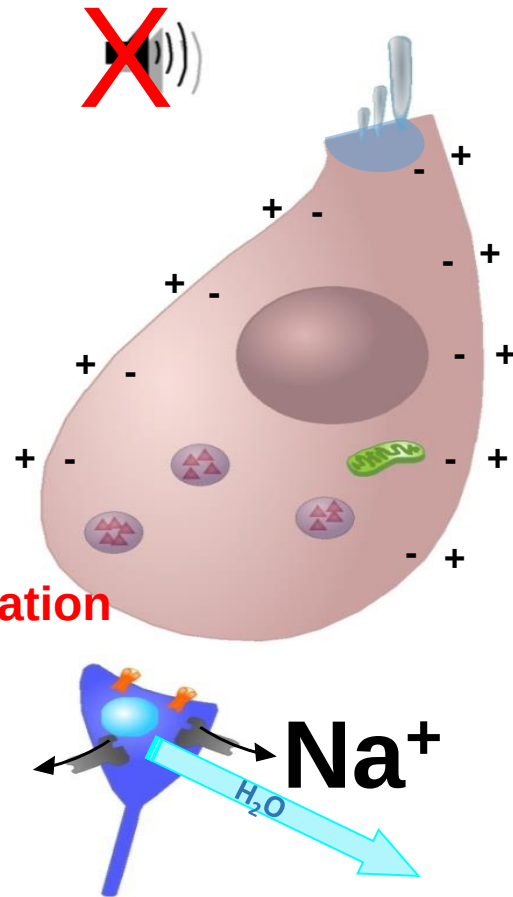
Fatigue auditive

- vacuolisation (hyperconcentration ionique)
- synapse mise au repos (silence électrique)
- réversibilité du phénomène (14h)
- raccourcissement des racines de stéréo



La fatigue auditive peut-elle se transformer en perte auditive?

Choc excitotoxique



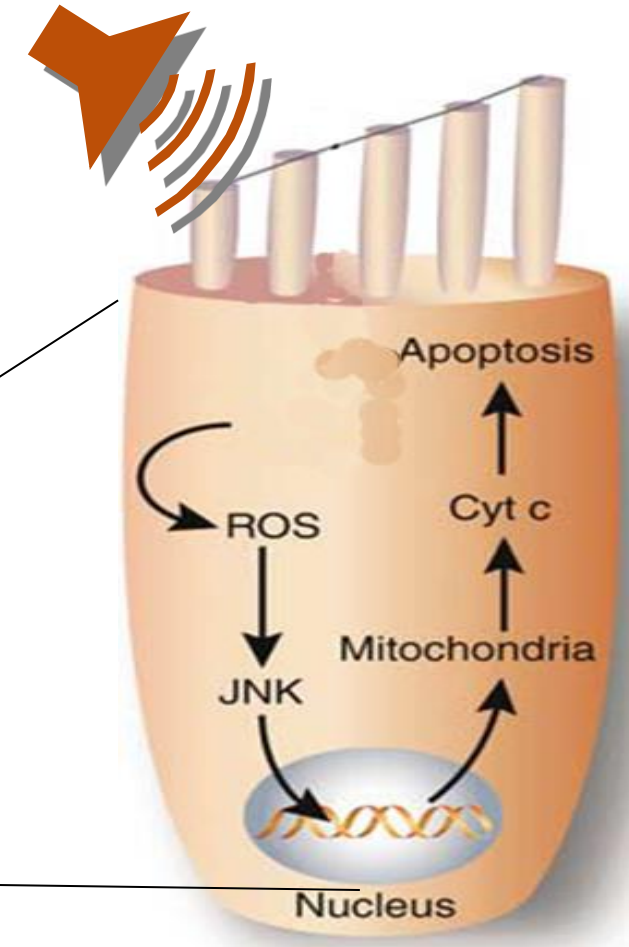
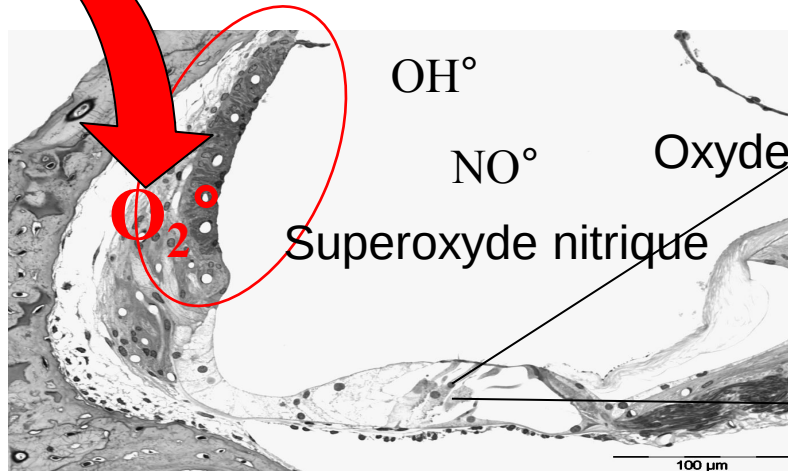
hyperconcentration
ionique

Fatigue auditive

Perte auditive

Radicaux libres : ROS $\nearrow$ et GSH $\searrow$

Radical hydroxyle



Hidden hearing loss

Tinnitus with a Normal Audiogram: Physiological Evidence for Hidden Hearing Loss and Computational Model

Roland Schaette and David McAlpine

University College London Ear Institute, London WC1X 8EE, United Kingdom



HHS Public Access

Author manuscript

Hear Res. Author manuscript; available in PMC 2016 December 01.

Published in final edited form as:

Hear Res. 2015 December ; 330(0 0): 191–199. doi:10.1016/j.heares.2015.02.009.

Synaptopathy in the noise-exposed and aging cochlea: primary neural degeneration in acquired sensorineural hearing loss

Sharon G. Kujawa^{1,2,3} and M. Charles Liberman^{1,2}

¹Department of Otolaryngology and Laryngology, Harvard Medical School, Boston MA

²Eaton-Peabody Laboratory, Massachusetts Eye & Ear Infirmary, Boston MA

³Department of Audiology, Massachusetts Eye and Ear, Boston MA

Abstract

The classic view of sensorineural hearing loss (SNHL) is that the “primary” targets are hair cells, and that cochlear-nerve loss is “secondary” to hair cell degeneration. Our recent work in mouse and guinea pig has challenged that view. In noise-induced hearing loss, exposures causing only reversible threshold shifts (and no hair cell loss) nevertheless cause permanent loss of >50% of cochlear-nerve / hair-cell synapses. Similarly, in age-related hearing loss, degeneration of cochlear synapses precedes both hair cell loss and threshold elevation. This primary neural degeneration has remained hidden for three reasons: 1) the spiral ganglion cells, the cochlear neural elements commonly assessed in studies of SNHL, survive for years despite loss of synaptic connection with

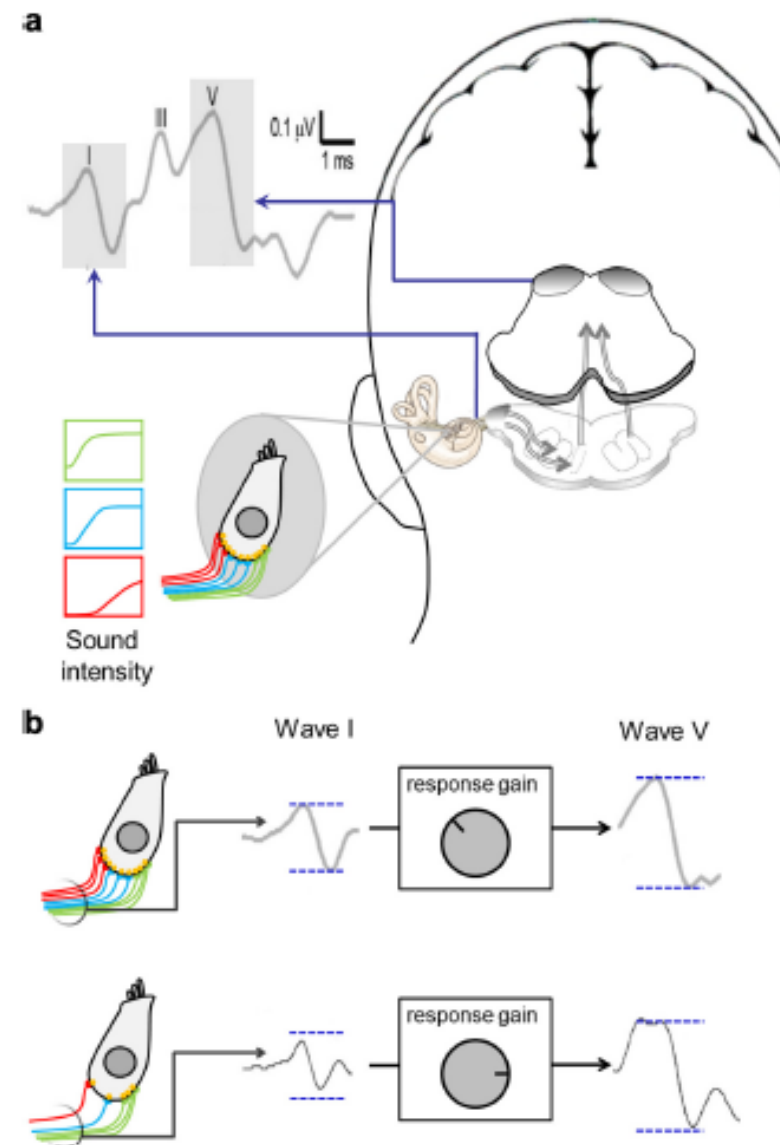


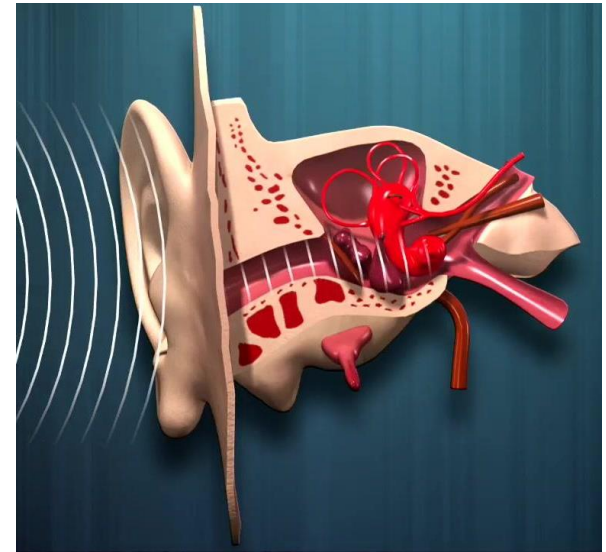
Figure 2. Auditory brainstem responses, hidden hearing loss, and homeostatic gain control in the auditory system. *a*, Illustration of the generation sites of wave I (auditory nerve) and wave V (midbrain) of the ABR, schematic depiction of an inner hair cell of the cochlea and of the AN fibers contacting it, and the rate-versus-intensity functions of the different types of auditory nerve fibers (green, low threshold fibers; blue, medium threshold fibers; red, high threshold fibers). *b*, Illustration of how homeostatic gain control in the auditory brainstem could normalize wave V amplitude after hidden hearing loss. In the healthy situation (top), complete population of AN fibers gives rise to a full-sized ABR wave I, response gain in the brainstem is low, and wave V has a normal amplitude. In hidden hearing loss (bottom), a fraction of the AN fibers no longer responds to sound, leading to a reduced amplitude of ABR wave I; but through increased response gain, the amplitude of wave V has been restored to a normal size.

Sommaire

1. Effets du bruit : intensité et durée

Stress mécanique des stéréocils

De la fatigue à la perte auditive / prévention



2. Effets des substances chimiques



Ototoxiques **extra professionnels** :

Aminosides, antitumoraux, diurétiques...

Ototoxiques **professionnels** : Solvant aromatiques...

3. Synergie des expositions « bruit + substances chimiques »

L'ototoxicité des substances chimiques dépend beaucoup de leurs propriétés physicochimiques,

lipophile vs. hydrophile





Antibiotique	Utilisation thérapeutique
--------------	---------------------------

Amikacine

infection nosocomiale

Gentamicine

pneumonie, méningite

Tobramycine

associé avec gentamicine

Kanamycine

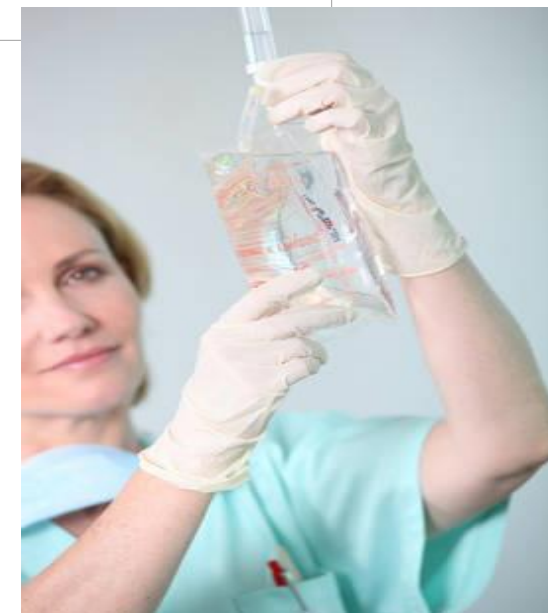
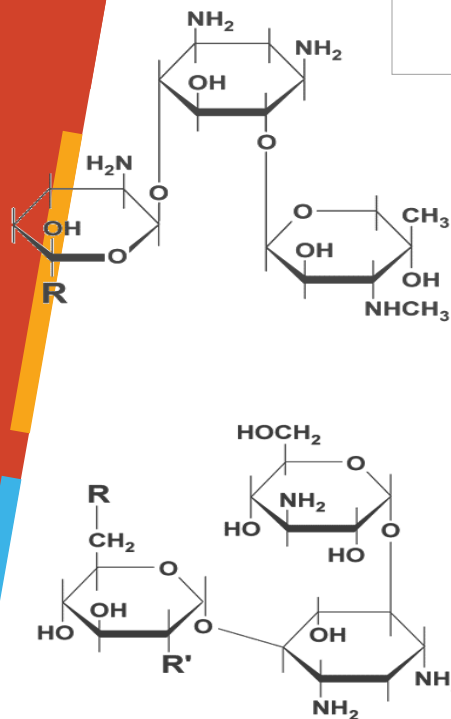
tuberculose résistance

Néomycine

infection de peau et muqueuse

Streptomycine

endocardite, tuberculose

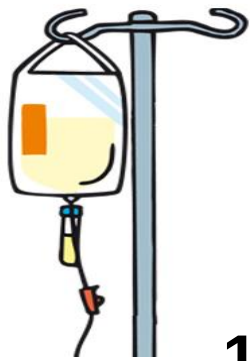


Rhinopharyngites, angines, bronchites :
aider son corps
à se défendre, ça s'apprend



RHINOPHARYNGITES, ANGINES, BRONCHITES
LES ANTIBIOTIQUES
C'EST PAS AUTOMATIQUE

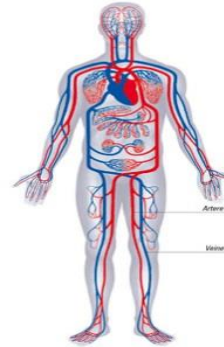
Voie d'intoxication



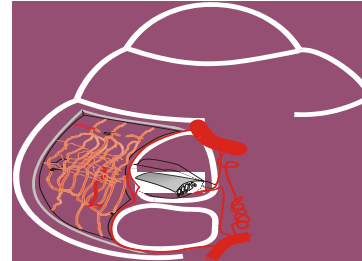
1



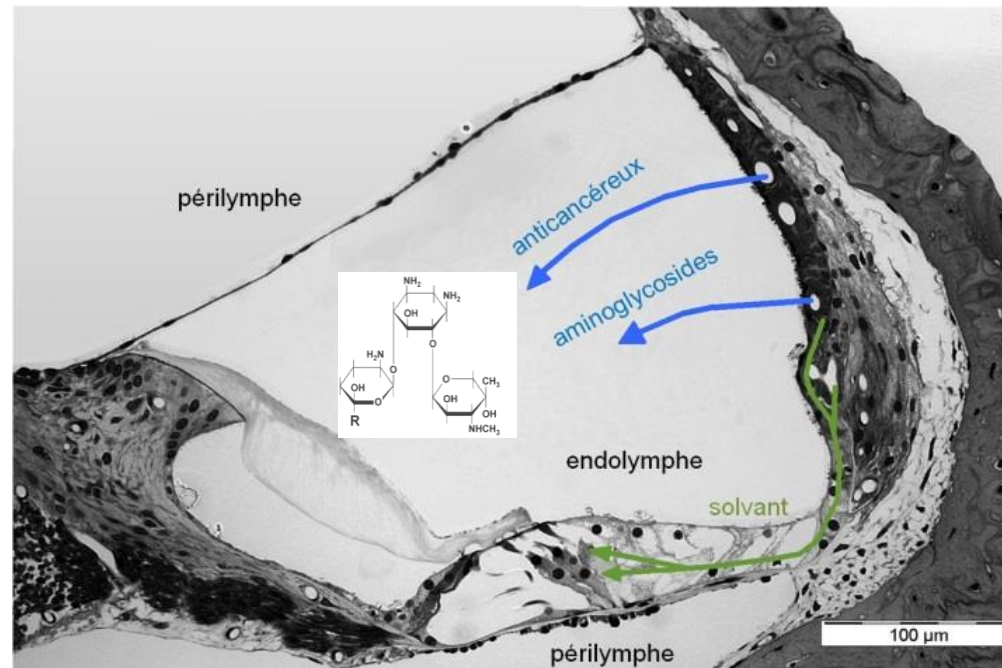
2



3



Les aminosides sont
hydrophiles
qui traversent la barrière
hémato-labyrinthique



Caractéristiques et mécanismes

- ✓ Pertes au niveau des fréquences élevées 8-12 kHz
- ✓ Mécanismes : Complexes avec le Fer qui deviennent alors **cochléo** et **vestibulotoxique**
- ✓ Synergie avec les effets du bruit
- ✓ Une clairance dans les liquides de l'oreille interne pouvant durer jusqu'à 3 mois

Rybak L. Ototoxicity. Kidney International (2007) 72, 931-935.



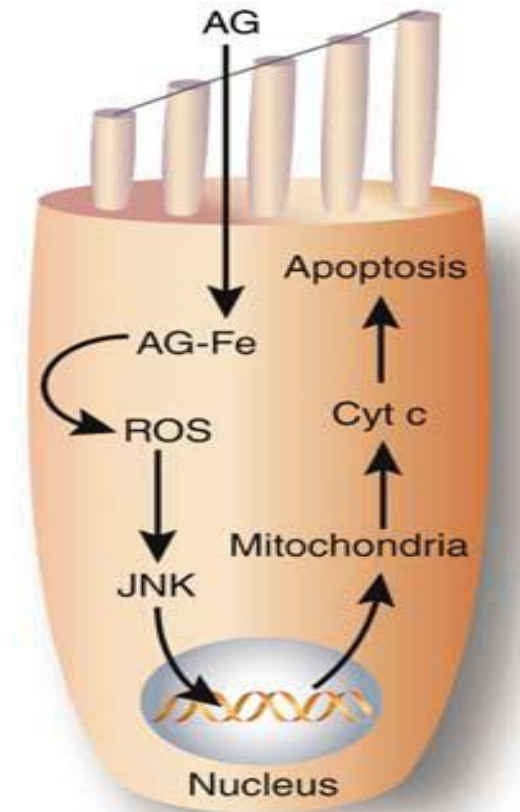
+



=

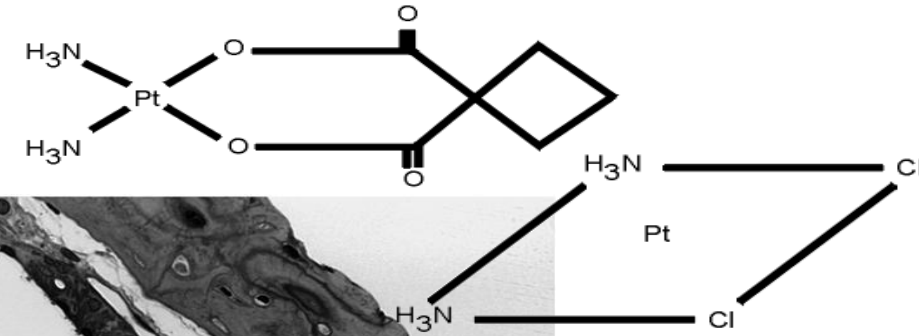
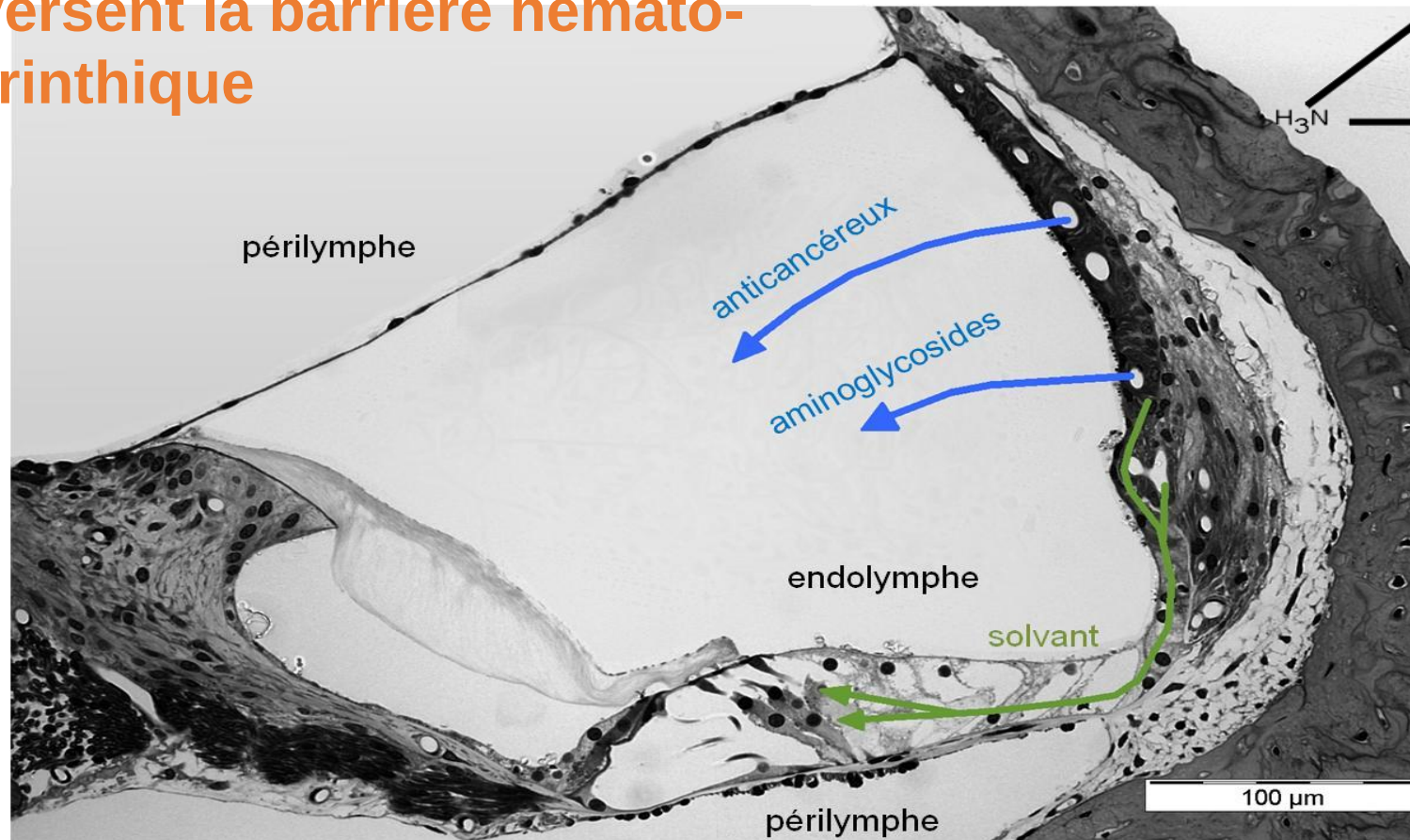
Synergie

Complexe AG-Fe



Condensation de la
chromatine fragmentation du DNA

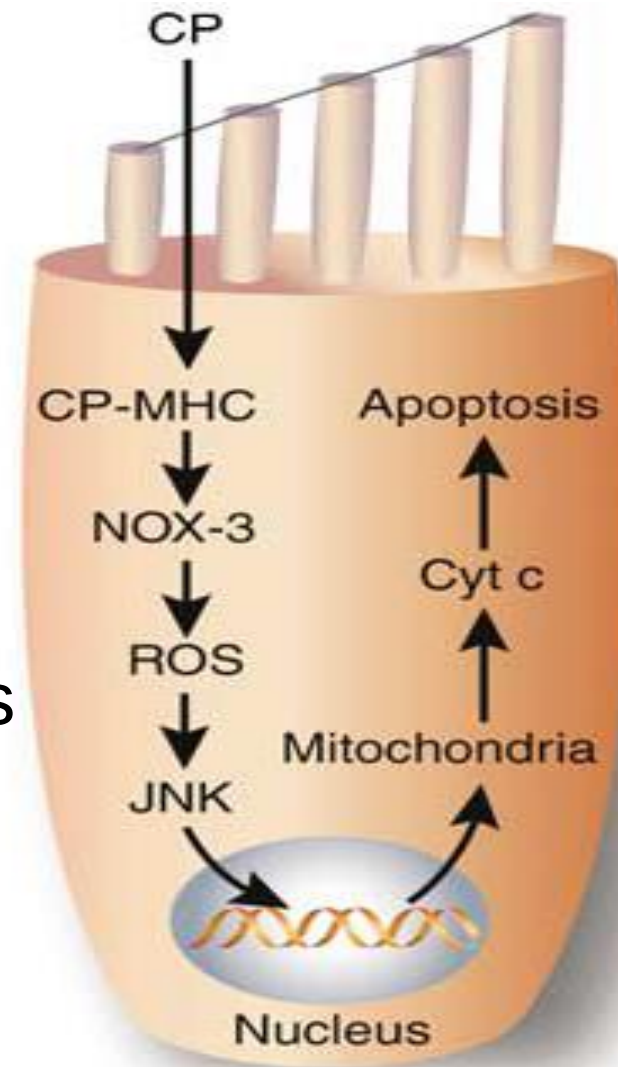
Les anticancéreux sont
hydrophiles et
traversent la barrière hémato-
labyrinthique



Ototoxicité du cis et carboplatine

Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
oxidase NOX-3

Radicaux libres



Rybak L. A, d Ramkumar V. Ototoxicity. Kidney International (2007) 72, 931-935.

Les diurétiques

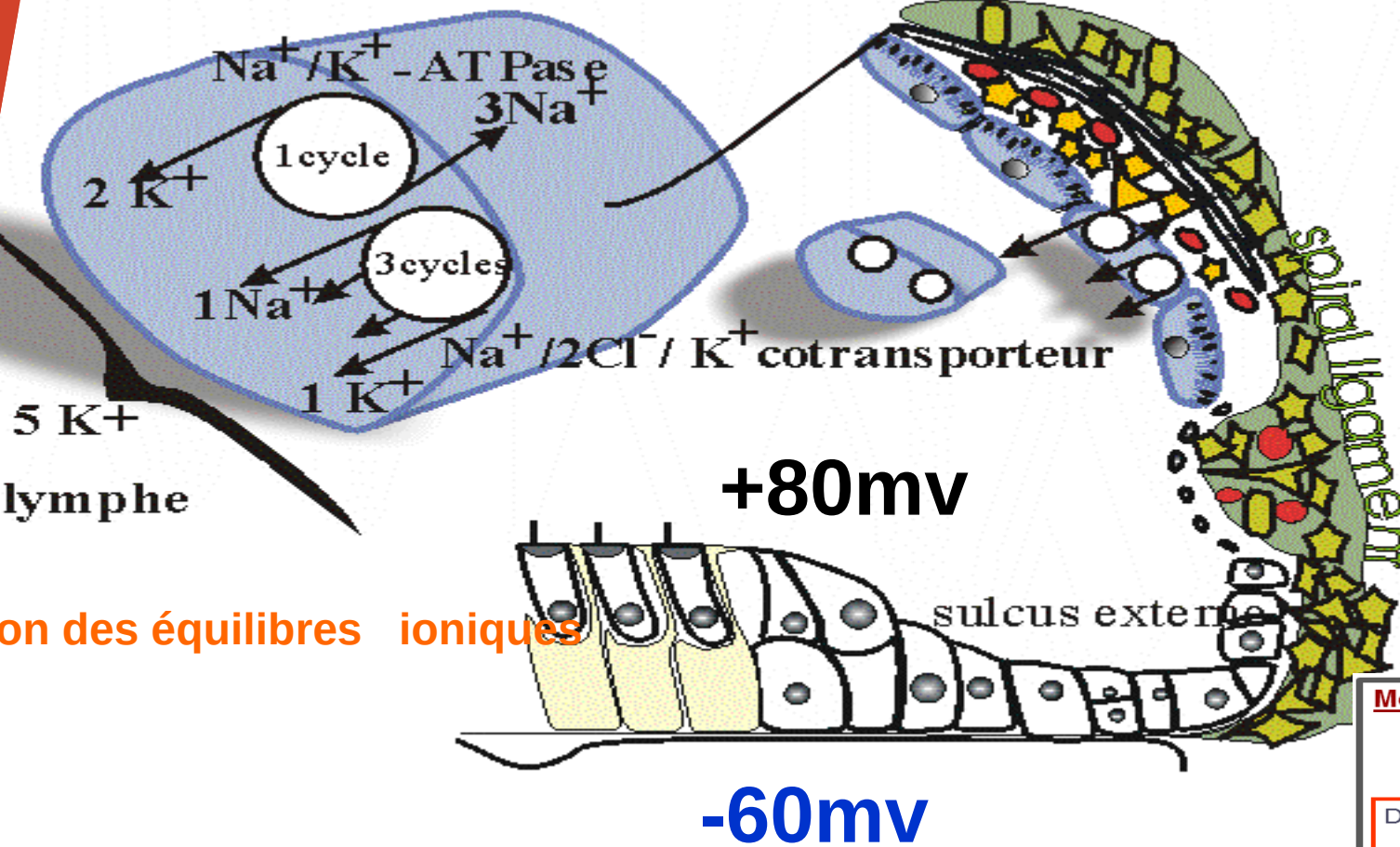


Le furosémide (lasilix)

L'acide éthacrynique (édécrine)

Le bumétanide

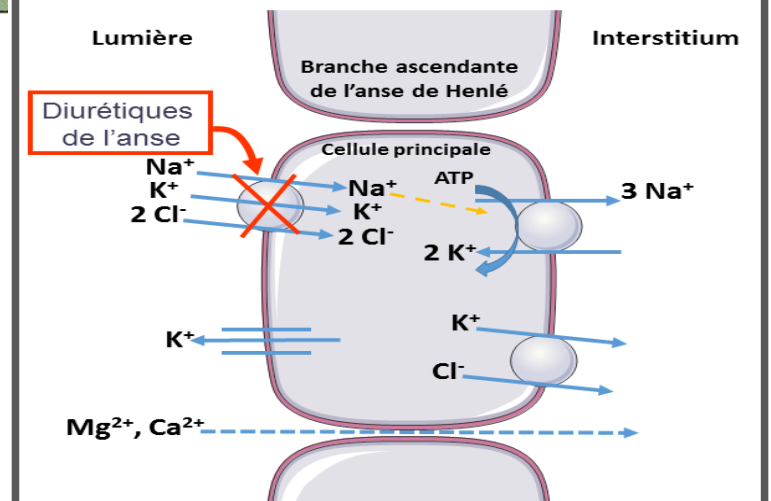
NEPHROTOXIQUE ET OTOTOXIQUE



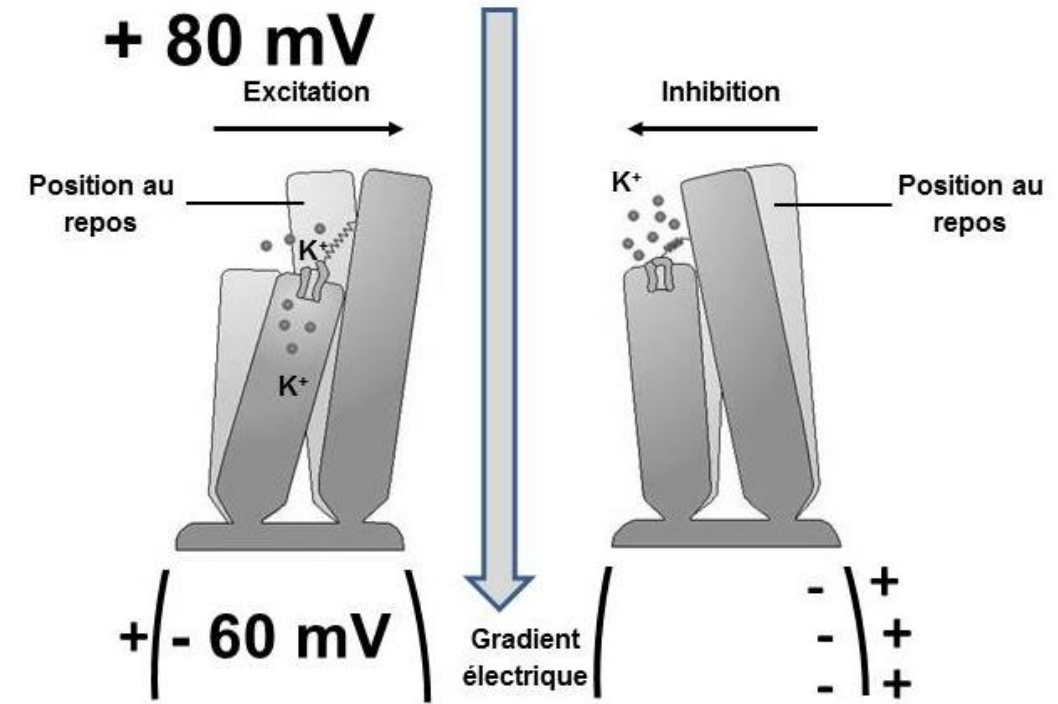
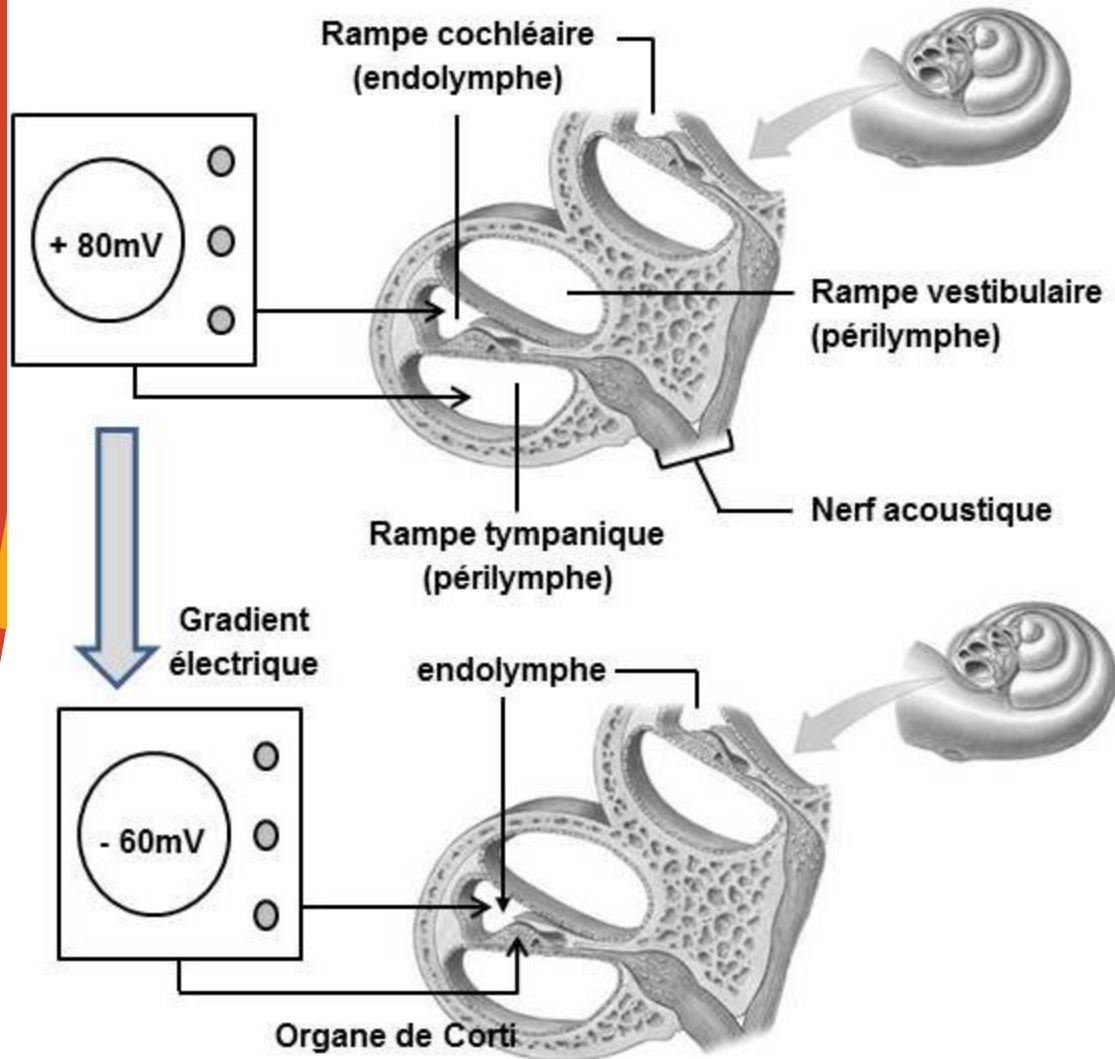
Modification des équilibres ioniques

Mécanismes

Mécanisme d'action des diurétiques de l'anse

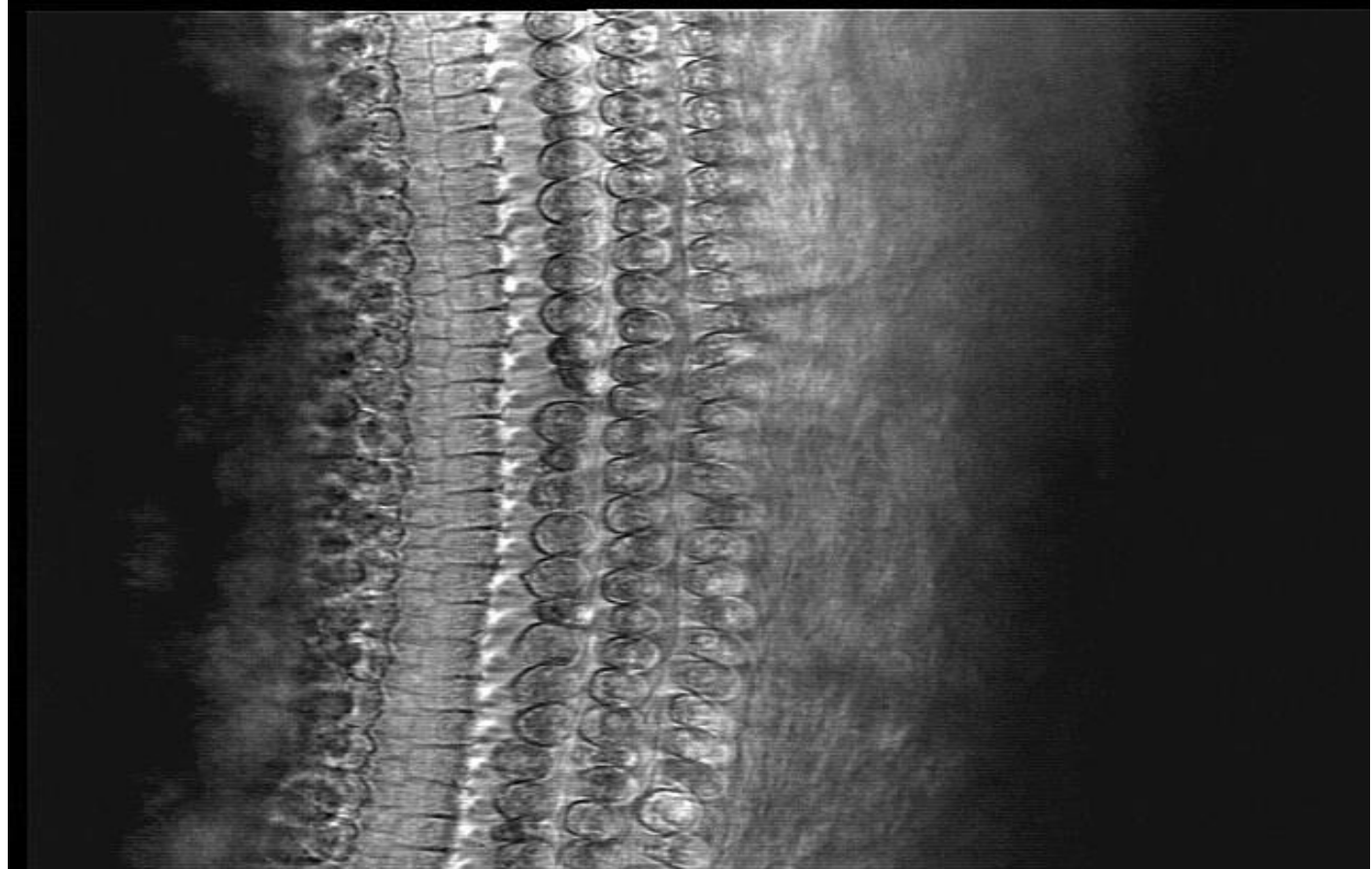
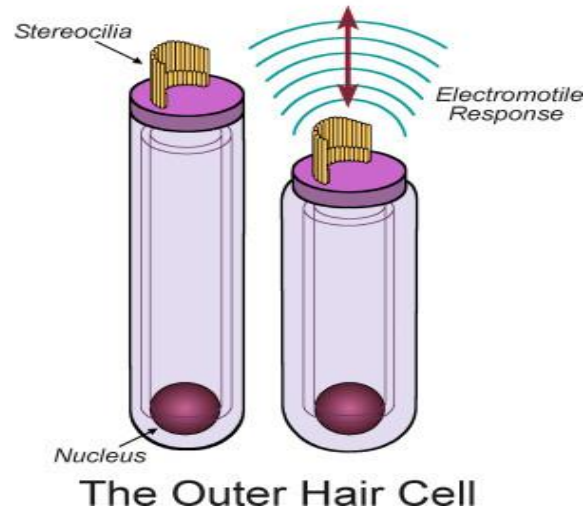


En modifiant le moteur cochléaire électrique, la transduction est perturbée

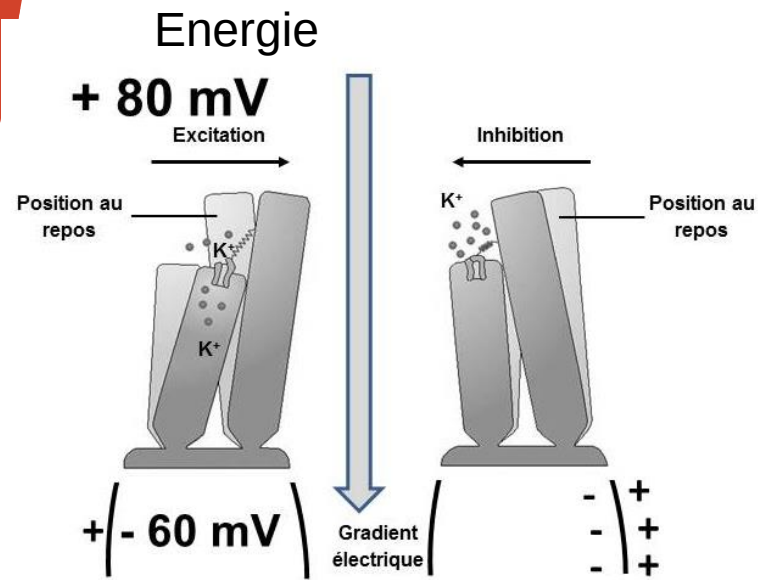


Absence de **synergie** avec les effets du bruit

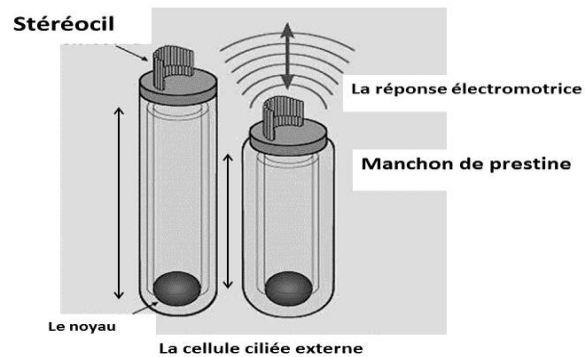
La cochlée basale est plus sophistiquée que la cochlée basale



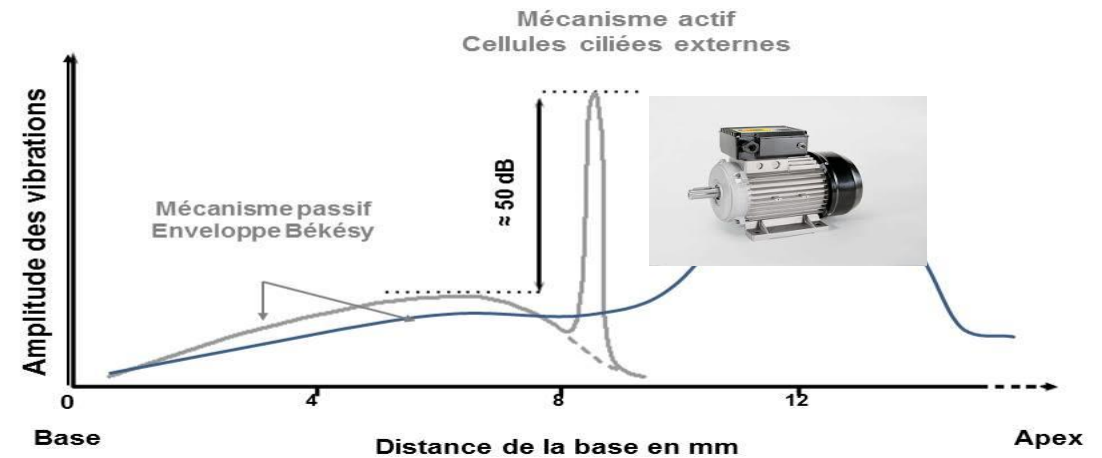
Le moteur cochléaire continue à se développer après la naissance



Résultat



En modifiant le moteur cochléaire électrique, la transduction est perturbée



Absence de **synergie** avec les effets du bruit

Sommaire

1. Effets du bruit

Stress mécanique des stéréocils

De la fatigue à la perte auditive / prévention

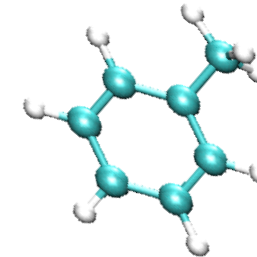
2. Effets des substances chimiques

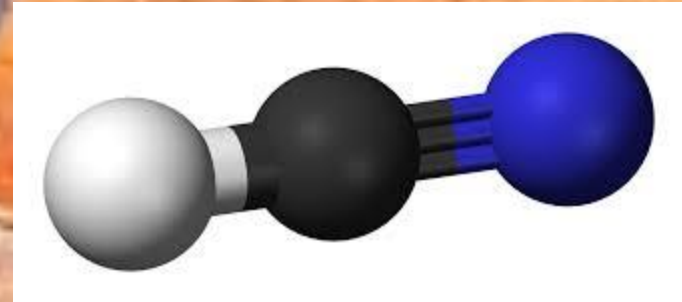
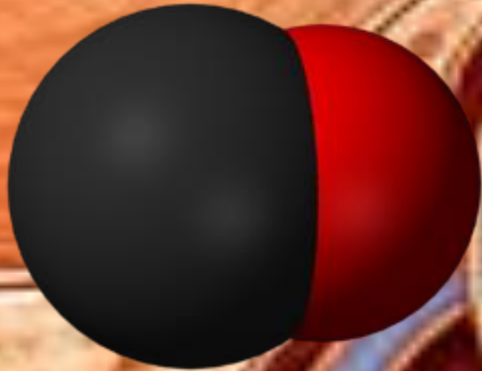
Ototoxiques extra professionnels :

Aminosides, antitumoraux, diurétiques...

Ototoxiques **professionnels** : Solvant aromatiques...

3. Effets combinés bruit + agents ototoxiques





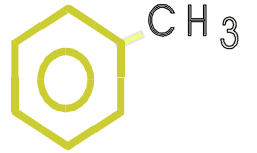
Le monoxyde de carbone et l'acide cyanhydrique

Les solvants

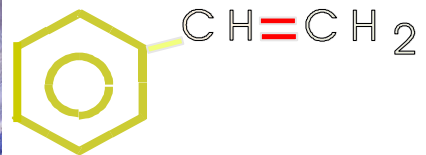
Les solvants aromatiques où les trouve-t-on?



Un mélange détonnant



peintures, vernis, encres, adhésifs, plastiques



(résine de polystyrène renforcée à la fibre de verre)



Substances lipophiles



Inhalation



Passage percutané

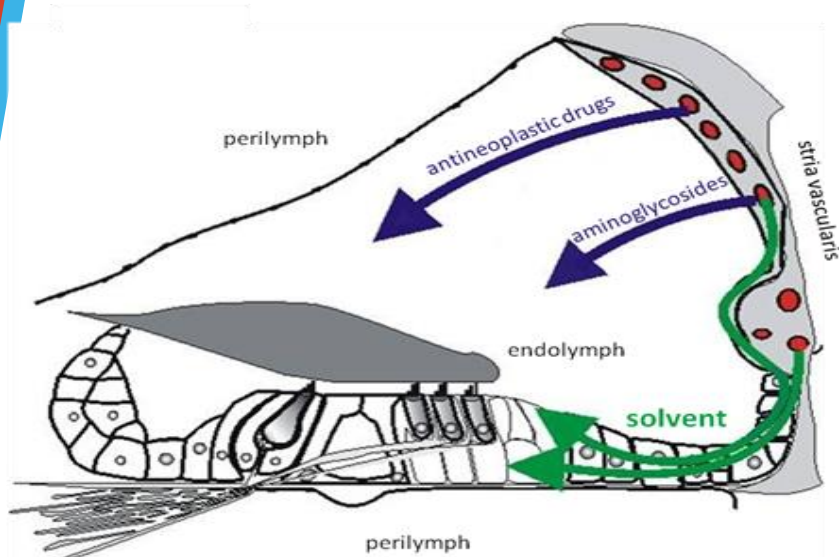
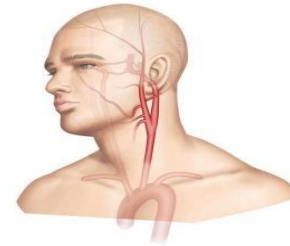
circulation sanguine



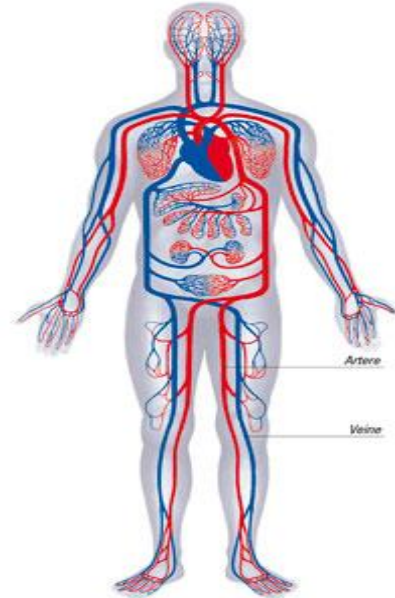
oreille

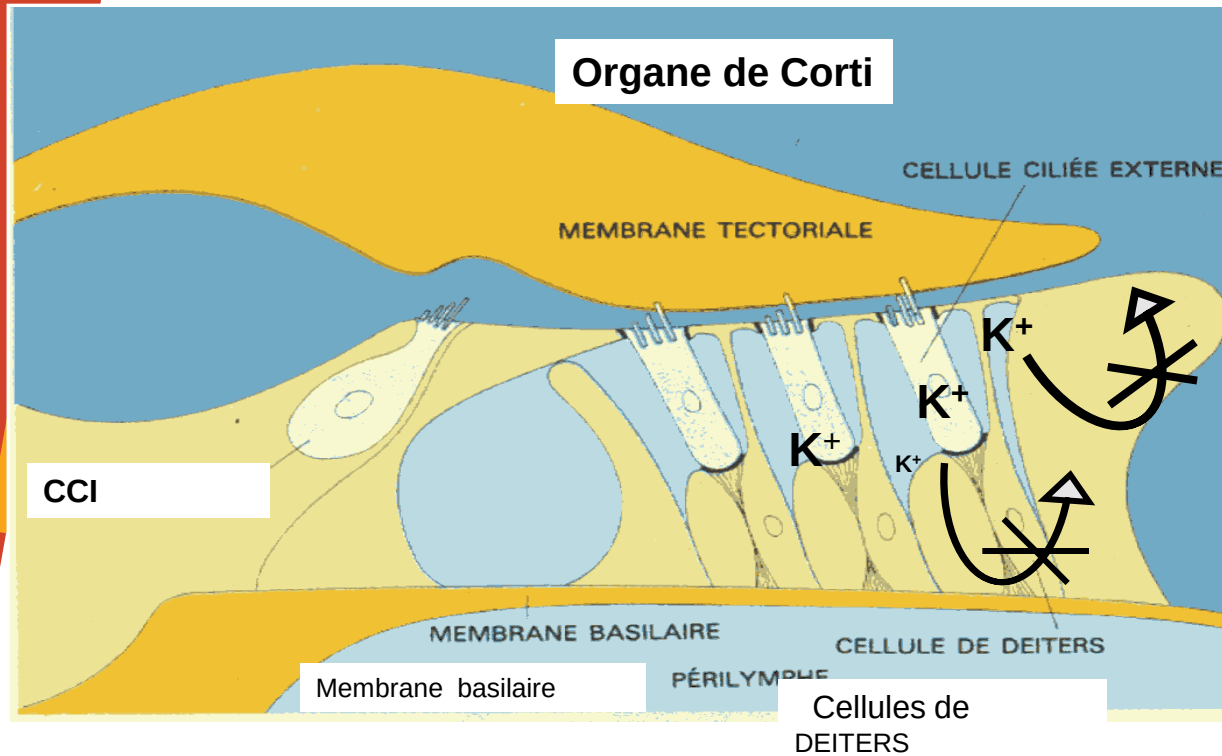


stria vasculaire



> Lipophiles → cellules de soutien

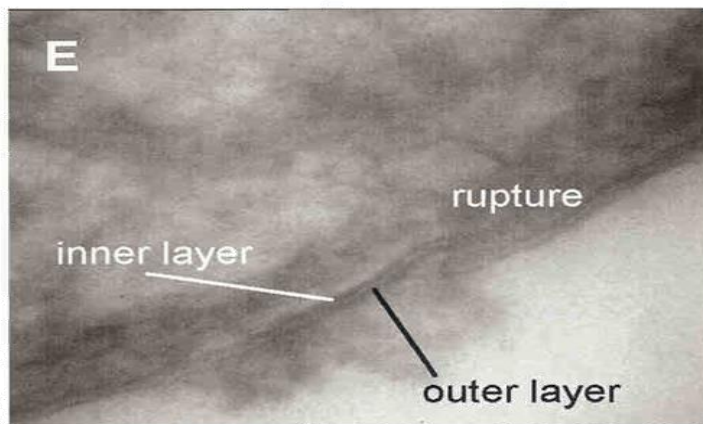
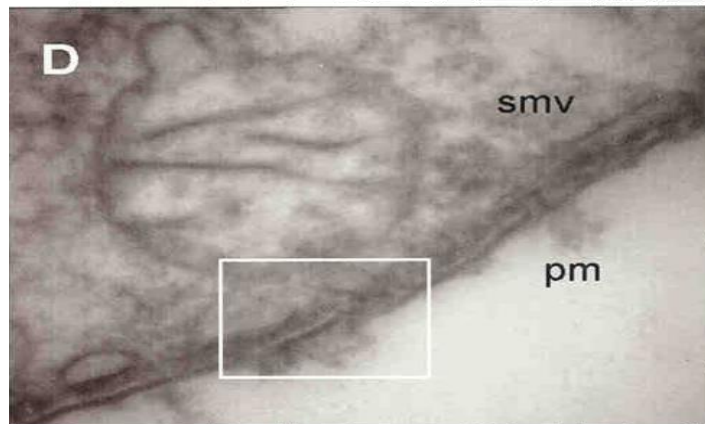
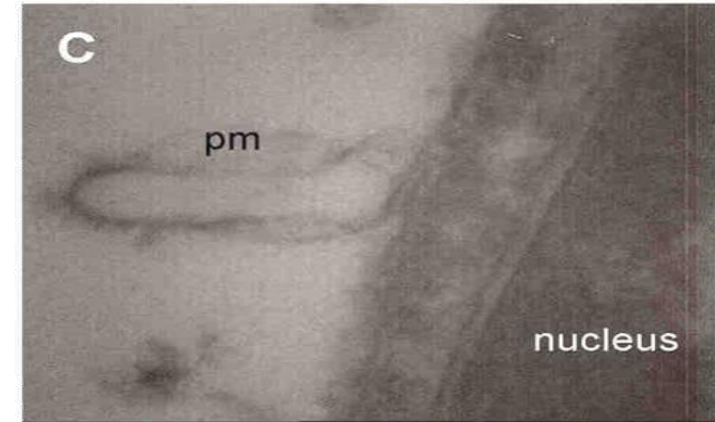
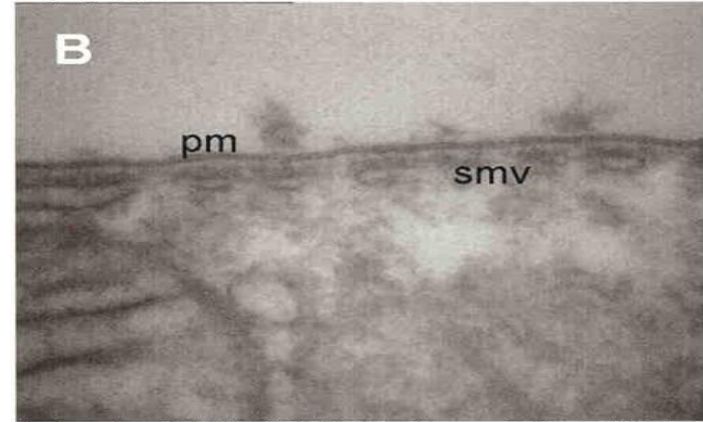
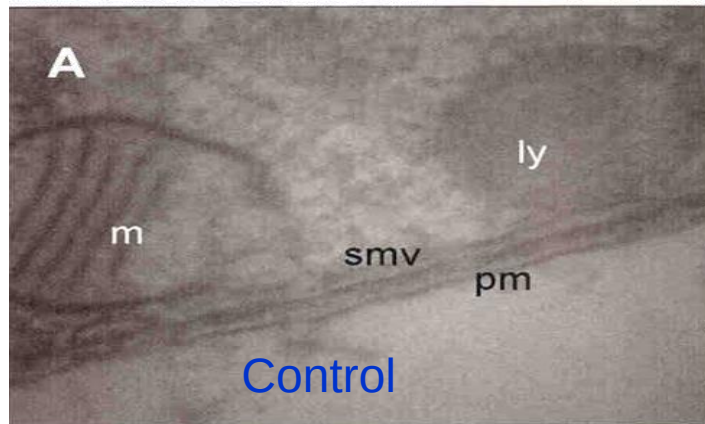




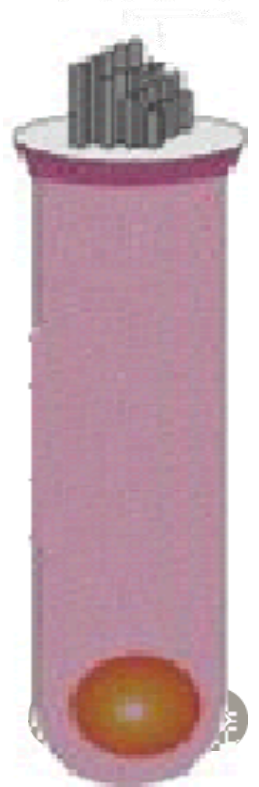
empoisonnement

L'altération des cellules de Hensen et des Deiters perturbe l'environnement ionique autour des CCE et modifier la réabsorption du K⁺

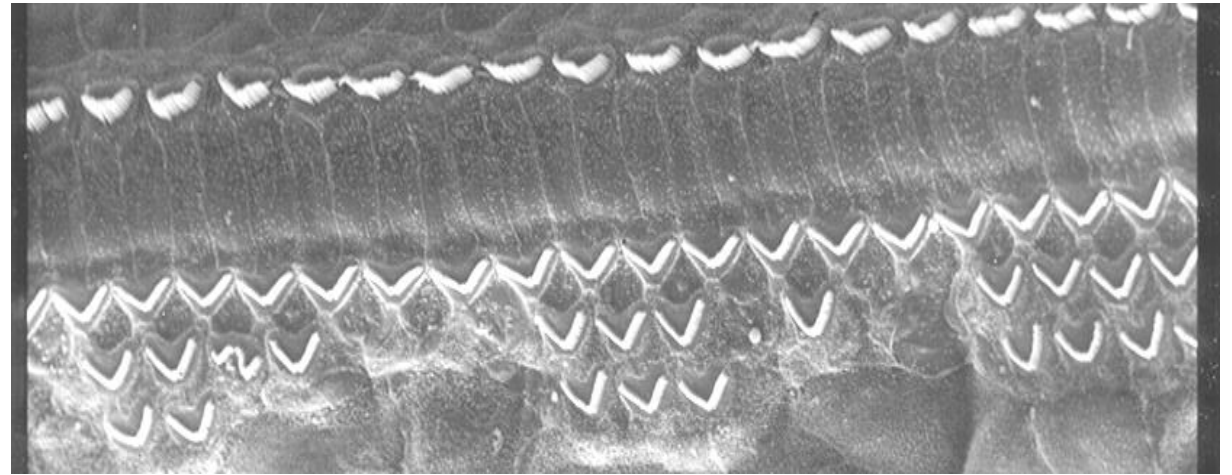
Peroxydation des lipides



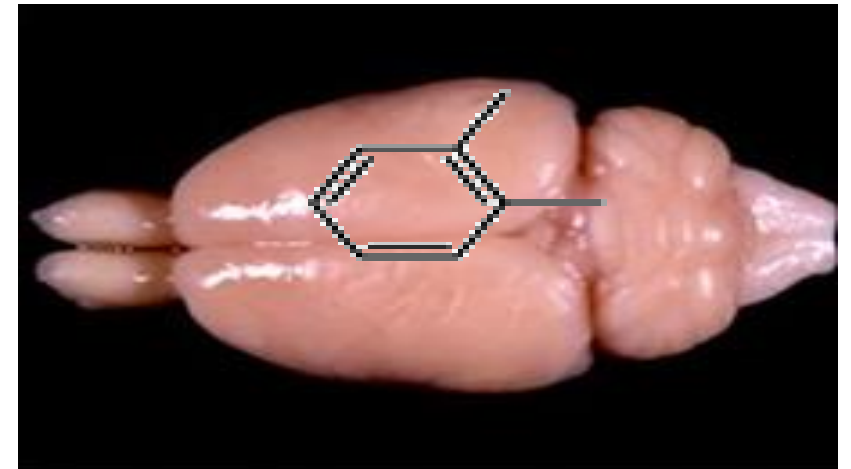
**Membrane des
cellules ciliées**



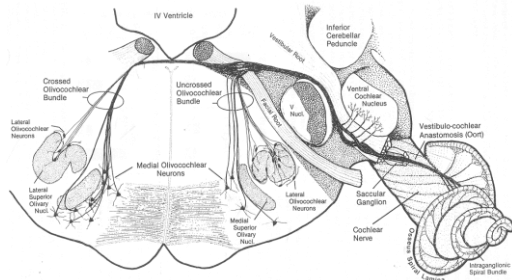
Solvants sont
cochléotoxiques avec
une signature
histopathologique



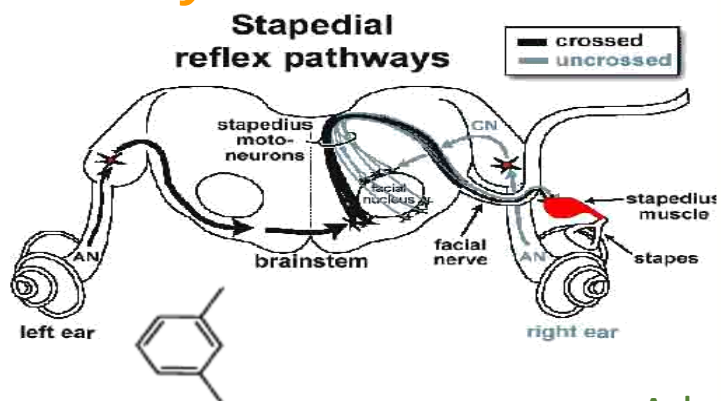
Solvants ont une action
neuropharmacologique



Réflexe olivocochléaire

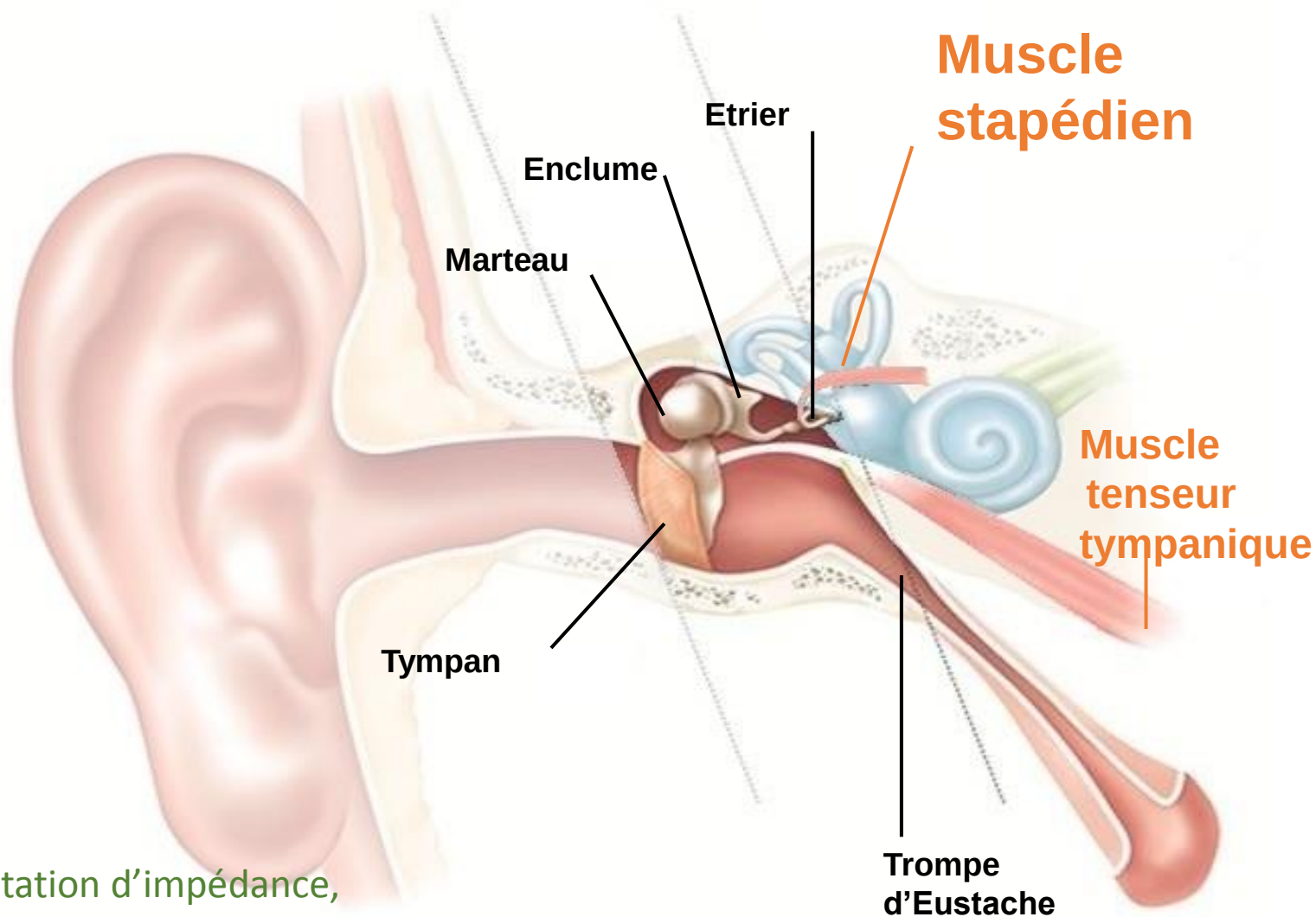


Réflexe de l'oreille moyenne



Adaptation d'impédance,
équilibre des pressions et
protection

OREILLE MOYENNE



Sommaire

1. Effets du bruit

Stress mécanique des stéréocils
De la fatigue à la perte auditive / prévention



2. Effets des substances chimiques



Ototoxiques extra professionnels :
Aminosides, antitumoraux, diurétiques...

Ototoxiques professionnels : Solvant aromatiques...

3. Synergie des expositions « bruit + agents ototoxiques »

• Coexposition Bruit et Solvant

• Variation du produit de distorsion ($T_1 - T_0$)

- avec T_0 avant exposition ; T_1 sortie d'exposition

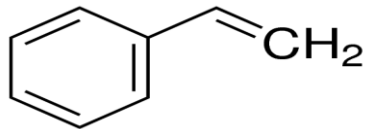
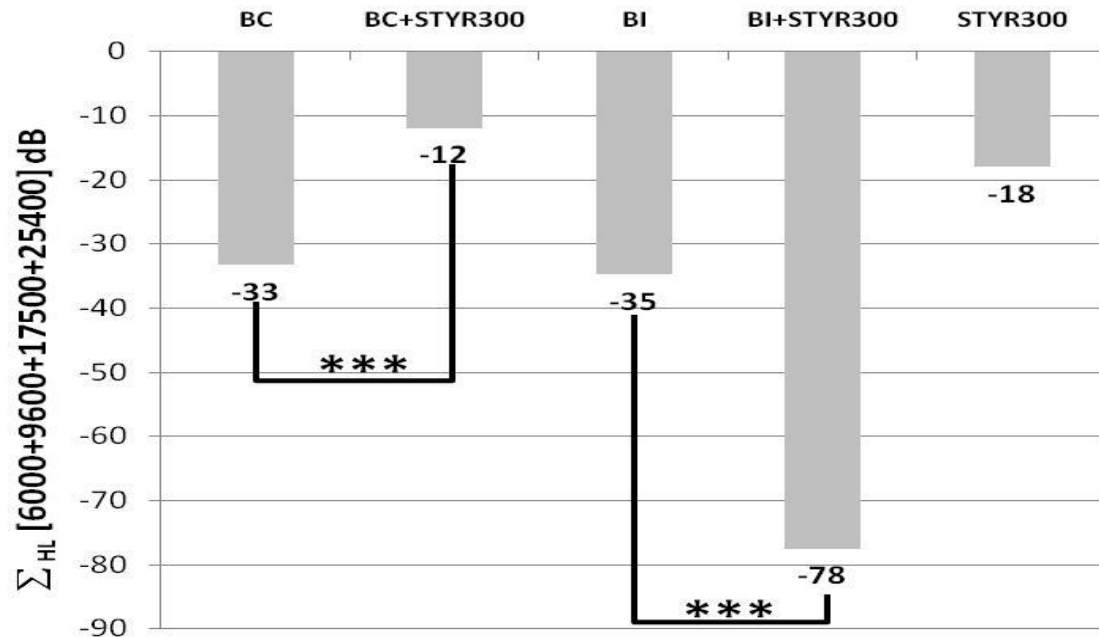


+

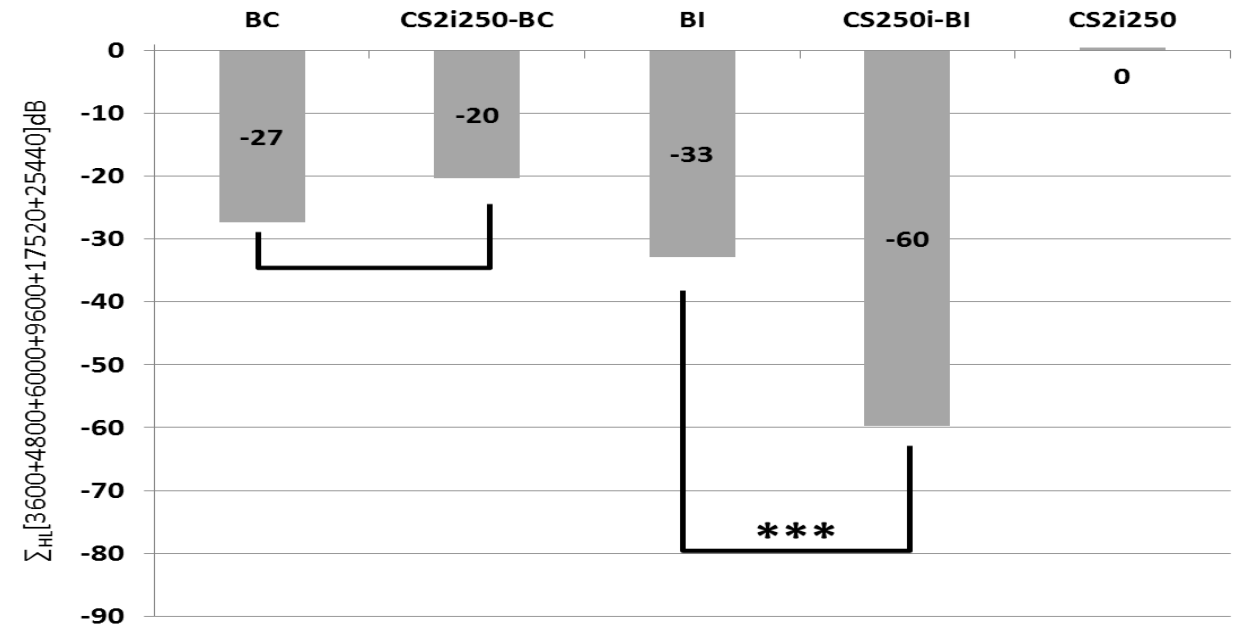


$$L_{EX,8h} \text{ Continu} = 85 \text{ dB} = L_{EX,8h} \text{ Impuls} + 5 \text{ dB}$$

4 semaines, 6h/jour 300 ppm



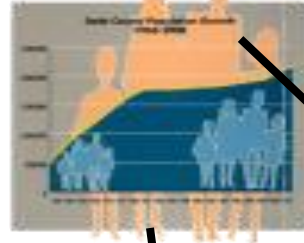
1 semaine, 6h/jour 250 ppm



S=C=S

Données épidémiologiques

Population
n=473



Groupe témoin

n=157 (0 ppm+73 dB)

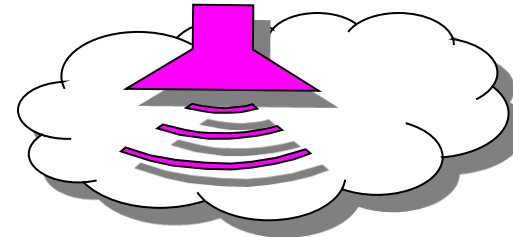
89.2dB(A)



n=66

59.9 ppm
n=194

87dB(A) + 34 ppm



n=56

Odd Ratio (**styrene**) = **5.2 times** higher than the ref. group

Odd Ratio (**noise**) = **3.3 times** higher than the ref. group

Odd Ratio (**styrene+noise**) = **11 times** higher than the ref. group

Sliwinska-Kowalska et al., 2003. Ototoxic effects of occupational exposure to styrene and co-exposure to styrene and noise. JOEM, 45(1) 15-24.



Il n'y a pas que le bruit qui rend sourd !

- ✓ La fatigue auditive peut se transformer en perte auditive en absence de repos
- ✓ Les substances hydrophiles se stockent dans les liquides de l'oreille interne et la clairance est longue
- ✓ Les substances lipophiles passent par les phospholipides des membranes pour atteindre les récepteurs. Une action neuropharmacologique sur le réflexe de protection.
- ✓ Les co-expositions bruit + agent chimique potentialisent les effets du bruit. Pertinence des VLEP?



Our job: making yours safer
Thank you for your attention



www.inrs.fr

YouTube







- ✓ Empoisonnement au K^+
- ✓ Peroxydation des lipides : radicaux libres

