

Ototoxicité des métaux

AUTEURS :

L. Coates-Verley¹, L. Wathier², B. Pouyatos²

1. Département Études et assistance médicales, INRS

2. Laboratoire Ototoxicité et neurotoxicité, département Toxicologie et biométrie, INRS

EN RÉSUMÉ

Dans les années 2000, quatre groupes d'experts internationaux ont émis une classification sur la toxicité pour l'oreille (ou ototoxicité) de plusieurs familles chimiques dont les métaux : plomb, arsenic, manganèse, cadmium, mercure, étain, germanium. L'article proposé est une synthèse de ces avis renforcée par une analyse bibliographique des études publiées ultérieurement pour fournir une classification actualisée du potentiel ototoxique des métaux. Le niveau de preuve d'une ototoxicité apparaît élevé pour le plomb, le mercure, l'arsenic ; modéré pour le cadmium, le manganèse, le triméthylétain, le dioxyde de germanium, le cobalt. Un mécanisme toxique commun impliquant un stress oxydant semble se dégager. De ce travail ont été identifiées de nouvelles situations de travail pour lesquelles il existerait un risque d'ototoxicité.

MOTS CLÉS

Ototoxicité /
Évaluation des
risques / Risque
chimique / Métal /
Multi-exposition /
Audition



© Gaël Kerbaol - INRS

Si les effets du bruit sur l'audition sont connus depuis très longtemps, l'intérêt porté aux effets néfastes des produits chimiques sur l'audition reste récent. Aujourd'hui, plusieurs familles chimiques comportent des substances ayant des effets toxiques pour l'audition ou effets ototoxiques : les médicaments, les solvants, les métaux, les nitriles, les asphyxiants et les retardateurs de flamme en sont des exemples. Quatre groupes d'experts, rassemblés soit par des organismes gouvernementaux (Union Européenne – UE – ou aux États-Unis *Occupational Safety and Health Administration* – OSHA), soit au sein d'instituts de recherche (Institut Robert Sauvé en Santé et Sécurité au travail – IRSST –

au Canada) ou au sein de collaboration scientifique (*Nordic Expert Group – NEG, scandinave*), ont émis une classification de ces agents en fonction du niveau de preuve disponible sur leur potentiel ototoxique (encadré 1 page suivante). Toutefois, ces avis présentent des divergences. Le présent article s'intéresse à l'ototoxicité des métaux, en faisant une synthèse des avis d'experts, renforcée par une analyse des données publiées ultérieurement ; il a pour objectif de proposer une classification actualisée de leur potentiel ototoxique. Les métaux étudiés ici sont les sept identifiés par ces rapports - l'arsenic, le cadmium, le triméthylétain, le dioxyde de germanium, le manganèse, le mercure, le plomb - ainsi que le cobalt pour

↓ Encadré 1

► LES CLASSEMENTS ÉMIS PAR LES GROUPES D'EXPERTS INTERNATIONAUX ET PAR LE PRÉSENT TRAVAIL SUR L'OTOTOXICITÉ

En 2009, l'Union européenne classe l'ototoxicité de plusieurs substances selon 3 catégories [1] :

- « *Compound with good evidence of ototoxicity (confirmed ototoxic substance)* » : Composé avec de bonnes preuves d'ototoxicité (substance ototoxique avérée).
- « *Compound with fair evidence of ototoxicity (suspected ototoxic substance)* » : Composé avec des preuves satisfaisantes d'ototoxicité (substance ototoxique suspectée).
- « *Compound with poor evidence of ototoxicity (questionably ototoxic substance)* » : Composé avec de faibles preuves d'ototoxicité (substance ototoxique incertaine).

En 2009, le NEG classe l'ototoxicité de plusieurs substances selon 3 catégories [2] :

- « *Category 1. Human data indicate auditory effects under or near existing OELs. There are also robust animal data supporting an effect on hearing from*

exposure. » : **Catégorie 1.** Les données humaines indiquent des effets auditifs pour des niveaux d'exposition inférieurs ou proches des VLEP existantes. Il existe également des données animales solides soutenant un effet de l'exposition sur l'audition.

- « *Category 2. Human data are lacking whereas animal data indicate an auditory effect under or near existing OELs.* » : **Catégorie 2.** Les données humaines font défaut alors que les données animales indiquent un effet auditif pour des niveaux d'exposition en dessous ou proches des VLEP existantes.

● « *Category 3. Human data are poor or lacking. Animal data indicate an auditory effect well above existing OELs.* » : **Catégorie 3.** Données humaines faibles ou inexistantes. Les données animales indiquent un effet sur l'audition pour des niveaux d'exposition bien supérieurs aux VLEP existantes.

En 2011, l'IRSST classe l'ototoxicité de

plusieurs substances selon 4 catégories [3] :

- « Substance ototoxique » ;
- « Substance possiblement ototoxique » ;
- « Non concluant » ;
- « Aucune preuve ».

En 2012, l'OSHA classe l'ototoxicité de plusieurs substances selon 2 catégories [4] :

- « *Ototoxic substance* » : Substance ototoxique.
- « *Limited evidence that supports the ototoxicity* » : Preuves limitées démontrant une ototoxicité.

Le présent travail classe l'ototoxicité des métaux selon 3 catégories :

- « Potentiel ototoxique avéré » lorsque le niveau de preuve d'une ototoxicité est élevé.
- « Potentiel ototoxique possible » lorsque le niveau de preuve d'une ototoxicité est modéré.
- « Potentiel ototoxique suspecté » lorsque le niveau de preuve est faible.

lequel les données de la littérature sont postérieures aux rapports d'experts pré-cités.

Cet article vise à :

- synthétiser les données publiées dans la littérature sur l'ototoxicité des métaux depuis les rapports émis par l'UE, l'OSHA, l'IRSST et le NEG ;
- évaluer le niveau de preuve disponible sur l'ototoxicité de chaque métal au regard des données identifiées ;
- proposer un classement de ces métaux en 3 catégories suivant le niveau de preuve disponible sur leur potentiel ototoxique.

On distinguera le potentiel ototoxique **avéré** lorsque le niveau de preuve est **élevé**, le potentiel ototoxique **possible** lorsque le niveau de preuve est **modéré**, et le potentiel ototoxique **suspecté** lorsque le niveau de preuve est **faible** (encadré 2).

OTOTOXICITÉ

DÉFINITION

Un agent ototoxique est une substance chimique susceptible d'induire une toxicité sur les fonctions et/ou sur les structures de l'oreille interne [1, 5]. L'OSHA considère qu'il existe trois classes d'ototoxiques : les cochléotoxiques, les vestibulotoxiques et les neurotoxiques [4].

BREFS RAPPELS PHYSIOLOGIQUES SUR L'OREILLE INTERNE

L'oreille interne comprend les organes de l'audition (cochlée) et de l'équilibre (vestibule) (figure 1). La cochlée est formée d'un canal osseux en forme de colimaçon dans lequel se trouvent les tissus sensoriels et les liquides permettant la transduction des ondes sonores

en signaux électriques. Elle est divisée en 3 rampes : les rampes vestibulaire et tympanique qui contiennent la périlymphe et la rampe médiane, ou canal cochléaire, qui renferme l'endolymphe. Le canal cochléaire est tapissé par l'épithélium sensoriel de l'audition : l'organe de Corti (figure 2). Les cellules sensorielles de l'organe de Corti sont les cellules ciliées internes (CCI) et externes (CCE). Leur extrémité apicale est piquée de rangées de stéréocils enchassés dans la membrane tectoriale, tandis que leur base est soutenue par des cellules de soutien qui rendent les CCE solidaires à la membrane basilaire. Lorsqu'un son est capté par l'oreille, les vibrations sonores se propagent du tympan jusqu'à la fenêtre ovale via les osselets de l'oreille moyenne qui transduit et amplifie la pression acoustique en pression mécanique.

► MÉTHODE UTILISÉE DANS CE TRAVAIL POUR CLASSER L'OTOTOXICITÉ DES MÉTAUX

Les classements sur l'ototoxicité émis par les quatre groupes d'experts internationaux (UE, OSHA, IRSST, NEG) ont été analysés et une mise à jour des données bibliographiques publiées ultérieurement a été réalisée. La recherche bibliographique a été faite entre avril et mai 2020 sur PubMed (base Medline) avec les mots « *ototox** », « *hearing loss* », « *vestibul** », « *vertig** » suivi du nom de la substance en mots libres (seul le MeSH term « *lead* » a été utilisé) et en filtrant les articles publiés depuis 2008 (soit un an avant la date de publication du plus ancien des rapports). Les publications identifiées à partir de ces études ont également été analysées. Au total, près de 80 études ont été retenues pour analyse, sur près de 250 références identifiées dans PubMed (redondances incluses). À partir de ces données, le niveau de preuve a été évalué en suivant une méthode proche

de celle utilisée par l'UE et l'IRSST :

- pour chaque substance, les données animales et humaines ont été recueillies et analysées, en privilégiant les données humaines ;
- la qualité méthodologique des études a été prise en compte (type d'étude, taille de l'échantillon, présence de biais...) ainsi que la cohérence des résultats (ampleur de l'effet, nombre d'études rapportant le même effet...);
- le niveau d'exposition à partir duquel l'ototoxicité est observée a été pris en compte.

Ainsi, lorsqu'il existait des données mécanistiques, animales et humaines robustes indiquant une ototoxicité pour des niveaux d'exposition observables en milieu environnemental ou professionnel, le niveau de preuve a été jugé élevé et le potentiel ototoxique avéré. En revanche,

lorsqu'il existait des données mécanistiques et animales robustes indiquant une ototoxicité, mais que les données humaines étaient limitées et/ou indiquaient une ototoxicité pour un niveau d'exposition très élevé par rapport au niveau observable en milieu environnemental ou professionnel ou que la relation dose-réponse était difficile à mettre en évidence, le niveau de preuve a été jugé modéré et le potentiel ototoxique possible. Seuls les métaux figurant dans les classements des groupes d'experts internationaux (UE, OSHA, IRSST, NEG) ont été étudiés à savoir l'arsenic, le cadmium, le dioxyde de germanium, le manganèse, le mercure, le plomb, le triméthylétain, ainsi que le cobalt dont les effets ototoxiques apparaissent dans la littérature depuis la publication de ces rapports.

Figure 1 : Représentation schématique de la cochlée et du vestibule (d'après [6]).

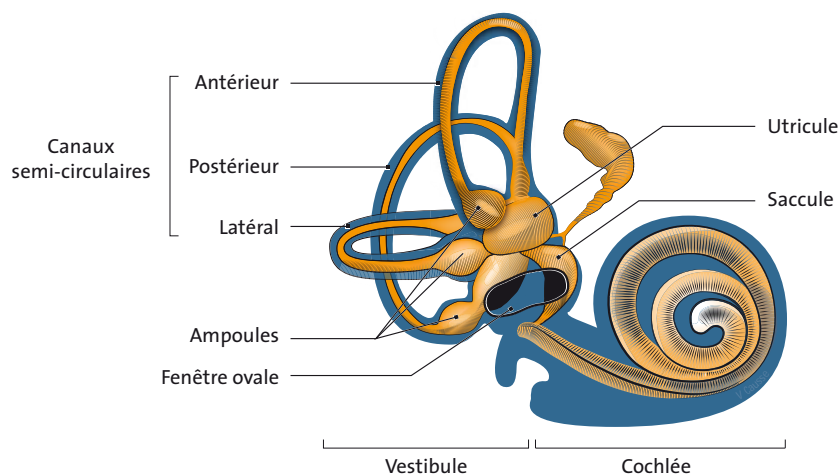
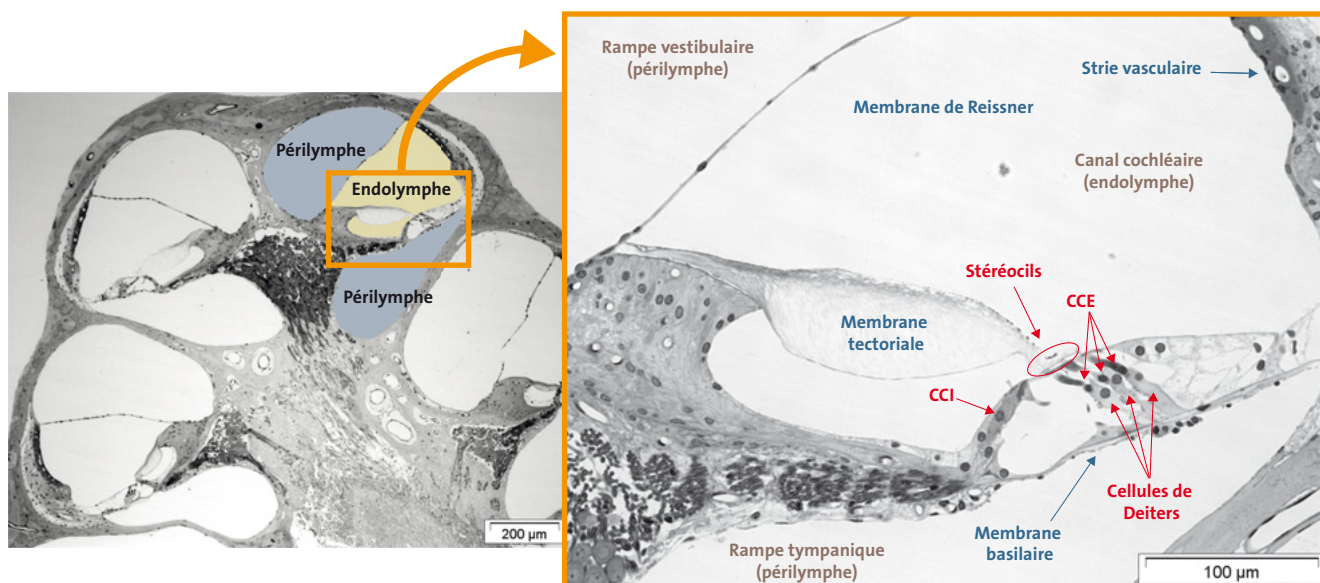


Figure 2 : Coupe axiale de cochlée vue en microscopie optique montrant la position de l'organe de Corti entre les trois rampes.



CCI : cellules ciliées internes. CCE : cellules ciliées externes. (G x 200, source INRS).

La pression générée met alors la périlymphe en mouvement, ce qui va provoquer des oscillations de la membrane basilaire entraînant un mouvement de cisaillement des stéréocils des CCE. Ce cisaillement entraîne l'ouverture et la fermeture de canaux ioniques présents à l'apex des stéréocils. L'ouverture de ces canaux permet au potassium de pénétrer dans les CCE tout en dépolarisant leur membrane plasmique. La présence de prestine et d'actine, fibres de protéines contractiles, le long de la membrane plasmique, permettra une oscillation des cellules en phase avec la fréquence de stimulation acoustique. Ces oscillations très localisées vont entrer en résonance avec le mouvement de la membrane basilaire, ce qui va amplifier la vibration initiale et discriminer l'information délivrée aux CCI. Le traitement du signal est dit « tonotopique », les hautes fréquences stimulent les CCE à la base de la cochlée, tandis que l'apex traite l'information provenant des basses fréquences. Enfin, les CCI transmettent le signal électrique au nerf auditif. Il sera ensuite traité par les voies auditives centrales pour parvenir *in fine* jusqu'au cortex auditif. Les cellules ciliées ne sont pas renouvelables, leur mort conduit à des pertes d'audition.

Le récepteur vestibulaire ou vestibule, également situé dans l'oreille interne, est l'organe périphérique de l'équilibre. Le système vestibulaire échange des informations avec les systèmes visuel et proprioceptif pour maintenir l'équilibre du corps dans l'espace. Le vestibule est composé de cinq structures sensorielles : deux organes otolithiques (sacculé et utricule) qui détectent les accélérations linéaires de la tête, et trois canaux semi-circulaires (latéral, postérieur et antérieur) qui détectent les accélérations angulaires

de la tête. Chacune de ces structures est tapissée d'un épithélium neurosensoriel (la macula pour les organes otolithiques, la crête ampullaire pour les canaux semi-circulaires). Ces épithéliums sensoriels vestibulaires sont composés de cellules ciliées qui détectent les mouvements de la tête et envoient ces informations au système nerveux central *via* la branche vestibulaire du nerf VIII (cochléovestibulaire). Après traitement de l'information vestibulaire et coordination avec les informations visuelles et somesthésiques, deux réflexes sont mis en jeu pour maintenir la posture et stabiliser le regard durant le mouvement de la tête par des actions motrices : le réflexe vestibulo-spinal et le réflexe vestibulo-oculaire [5].

MÉTHODES UTILISÉES POUR EXPLORER L'OREILLE INTERNE

Différentes méthodes peuvent être utilisées pour explorer le fonctionnement du système auditif ou vestibulaire.

EXPLORATION DU SYSTÈME VESTIBULAIRE

Chez l'homme, il existe de nombreuses méthodes permettant d'explorer le fonctionnement du système vestibulaire. L'interrogatoire et l'examen clinique permettent de rechercher des symptômes ou des signes révélateurs de troubles de l'équilibre comme des vertiges, une instabilité ou encore un nystagmus. De plus, de nombreux tests ont été développés pour localiser les atteintes du système vestibulaire à l'aide d'une instrumentation plus ou moins lourde. Il s'agit par exemple des épreuves caloriques permettant de stimuler les ampoules des canaux semi-circulaires horizontaux ; ou des tests oculomoteurs permettant d'évaluer

le fonctionnement des réflexes mis en jeu pour maintenir la posture et stabiliser le regard durant le mouvement de la tête. Certains de ces tests peuvent être réalisés chez l'animal pour lequel d'autres tests neuro-comportementaux spécifiques existent également.

EXPLORATION DU SYSTÈME AUDITIF

Audiométrie

Cet examen réalisable chez l'homme renseigne sur l'atteinte auditive mais pas sur son origine.

Audiométrie tonale. C'est l'examen utilisé en pratique courante pour évaluer le seuil auditif. Il s'agit de mesurer l'intensité à partir de laquelle un son est perçu. Les sons sont appliqués au niveau de chaque oreille à différentes intensités sonores. Le sujet doit signaler dès qu'il entend le son. L'examen peut être réalisé par voie aérienne ou osseuse. Les fréquences testées couvrent généralement le spectre de la parole : 250, 500, 1000, 2000, 3000, 4000, 6000 et 8000 Hertz (Hz). L'audiométrie dite « hautes fréquences » inclut, quant à elle, les fréquences de 9 à 20 kHz [1, 5].

Audiométrie vocale. Il s'agit de déterminer le seuil d'intelligibilité de la parole et de discrimination des phonèmes pour chaque oreille. Les conditions de réalisation sont comparables à celles de l'audiométrie tonale, mais les stimulations utilisées sont des mots, des phonèmes ou des phrases [1].

Oto-émissions acoustiques évoquées

Les oto-émissions acoustiques évoquées (OAE) peuvent être enregistrées chez l'animal et chez l'homme, à l'aide d'un petit microphone placé à l'intérieur du conduit auditif externe. Les OAE sont émises

par les CCE en réponse à un signal sonore. Il existe deux grands types de mesures : les oto-émissions acoustiques évoquées transitoires (TEOAE) émises en réponse à des *stimuli* (clic) de larges bandes de fréquences et les produits de distorsion des oto-émissions acoustiques (DPOAE) qui permettent la discrimination par fréquence.

Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral

Les potentiels évoqués auditifs (PEA) (en anglais, *auditory brainstem response* ou ABR) correspondent à l'activité électrique du système nerveux central générée par des *stimuli* acoustiques. Ils peuvent être enregistrés chez l'animal et chez l'homme par des électrodes placées sur la tête. Une succession de clics est appliquée dans l'une des oreilles, tandis que l'autre oreille est masquée par un bruit blanc. Chaque oreille est testée séparément. La réponse générée se compose d'ondes qui correspondent aux relais anatomiques sur les voies auditives. Une modification de ces ondes peut indiquer une lésion de l'oreille moyenne, de la cochlée, du nerf auditif ou des voies centrales [1, 5].

RÉSULTATS DE L'ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

Les résultats sont présentés pour chaque métal dans l'ordre alphabétique, en commençant par une synthèse des avis émis par les groupes d'experts internationaux, suivie d'une analyse des données publiées depuis ces rapports (chez l'homme, chez l'animal, sur le mécanisme d'action, éventuellement sur une coexposition et sur la vestibulotoxicité). Une conclusion a été tirée à partir de ces différents éléments

sur le niveau de preuve d'une éventuelle ototoxicité et sur le potentiel ototoxique. Les résultats sont présentés en **annexe 1** (pp. 30-31) sous la forme d'un tableau synoptique.

ARSENIC

L'arsenic (As) et ses composés minéraux ont de nombreuses applications industrielles : métallurgie, verre, microcomposants électroniques, insecticides, raticides, herbicides, fongicides, colorants, emballage d'animaux, tannerie, médicament humain ou vétérinaire... L'alimentation, surtout la consommation de produits de la mer, peut aussi être une source d'exposition de la population générale [7, 8].

CLASSEMENT OTOTOXIQUE ÉMIS PAR LES GROUPES D'EXPERTS INTERNATIONAUX

L'UE classe l'As comme ototoxique suspecté jugeant les données acceptables et l'OSHA jugeant les données limitées. Ce classement repose notamment sur une étude menée auprès d'enfants vivant dans une zone hautement contaminée par l'As et présentant un seuil auditif plus élevé (surtout sur les basses fréquences) que des enfants non exposés (taux moyen dans les cheveux de l'ordre de 0,3-3,8 µg/g vs 0,15 µg/g) [Bencko 1977 cité dans [1]]. Le classement repose aussi sur des études animales qui ont montré des dommages de l'organe de Corti et de la strie vasculaire après une exposition à l'arsenilate de sodium ou à des dérivés acétylés [Anniko 1976 et Miller 1985 cités dans [1]]. Chez le cochon d'Inde, les effets sur l'organe de Corti s'observent à partir de 20 mg/kg (injection sous-cutanée) avec une plus grande sensibilité des CCE à l'apex de la cochlée [Anniko 1976 cité dans [1]]. L'IRSST et le NEG n'ont pas évalué l'ototoxicité de l'As.

ANALYSE DES ÉTUDES PUBLIÉES DEPUIS CES RAPPORTS D'EXPERTS INTERNATIONAUX

Chez l'homme

L'exposition à l'As, qu'elle soit environnementale ou professionnelle, est associée à des pertes d'audition objectivées par questionnaire, audiométrie ou mesure des DPOAE [9 à 11]. La littérature ne montre pas de relation évidente entre l'arsenic sanguin ou urinaire et les pertes auditives [11 à 14]. En revanche, il est retrouvé une relation entre les concentrations d'As dans les ongles (1,4-1,6 µg/g) ou dans les cheveux (0,5 µg/g) et l'élévation du seuil audiométrique [15, 16], ainsi qu'avec les baisses des DPOAE (pour des concentrations dans les ongles de 0,06 µg/g) [17]. Ces niveaux d'exposition sont de l'ordre de ceux observés en population générale (où la concentration dans les ongles est généralement inférieure à 1 µg/g et dans les cheveux à 0,03 µg/g) [18]. À noter cependant les limites de ce biomarqueur (grandes variations interindividuelles et possibilité de contamination). Il est pertinent seulement lorsque l'absorption est digestive ou parentérale [18].

Chez l'animal/mécanismes

Chez la souris, l'administration orale *via* l'eau de boisson d'arsénite de sodium (22,5 mg/L) entraîne une élévation du seuil auditif ainsi qu'une augmentation du taux d'As dans les liquides de l'oreille interne. Le taux d'As dans l'oreille interne est corrélé au taux retrouvé dans les griffes [16, 19]. *Ex vivo*, l'exposition pendant 48 à 72 h de l'organe de Corti en culture à 0,3 µg/mL d'As entraîne des lésions du ganglion spiral et des fibres auditives [16, 19]. Aucune étude n'a été identifiée sur les effets de l'As sur le système vestibulaire ou sur les effets

ototoxiques d'une coexposition à d'autres métaux ou au bruit.

CONCLUSION

Seuls l'UE et l'OSHA ont évalué l'ototoxicité de l'As et suspecté un potentiel ototoxique. Les études publiées depuis renforcent surtout les données humaines avec la mise en évidence d'une association entre le taux d'As dans les phanères et des pertes d'audition ou des anomalies des DPOAE pour des concentrations qui reflètent celles trouvées dans des expositions environnementales ou professionnelles. De nouvelles études *ex vivo* montrent aussi que l'As peut altérer les fibres du nerf auditif et les neurones du ganglion spiral (SGN), en plus de la strie vasculaire et de l'organe de Corti. Au regard de l'ensemble de ces données, **le niveau de preuve sur l'ototoxicité de l'As est jugé élevé.**

CADMIUM

L'utilisation du cadmium (Cd) est aujourd'hui strictement réglementée en Europe. Elle est restreinte notamment pour la coloration des matières plastiques et peintures, la stabilisation des (co)polymères du chlorure de vinyle, le cadmiage des métaux, la fabrication de bijoux et de métaux d'apport pour le brasage fort. Son utilisation reste possible dans certains secteurs où elle est techniquement indispensable : aéronautique, aérospatiale, exploitation minière, nucléaire, défense et fabrication des contacts électriques. La principale source d'exposition pour la population générale est l'alimentation, surtout la consommation de fruits de mer et d'abats [8, 20].

CLASSEMENT OTOTOXIQUE ÉMIS PAR LES GROUPES D'EXPERTS INTERNATIONAUX

L'UE classe le Cd comme ototoxique suspecté jugeant les données ac-

ceptables tandis que l'OSHA juge les données limitées. Ce classement repose notamment sur une étude ayant montré que des rats exposés par voie orale (eau de boisson) à du chlorure de Cd pendant 30 jours développent une perte auditive dès 5 ppm et une altération des DPOAE et du test ABR au-delà de 15 ppm, signant une atteinte de la cochlée et des voies auditives [Ozcaglar 2001 cité dans [1]]. Cette exposition s'accompagne d'une accumulation de Cd dans les osselets et le labyrinthe.

ANALYSE DES ÉTUDES PUBLIÉES DEPUIS CES RAPPORTS D'EXPERTS INTERNATIONAUX

Chez l'homme

L'exposition au Cd provoque des pertes d'audition [21 à 23], mais les résultats des études ne montrent pas toujours de relation dose-effet. Les pertes d'audition objectivées par audiométrie semblent proportionnelles à la concentration sanguine de Cd lorsque le niveau d'exposition est suffisamment élevé (0,80 à 8,50 µg/L) [13, 24, 25]. Ces niveaux d'exposition sont élevés par rapport à ceux généralement mesurés en population générale, de l'ordre de 0,7 µg/L chez les non-fumeurs, 3 µg/L chez les fumeurs et en milieu professionnel où la valeur limite biologique est inférieure à 4 µg/L [26]. La seule étude analysée qui établit une relation entre la concentration urinaire de Cd et des pertes d'audition [14] décrit un niveau d'exposition plus faible que les études qui ne retrouvent pas de relation [27 à 29].

Chez l'animal/mécanismes

Chez la souris, l'exposition au Cd à partir de 150 mg/L (eau de boisson) entraîne une élévation du seuil des ABR dans les fréquences élevées (32 kHz) [30].

In vitro, l'exposition au Cd peut induire de manière dose-dépendante la mort des cellules ciliées, voire des cellules de soutien [30 à 35]. Ce phénomène est également observé chez le *zebrafish* [36]. La toxicité s'étend de la base vers l'apex avec l'augmentation de la concentration et touche également les SGN. Le premier effet observé est une désorganisation des cellules ciliées évoquant une interruption des jonctions entre les cellules ciliées et les cellules de soutien [34]. Dans la cellule, l'exposition au Cd induit un stress oxydant, perturbant certaines voies de signalisation (comme les *Extracellular signal-regulated Kinases* – ERK) et l'activité des métalloprotéinases de la matrice, résultant *in fine* l'apoptose [30, 31, 33]. Plusieurs antioxydants protègent contre l'ototoxicité du Cd *in vitro* en empêchant l'activation des ERK et des caspases [30, 31]. Les canaux de mécanotransduction pourraient être une voie d'entrée du Cd dans la cellule comme cela a été montré pour d'autres agents ototoxiques (ex : aminoglycosides). Chez le *zebrafish*, le blocage de l'activité de mécanotransduction des cellules ciliées par un composé chimique, ou par une mutation génique, diminue la cytotoxicité du Cd. Il n'existe pas de transporteur spécifique permettant au Cd de rentrer dans la cellule ciliée, mais des études menées sur d'autres types cellulaires ont montré que le Cd pourrait aussi utiliser les transporteurs du zinc ou du fer [36]. Aucune étude sur les effets du Cd sur le système vestibulaire n'a été identifiée.

Coexposition

Une potentialisation des effets ototoxiques du Cd par le furosémide (élévation du seuil ABR et perte des cellules ciliées) est décrite chez le rat après injection intrapéritonéale

pendant 7 jours de 5 mg/kg de chlorure de Cd et de 200 mg/kg de furo-sémide [Withworth 1999 cité dans [22]].

CONCLUSION

Seuls l'UE et l'OSHA ont évalué l'ototoxicité du Cd et ont suspecté un potentiel ototoxique. Les études publiées depuis ces avis précisent surtout le mécanisme d'action. Les cellules ciliées et les cellules nerveuses du système auditif périphérique apparaissent plus sensibles que les voies auditives centrales, avec une sensibilité croissante de la base de la cochlée vers l'apex. De plus, le Cd induit un stress oxydant, il perturbe certaines voies de signalisation et induit la mort cellulaire en partie *via* l'apoptose. Chez l'homme, les résultats sont plus disparates. Certains d'entre eux envisagent un potentiel ototoxique du Cd à des niveaux d'exposition environnementaux. Au regard de l'ensemble de ces données, **le niveau de preuve sur l'ototoxicité du Cd est jugé modéré.**

COBALT

Le cobalt (Co) et ses composés sont utilisés pour la fabrication d'alliages résistants (aimants, prothèses, métaux frittés, aciers spéciaux), d'électrodes pour accumulateur, lors de l'émaillage du fer et de l'acier ou encore dans la galvanoplastie. Ils se retrouvent dans la composition de nombreux produits : siccatifs, pigments, catalyseurs, fertilisants, additifs alimentaires pour animaux [37]. L'exposition *via* l'alimentation reste généralement limitée.

Aucun classement ototoxique émis par les groupes d'experts internationaux

ANALYSE DES ÉTUDES PUBLIÉES DEPUIS CES RAPPORTS D'EXPERTS INTERNATIONAUX

Chez l'homme

Plusieurs études de cas « *case reports* » décrivent une prévalence accrue de troubles auditifs (perte d'audition, acouphènes) et/ou vestibulaires chez des patients possédant une prothèse contenant du Co [21, 38 à 40]. La mise en évidence d'une relation dose-effet est suggérée par l'étude de Jelsma et al. [41] dans laquelle les symptômes oculo-vestibulaires sont plus fréquents chez les patients ayant une concentration sanguine élevée en Co. Dans une revue de la littérature, des troubles de l'audition ont été décrits pour des niveaux d'exposition de l'ordre de 820 à 2 100 µg/L [42]. Ces niveaux d'exposition sont nettement supérieurs à ceux généralement observés en population générale (95^e percentile de la concentration sanguine de cobalt < 0,45 µg/L chez l'homme et < 0,62 µg/L chez la femme [43]).

Chez l'animal/mécanismes

Chez l'animal (lapin et rat), le Co entraîne des troubles de l'audition, les dommages ciblent préférentiellement les cellules ciliées (surtout les CCE) de la base de la cochlée et les SGN. La mort cellulaire se fait par apoptose déclenchée par un stress oxydatif [44]. En effet, *in vivo* et *in vitro*, le Co augmente la quantité d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) dans la cochlée, ainsi que l'expression de marqueurs et cytokines proinflammatoires [45]. Chez la souris, une étude menée *in vitro* sur des lignées cellulaires, confirmée par une étude *in vivo*, montre que l'exposition au Co à faibles doses peut augmenter l'expression de protéines impliquées dans la réponse antioxydante et/ou hypoxique et limiter les pertes d'audition induites par le bruit [46, 47]. Aucune étude sur les effets ototoxiques d'une coexposition à d'autres métaux ou au bruit n'a été identifiée.

CONCLUSION

Aucune classification n'a été émise sur l'ototoxicité du Co. Des publications postérieures à 2008 décrivent chez l'homme une recrudescence de symptômes auditifs et vestibulaires après exposition professionnelle à des niveaux très élevés ou *via* l'implantation de certaines prothèses. Des études animales renforcent l'idée d'une cytotoxicité du Co sur l'oreille interne, en particulier sur les CCE de la base de la cochlée et les SGN. Au regard de l'ensemble de ces données, **le niveau de preuve sur l'ototoxicité du cobalt est jugé modéré.**

DIOXYDE DE GERMANIUM

Le germanium est utilisé dans divers secteurs : industries électronique (semi-conducteur, panneaux solaires, systèmes infrarouges, de détection ou de fibre optique), chimique (catalyseur de polymérisation) et pharmacologique. Le germanium constitue un polluant majeur de l'industrie du cuir et de la combustion du charbon. En population générale, l'alimentation quotidienne constitue la principale source d'exposition [8].

CLASSEMENT OTOTOXIQUE ÉMIS PAR LES GROUPES D'EXPERTS INTERNATIONAUX

Le dioxyde de germanium (GeO₂) a été classé par l'UE comme ototoxique confirmé jugeant les données robustes et par l'OSHA comme ototoxique. Ce classement repose sur des études animales montrant que l'exposition orale chez le rat (100 mg/kg/j pendant 4 semaines *via* l'eau de boisson) et chez le cochon d'Inde (0,5 % de la nourriture pendant 2 mois) induit des troubles de l'audition, une dégénérescence de la strie vasculaire et des cellules de soutien, ainsi qu'une altération des ABR [Yamasoba 2006 et Lin 2009 cité dans [1]]. L'IRSST et le NEG

n'ont pas évalué l'ototoxicité du GeO₂.

ANALYSE DES ÉTUDES PUBLIÉES DEPUIS CES RAPPORTS D'EXPERTS INTERNATIONAUX

Il n'a pas été trouvé d'étude.

CONCLUSION

Seuls l'UE et l'OSHA ont évalué l'ototoxicité du GeO₂ et l'ont classé comme ototoxique à partir de données obtenues chez l'animal. En effet, le GeO₂ induit des troubles de l'audition, une dégénérescence de la strie vasculaire et des cellules de soutien, ainsi qu'une altération de la transmission neuronale au niveau du tronc cérébral. Toutefois, aucune étude récente ne renforce ces suspicions. Au regard de l'ensemble de ces données, **le niveau de preuve sur l'ototoxicité du GeO₂ est jugé modéré.**

MANGANÈSE

Le manganèse (Mn) est principalement utilisé dans la métallurgie comme agent désoxydant et désulfurant, dans la préparation d'alliage (aciers) et dans la soudure à l'arc. Le dioxyde de manganèse est surtout utilisé comme matière première (métal, alliage), constituant de piles et d'électrodes de soudage, oxydant, pigment, siccatif (peintures, vernis). L'alimentation est la principale source d'exposition en population générale [8, 49].

CLASSEMENT OTOTOXIQUE ÉMIS PAR LES GROUPES D'EXPERTS INTERNATIONAUX

L'UE classe le Mn comme ototoxique suspecté jugeant les données insuffisantes alors que l'OSHA juge les données limitées. L'avis de l'UE repose sur deux études de cohorte menées par la même équipe rapportant des troubles de l'audition chez des travailleurs exposés (de façon aiguë ou chronique), sans que

le niveau d'exposition soit systématiquement précisé [Nikolov 1974 cité dans [1]]. L'IRSSST et le NEG n'ont pas évalué l'ototoxicité du Mn.

ANALYSE DES ÉTUDES PUBLIÉES DEPUIS CES RAPPORTS D'EXPERTS INTERNATIONAUX

Chez l'homme

Des troubles auditifs ont été décrits chez des travailleurs exposés à des taux élevés de Mn (soudeurs, fondeurs) ou chez des personnes consommant l'eau de puits contaminée. Néanmoins, l'interprétation de ces observations est difficile du fait de facteurs confondants pouvant induire des troubles de l'audition [21, 50]. Toutefois, d'autres études ont montré que le taux de Mn dans les ongles (médiane à 3,4 µg/g) était associé à la diminution des DPOAE à 3 kHz [17] et à des pertes d'audition dans les hautes fréquences (concentration moyenne de 7,3 µg/g) [51]. Chez les travailleurs en aciérie, aucune relation entre le taux de Mn sanguin (de l'ordre de 15 µg/L) et les pertes d'audition n'a été retrouvée [13].

Chez l'animal/mécanismes

L'administration de Mn (par voie orale via l'eau de boisson) accélère la perte d'audition liée à l'âge chez la souris dès 1,65 mg/L (dégénérescence des SGN) [52]. Aussi chez la souris, il a été montré que le taux de Mn dans les griffes est corrélé au taux de Mn dans l'oreille interne [51]. Chez l'animal, le Mn administré par voie orale (eau de boisson) ou par injection sous cutanée s'accumule dans la cochlée et peut persister plusieurs semaines [53]. Une accumulation de Mn dans les noyaux auditifs centraux est également rapportée [Mullin 2015 cité dans [54]]. *Ex vivo*, quelques micromolaires de Mn engendrent des lésions de l'oreille interne dont l'ampleur est propor-

tionnelle à la dose administrée et au temps [21, 54, 55]. Les SGN présentent une plus grande sensibilité que les cellules ciliées, les CCI ont une sensibilité supérieure à celles des CCE et les CCE de la base sont plus sensibles que celles de l'apex [56]. La mort cellulaire relève notamment de l'apoptose via l'induction d'un stress oxydant, l'activation de voies de signalisation (JNK, MAP kinases...) et vraisemblablement d'altérations de la fonction mitochondriale. Certaines molécules antioxydantes (ex : N-acétyl-cystéine) montrent un effet protecteur sur l'ototoxicité du Mn [55, 57]. Aucune étude sur les effets du Mn sur le système vestibulaire n'a été identifiée.

Coexposition

Chez la souris, il n'a pas été trouvé d'effet conjoint du Mn et du bruit sur l'audition (DPOAE, ABR, histologie) après administration orale de 10 mg/L [54]. Inversement, chez le lapin, les effets du bruit (110 dB, 8h/jour pendant 12 jours) sur l'audition (DPOAE) sont potentialisés en cas de coexposition avec des fumées de soudage contenant des taux élevés de Mn [Mirzaee 2007 cité dans [54]].

CONCLUSION

Seuls l'UE et l'OSHA ont évalué l'ototoxicité du Mn, jugeant les données insuffisantes ou limitées. Les données publiées postérieurement précisent le mécanisme d'action. Chez l'animal, le Mn ciblerait le système auditif périphérique, en particulier les cellules ciliées et le ganglion spiral, via l'induction d'un stress oxydant menant à l'apoptose. Chez l'homme, certaines études suggèrent une association entre le taux de Mn dans les ongles et une toxicité cochléaire avec troubles auditifs prédominant sur les hautes fréquences. Mais il est difficile de rattacher ces effets à une exposition au Mn à des niveaux environnemen-

taux ou professionnels. Au regard de l'ensemble de ces données, **le niveau de preuve sur l'ototoxicité du Mn est jugé modéré.**

MERCURE

Le mercure (Hg) se retrouve principalement dans l'industrie chimique pour l'électrolyse (cathode liquide) ou la synthèse de dérivés minéraux ou organiques, dans l'industrie électrique (piles, lampes, tubes fluorescents), l'extraction de métaux précieux (or, argent) et la dentisterie (amalgames). Les composés minéraux sont utilisés comme composants de piles sèches ou électrolytes pour accumulateurs, électrodes, catalyseurs, intermédiaires pour la fabrication de dérivés organo-mercuriels, réactifs de laboratoire ou pigments. En population générale, les principales sources d'exposition sont l'alimentation (surtout les gros poissons, forme organique) et les amalgames dentaires (forme inorganique) [8, 58].

CLASSEMENT OTOTOXIQUE ÉMIS PAR LES GROUPES D'EXPERTS INTERNATIONAUX

L'UE, l'OSHA et le NEG classent le Hg comme ototoxique, seul l'IRSST considère les données insuffisantes. Cette différence semble tenir au *corpus* d'études analysées, celui-ci semble plus grand chez les groupes d'experts qui ont classé le Hg comme ototoxique. Pour les composés inorganiques du Hg, deux études chez l'homme présentent des résultats contradictoires (test ABR) pour des niveaux d'exposition proches (325-350 mg/g de créatinine) [3]. Une autre étude décrit une altération des PEA pour des niveaux d'exposition de l'ordre de 0,008 mg/m³ [2]. Chez le rat, il n'est pas retrouvé d'effet ototoxique (test ABR) après une exposition orale chronique (HgCl₂ 0,4-1,6 mg/kg administré par gavage sur 12 semaines) [59]. Pour

les composés alkylés, deux études chez l'homme (exposition environnementale) décrivent des pertes auditives mais il est difficile de les rattacher à l'exposition au Hg du fait de la non prise en compte des variables confondantes [3]. Chez le singe, l'ingestion de chlorure de méthylmercure (10 µg/kg/j pendant la gestation et 4 années *post-partum*) est associée à une diminution du seuil auditif (LOAEL) [Rice 1998 cité dans [2]]. Pour le mercure vapeur, deux études chez les travailleurs rapportent une altération du test ABR pour un niveau d'imprégnation de 142-597 mg de créatinine dans l'une et pour un niveau d'exposition de 0,008 mg/m³ dans l'autre [3]. Ce niveau d'exposition est de l'ordre de celui observable en milieu professionnel : en France, la valeur limite d'exposition professionnelle moyennée sur 8h varie selon les composés du mercure entre 0,01 et 0,1 mg/m³ [60].

ANALYSE DES ÉTUDES PUBLIÉES DEPUIS CES RAPPORTS D'EXPERTS INTERNATIONAUX

Chez l'homme

Trois études de cohorte rapportent une prévalence plus élevée de pertes auditives chez des personnes exposées au Hg par différents modes d'exposition, soit professionnel [61], soit alimentaire [62], soit iatrogène *via* des amalgames dentaires [63]. En revanche, à des taux d'exposition plus faibles, trois autres études prenant en compte l'exposition de la population générale [14, 25] ou plus précisément d'habitants de zones proches d'une mine d'or [17] ne retrouvent pas de relation. De plus, les études incluant la mesure des otoémissions acoustiques ne mettent pas en évidence de relation avec l'exposition environnementale au Hg (concentration médiane dans les

cheveux 10,91 µg/g ; dans les ongles 0,31 µg/g) [17, 64].

Chez l'animal/mécanismes

Les travaux d'une équipe taïwanaise suggèrent le rôle du stress oxydant et de l'inhibition de la Na-K-ATPase dans l'ototoxicité du méthylmercure, du cinabre et du chlorure de Hg [65 à 67]. Chez le rongeur, l'exposition au Hg, sous forme de méthylmercure et chlorure de Hg lors du développement, perturbe les résultats des tests ABR, de l'équilibre moteur et des DPOAE avec une accélération de la presbycusie [67, 68]. *In vitro*, le Hg est capable de perturber le flux de potassium des CCE de façon dose-dépendante [Liang 2003 cité dans [21]] ce qui perturbe le potentiel de repos membranaire, mais les concentrations étudiées sont supérieures à celles observées *in vivo* (1,0 - 100 mmol/L). Les dommages les plus précoces et les plus sévères de l'épithélium sensoriel se situent au niveau de l'apex [Anniko 1978 cité dans [21]].

Aucune étude n'a été identifiée sur les effets du Hg sur le système vestibulaire ou sur les effets ototoxiques d'une coexposition à d'autres métaux ou au bruit.

CONCLUSION

L'OSHA, l'UE et le NEG s'accordent pour classer le Hg comme ototoxique, seul l'IRSST juge les données non concluantes. Depuis la date de publication de ces rapports, les études publiées apportent des arguments supplémentaires en faveur d'une relation entre les pertes d'audition et l'exposition au Hg professionnelle ou iatrogène *via* des amalgames dentaires. Des études menées chez l'animal précisent aussi les cibles du Hg à savoir les CCE et soulignent le rôle du stress oxydant et du dysfonctionnement de la Na-K-ATPase. Au regard de l'ensemble de ces don-

nées, **le niveau de preuve sur l'ototoxicité du Hg est jugé élevé.**

PLOMB

Le plomb (Pb) et ses composés sont présents dans divers secteurs d'activités : fabrication et réparation d'accumulateurs au Pb, récupération de batteries ou vieux métaux, fabrication d'alliages, fabrication et application d'émaux et frittés au Pb, fabrication et restauration de vitraux, ébarbage et polissage d'objets contenant du Pb, brasage étain-Pb, fabrication et utilisation de pigments au Pb, intervention sur des peintures ou matériaux contenant du Pb, traitements de surface, fabrication de verre, de munitions, de blindage, gainage de câbles électriques et protection contre les rayonnements ionisants. En population générale, les principales sources d'exposition sont l'eau de boisson (selon le réseau de distribution et l'acidité de l'eau), l'alimentation (généralement limitée) et les poussières (selon l'activité industrielle de proximité) [8, 69].

CLASSEMENT OTOTOXIQUE ÉMIS PAR LES GROUPES D'EXPERTS INTERNATIONAUX

L'UE, l'OSHA, l'IRSST et le NEG s'accordent pour classer le Pb comme ototoxique. Ce classement repose sur des études humaines (travailleurs, enfants) et animales (singe) dans lesquelles l'exposition chronique au Pb est associée à des troubles de l'audition de façon dose-dépendante. Chez le singe, une concentration de 35-40 µg/dL est sans effet, alors qu'une concentration de 55 µg/dL perturbe significativement les PEA [Lasky 2001 et Lisen-thal 1996 cités dans [2]]. En milieu professionnel, des plombémies de 28 à 57 µg/dL (valeur pondérée sur la durée d'une vie) sont associées à des troubles de l'audition [2]. Peu

d'études se sont intéressées à l'interaction entre l'exposition au Pb et au bruit. L'étude de Wu et al., menée en milieu professionnel (fabrication de batterie plomb), n'a pas mis en évidence de relation entre la plombémie de l'ordre de 57 µg/dL et les pertes auditives [Wu 2000 cité dans [2]].

ANALYSE DES ÉTUDES PUBLIÉES DEPUIS CES RAPPORTS D'EXPERTS INTERNATIONAUX

Chez l'homme

Plusieurs études menées aux États-Unis auprès d'échantillons représentatifs de la population générale montrent une relation entre la concentration de Pb osseuse (22,5 µg/g et 32,5 µg/g en moyenne dans l'os trabéculaire et cortical, respectivement) ou la plombémie (au-delà d'environ 2 µg/dL) et le seuil auditif, surtout dans les hautes fréquences [14, 24, 70]. De même, trois études menées en Corée du Sud mettent en relation la plombémie (autour de 2-2,5 µg/dL) et les pertes d'audition localisées aussi dans les hautes fréquences, avec une relation dose-réponse [25, 71, 72]. Une autre étude, menée auprès de personnes âgées de 9 à 78 ans vivant à proximité d'une mine d'or, met en évidence une relation entre la concentration dans les ongles (3,93 µg/g) et l'amplitude des DPOAE à 3-4 kHz [17]. Enfin, une étude de cohorte menée dans une aciérie (exposition au Mn, Cu, Zn, As, Cd, Pb), montre que le Pb est le seul métal dosé pour lequel il est retrouvé une corrélation entre la concentration sanguine (≥ 7 µg/dL) et les pertes d'audition (de 3 à 8 kHz) [13].

Chez l'animal/mécanismes

Chez le rat et le cochon d'Inde, l'exposition au Pb de plus de 30 jours (chez le rat : 300 ppm/j dans l'eau

de boisson ou 4 mg/kg par gavage ; chez le cochon d'Inde : 2 mmol/L dans l'eau de boisson ou 50 mg/kg 2 fois/semaine par injection intrapéritonéale) altère les résultats du test ABR évoquant plutôt une atteinte périphérique de la cochlée, que des voies de conduction nerveuse [73 à 75]. Chez la souris, l'exposition au Pb pendant le développement altère la structure des axones et la fonction des noyaux auditifs du tronc cérébral [76]. Après une exposition orale continue au Pb (eau de boisson) chez le cochon d'Inde, la plombémie augmente rapidement et se stabilise à partir du 15^e jour, alors qu'elle augmente significativement dans le tronc cérébral à partir du 60^e jour et dans la cochlée à partir du 90^e jour [75]. *Ex vivo* (culture organotypique de cochlée de rat), l'exposition au Pb (> 2 millimolaires pendant 72h) entraîne des lésions des fibres du nerf auditif périphérique et des SGN avant que les cellules ciliées ne soient atteintes [77]. *In vivo*, l'exposition au Pb (par injection intrapéritonéale chez le cochon d'Inde ou *via* l'eau de boisson chez le rat) induit aussi une altération des jonctions serrées de la barrière hémato-labyrinthique suggérant une augmentation de la perméabilité [74]. La mort des cellules de l'oreille interne induite par le Pb semble liée au stress oxydant et implique l'apoptose chez la souris (à partir de 2 mmol/L dans l'eau pendant 28 jours) et possiblement l'autophagie chez le cochon d'Inde après exposition orale à l'acétate de Pb (2 mmol/L dans l'eau) [75, 78].

Coexposition.

Dans un échantillon de la population générale des États-Unis, les personnes présentant des taux sanguins élevés de Pb et de Cd présentent une perte auditive plus élevée que celles exposées à l'un des

deux métaux (19 % vs 7,3 % pour le Cd seul et 10,1 % pour le Pb seul) [24]. En revanche, chez la souris, aucun effet synergique sur l'audition (ABR, DPOAE) n'a été montré lors d'une coexposition au Pb et au Cd *via* l'eau de boisson (taux sanguin moyen en Cd entre 1,3 et 27,2 µg/L ; en Pb entre 2,89 et 60,1 µg/dL) [79]. Chez la souris, l'exposition chronique au Pb (eau de boisson) augmente les seuils auditifs de façon à potentialiser l'effet du bruit [78]. Néanmoins, ces résultats n'ont pas été retrouvés chez l'homme au sein d'un échantillon de la population générale sud coréenne avec une exposition au bruit évaluée *via* l'utilisation d'écouteurs [71].

Trouble de l'équilibre

Une relation entre une dysfonction vestibulaire (mise en évidence à l'examen clinique) et l'exposition au Pb (plombémie entre 3,3 et 48 µg/dL) est décrite au sein d'un échantillon de la population générale des États-Unis [80]. Ce type de relation est également rapporté chez l'animal. Chez la souris, une corrélation est observée entre la concentration moyenne de Pb dans l'os (178 mg/kg) et une instabilité de la tête (sans perte des cellules ciliées de l'utricule), après une exposition orale au Pb (eau de boisson) pendant 10 semaines [81].

CONCLUSION

L'UE, l'OSHA, l'IRSST et le NEG classent le Pb comme ototoxique. Les données publiées postérieurement renforcent ce classement. *In vitro*, le Pb présente une toxicité sur les cellules de l'oreille interne, en particulier les cellules ganglionnaires spirales, mais aussi sur les cellules ciliées de la base de la cochlée. Il peut également altérer la perméabilité de la barrière hémato-labyrinthique. L'exposition au Pb chez l'ani-

mal, comme chez l'homme, a ainsi été associée à des pertes d'audition prédominantes dans les hautes fréquences (pour des plombémies à partir de 2 µg/dL) et à des dysfonctions vestibulaires (pour des plombémies entre 3,3 et 48 µg/dL). Ces plombémies sont de l'ordre de celles observables en milieu professionnel ou environnemental (dans la population générale, le 95^e percentile de la plombémie est inférieur à 29 µg/L et, en milieu professionnel, la valeur limite biologique est fixée à 180 µg/L [ANSES 2019 cité dans [82]]). Au regard de l'ensemble de ces données, **le niveau de preuve sur l'ototoxicité du Pb est jugé élevé.**

TRIMÉTHYLÉTAIN

L'étain (Sn) et ses dérivés sont utilisés dans divers secteurs et produits : étamage (fer, cuivre), contenants alimentaires, production d'alliages, objets décoratifs, robinetterie, brasage Sn-Pb, amalgames dentaires...). Les dérivés organiques sont principalement utilisés comme biocides, peintures antifouling, stabilisants du PVC ou catalyseurs pour la production de polyuréthane et de silicone. En population générale, l'exposition aux dérivés organiques par l'alimentation (surtout les produits de la mer) est faible [8, 83].

CLASSEMENT OTOTOXIQUE ÉMIS PAR LES GROUPES D'EXPERTS INTERNATIONAUX

Le triméthylétain est classé comme ototoxique par l'UE et l'OSHA, alors que l'IRSST et le NEG jugent le niveau de preuve insuffisant. Ces avis semblent reposer sur une analyse différente d'un même corpus d'études. Il s'agit surtout de données animales qui montrent des pertes d'audition après exposition au triméthylétain ou triéthylétain,

avec une relation dose-réponse chez le rat ainsi qu'une perte des CCE et une altération de la strie vasculaire chez le cochon d'Inde. Il est à noter une particularité selon l'espèce : le rat (NOAEL ou dose maximale sans effet toxique observable à 2 mg/kg) est moins sensible que le cochon d'Inde (LOAEL ou dose minimale avec effet toxique observable à 0,2 mg/kg). Chez l'homme, des cas d'intoxication professionnelle au triméthylétain sont décrits avec notamment des troubles de l'audition et un nystagmus [1, 2].

ANALYSE DES ÉTUDES PUBLIÉES DEPUIS CES RAPPORTS D'EXPERTS INTERNATIONAUX

Chez l'animal/mécanismes

Chez le rat (*in vivo* et *ex vivo*), l'exposition au triméthylétain entraîne des lésions de la cochlée dose-dépendantes et affecte préférentiellement les fibres du nerf auditif et les SGN, vraisemblablement en induisant l'apoptose. L'activité du nerf auditif est altérée surtout dans les hautes fréquences [84, 85]. Aucune étude n'a été identifiée sur les effets du triméthylétain sur le système vestibulaire ou sur les effets ototoxiques d'une coexposition au triméthylétain et à d'autres métaux ou au bruit.

CONCLUSION

Le triméthylétain est classé par l'UE et l'OSHA comme ototoxique sur la base d'études surtout animales, alors que l'IRSST et le NEG jugent le niveau de preuve insuffisant. Les données publiées depuis ces rapports apportent des précisions sur le mécanisme d'action. Chez le rat, le triméthylétain est reconnu toxique pour l'oreille interne de façon dose-dépendante. Les données chez l'homme restent très limitées. Au regard de l'ensemble de ces

données, **le niveau de preuve sur l'ototoxicité du triméthylétain est jugé modéré.**

DISCUSSION

Le travail bibliographique réalisé dans cet article visait à synthétiser les données disponibles sur l'ototoxicité des métaux pour proposer une classification de leur potentiel ototoxique. Le choix des métaux (Pb, As, Mn, Cd, Hg, Sn, Ge) se basait sur les métaux cités dans les rapports internationaux de groupes d'experts (UE, OSHA, IRSST, NEG) dont les dernières versions datent de 2009. L'actualisation des données depuis ces rapports a été réalisée grâce à une recherche bibliographique sur la base MedLine exclusivement. Le Co a été ajouté aux métaux étudiés car des informations sur son ototoxicité ont été identifiées lors de la recherche bibliographique. Les résultats obtenus apportent des connaissances nouvelles sur l'ototoxicité de ces huit métaux et sur leurs mécanismes d'action, mais quelques points peuvent encore être discutés.

Tout d'abord, la recherche bibliographique s'est limitée à la base MedLine considérée comme la plus complète concernant la santé humaine. Ensuite, le choix de ne pas utiliser la recherche par « *MeSH term* » proposée par MedLine (sauf pour le plomb) a permis d'identifier un maximum de publications car un délai de 6 mois à 1 an est nécessaire entre la parution d'un article et son indexation. Or plus de 250 études ont été publiées dans MedLine sur les ototoxiques sur la seule année 2020. Pour ce travail, près de 80 études ont été analysées. Il s'agissait surtout d'études expérimentales ou d'études menées chez l'homme

dans le cas d'une exposition environnementale. Très peu s'intéressaient au milieu professionnel. Pour évaluer le niveau de preuve disponible sur l'ototoxicité de chaque métal, la méthode utilisée dans ce travail était proche de celle utilisée par certains groupes d'experts comme l'IRSST ou l'INRS dans l'outil MiXie [86]. Elle consistait, notamment, à privilégier les études humaines, jugées souvent plus significatives et pertinentes que les études animales. Ces dernières posent le problème de l'extrapolation et peuvent être soumises à des différences de sensibilité inter-espèces.

La méthode consistait aussi à évaluer le niveau d'exposition à partir duquel l'effet était observé, pour voir s'il était proche d'un niveau d'exposition environnementale ou professionnelle. Pour les 8 métaux étudiés, le niveau de preuve retenu était au moins modéré. Plus précisément, le potentiel ototoxique a été jugé :

- **avéré pour le Pb** (niveau de preuve élevé) conformément aux 4 avis d'experts internationaux ;

- **avéré pour le Hg** (niveau de preuve élevé) conformément à l'avis de l'UE, de l'OSHA et du NEG. Seul l'IRSST jugeait les données non concluantes. Mais les études publiées depuis 2008 apportent des arguments supplémentaires chez l'homme d'une relation entre des pertes d'audition et l'exposition à des niveaux environnementaux, et précisent les mécanismes d'action du Hg ;

- **avéré pour l'As** (niveau de preuve élevé) alors que l'UE et l'OSHA ne faisaient que suspecter un potentiel ototoxique. Toutefois, les études publiées depuis 2008 renforcent les données humaines avec la mise en évidence d'une relation entre le taux d'As dans les phanères et des pertes d'audition ou des anoma-

lies des DPOAE pour des niveaux d'exposition environnementaux ou professionnels ;

- **possible pour le Cd** (niveau de preuve modéré) conformément à l'avis de l'UE et de l'OSHA qui suspectaient un potentiel ototoxique. Les études publiées depuis 2008 précisent surtout le mécanisme d'action du Cd, mais son ototoxicité reste difficile à mettre en évidence chez l'homme pour des niveaux d'exposition environnementale ;

- **possible pour le Mn** (niveau de preuve modéré) conformément à l'avis de l'UE et de l'OSHA qui jugeaient les données limitées. Les données publiées postérieurement précisent le mécanisme d'action du Mn et suggèrent une relation entre l'exposition au Mn à des niveaux environnementaux et une ototoxicité, mais les études humaines restent limitées ;

- **possible pour le triméthylétain** (niveau de preuve modéré) alors que l'UE et l'OSHA l'ont classé comme ototoxique. Toutefois, ce classement se basait sur des données essentiellement animales, l'IRSST et le NEG ayant jugé le niveau de preuve insuffisant. Les données publiées postérieurement précisent le mécanisme d'action chez l'animal, mais aucune nouvelle donnée humaine n'a été identifiée ;

- **possible pour le dioxyde de germanium** (niveau de preuve modéré) alors que l'UE et l'OSHA l'ont classé comme ototoxique. Mais ce classement se basait sur des données animales et aucune donnée nouvelle n'a été identifiée ;

- **possible pour le Co** (niveau de preuve modéré). Celui-ci n'a pas été évalué par les groupes d'experts internationaux, mais des études postérieures à 2008 décrivent chez l'animal une ototoxicité et chez l'homme une corrélation entre des symptômes auditifs ou vestibulo-

lares et une exposition professionnelle ou *via* l'implantation de certaines prothèses.

Ce travail a également mis en exergue la difficulté d'interpréter des données bibliographiques pour constituer un niveau de preuve fiable. D'une part, la plupart des études analysées montrent un effet ototoxique, d'où un possible biais de publication occultant des résultats négatifs. D'autre part, plusieurs études ont été menées par les mêmes équipes d'auteurs, d'où un possible effet de saturation susceptible de masquer des résultats controversés. Par ailleurs, les études menées chez l'homme sont difficiles à interpréter du fait de l'incertitude sur les niveaux d'exposition, des coexpositions susceptibles d'engendrer elles-aussi des troubles auditifs (bruit, autre catégorie d'ototoxiques comme des solvants) et des facteurs confondants (mode de vie, âge, ethnicité...). Enfin, chez l'animal, la disparité des résultats peut être liée à des sensibilités différentes entre espèces, comme cela a pu être observé avec d'autres ototoxiques (par exemple anticancéreux à base de platine, antibiotiques) [81], ainsi qu'aux différentes méthodologies employées..

Malgré des niveaux de connaissance différents entre les métaux, un mécanisme d'action commun semble se dégager. Alors qu'ils sont connus pour leur neurotoxicité centrale, ces métaux ciblent également les structures nerveuses de l'oreille interne (fibres du nerf auditif, SGN). Les cellules ciliées sensorielles sont elles aussi touchées. Pour la plupart des métaux étudiés (triméthylétain, plomb, manganèse, cobalt, cadmium), la base de la cochlée est touchée en premier, ce phénomène rappelle le mode d'action d'autres ototoxiques (par exemple aminoglycosides, dérivés du platine) [34].

À l'inverse, pour l'arsenic et le mercure, l'apex semble touché en premier. De plus, l'induction d'un stress oxydant et l'activation des voies de l'apoptose sont souvent retrouvées comme les mécanismes à l'origine de la mort cellulaire au sein de la cochlée. Reste à savoir si les effets ototoxiques observés *in vitro* ou chez l'animal sont susceptibles de survenir chez l'homme pour des niveaux d'exposition plus faibles correspondant à des expositions environnementale et professionnelle. En effet, peu d'expositions aux métaux à de tels niveaux sont associées de façon avérée à des troubles de l'audition chez l'homme (Pb, Hg, As). Dans les cas de pertes d'audition, les atteintes concernent principalement les hautes fréquences (sauf pour le mercure et l'arsenic pour lesquels les atteintes concernent principalement les basses fréquences) et les voies nerveuses périphériques auditives voire vestibulaires. Concernant la vestibulotoxicité des métaux, les données sont très limitées. Ceci peut s'expliquer par la complexité des systèmes régissant l'équilibre (systèmes vestibulaire, proprioceptif et visuel) et leur capacité à se compenser entre eux, ce qui rend plus difficile l'observation de signes cliniques.

Les études s'intéressant à la coexposition métal/métal ou métal/bruit sont peu nombreuses. En théorie, on peut penser que l'association entre deux facteurs ototoxiques sera au moins aussi délétère que chaque facteur pris individuellement, surtout si ces facteurs ont un mécanisme d'action semblable (comme l'induction d'un stress oxydant). Les interactions sont d'autant plus attendues pour des métaux cumulatifs qu'ils ouvrent la possibilité d'effets à distance de l'exposition. Certains résultats vont dans ce sens et suggèrent une sy-

nergie des effets lors d'une coexposition bruit/métal ou métal/métal [54]. Toutefois, les effets et les relations dose-effet des coexpositions peuvent être complexes. L'exemple du cobalt l'illustre bien : il semble contrebalancer les effets du bruit à faible dose et induire des effets ototoxiques à fortes doses.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

L'ototoxicité des métaux suscite un intérêt croissant dans la littérature. À partir de cette analyse bibliographique, le potentiel ototoxique est jugé avéré pour le Pb, le Hg, l'As, possible pour le Cd, le Mn, le dioxyde de germanium, le Co et le triméthylétain. Il semble se dessiner un mécanisme toxique commun pour ces substances avec une atteinte neurologique de l'oreille interne (fibres du nerf auditif et neurones du ganglion spiral) et aussi des effets sur les cellules sensorielles. Toutefois, des études complémentaires restent nécessaires pour préciser les mécanismes d'action et les niveaux d'exposition à partir desquels les effets apparaissent chez l'homme. Les coexpositions métal/métal ou métal/bruit sont complexes à appréhender compte tenu du peu d'études publiées sur ces sujets. Il ressort néanmoins la possibilité d'une interaction *a fortiori* lorsque les mécanismes d'action sont semblables ou qu'il s'agit de métaux aux effets cumulatifs. Les mesures de prévention déjà mises en place pour ces métaux, en raison de leurs autres effets toxiques connus, permettent également de diminuer le risque ototoxique. Toutefois, la connaissance d'un potentiel ototoxique est indispensable pour identifier de nouvelles situations de

travail comme les coexpositions et en adapter l'évaluation des risques et les mesures de prévention. Concrètement, il s'agit d'éviter ou de limiter l'exposition à ces métaux et aux autres facteurs néfastes pour l'oreille interne comme le bruit. Les personnes exposées seront informées du risque encouru pour leur oreille interne et du risque d'interaction (y compris avec des facteurs non professionnels comme des médicaments ototoxiques). Le suivi en santé au travail de ces personnes portera une attention particulière aux signes précoces d'atteinte de l'audition et de l'équilibre. Le médecin du travail évaluera l'utilité ou non de réaliser des examens complémentaires (comme un suivi audiométrique) en fonction des données de l'examen clinique et de l'appréciation de l'importance de l'exposition.

POINTS À RETENIR

- Un agent ototoxique est une substance chimique susceptible d'induire une toxicité sur les fonctions et/ou sur les structures de l'oreille interne.
- À partir de ce travail bibliographique, le potentiel ototoxique du plomb, du mercure et de l'arsenic est jugé avéré ; le potentiel ototoxique du cadmium, du manganèse, du dioxyde de germanium, du cobalt et du triméthylétain est jugé possible.
- Un mécanisme toxique commun impliquant un stress oxydant semble se dégager pour ces huit métaux avec une atteinte neurologique périphérique de l'oreille interne (fibres du nerf auditif, neurones du ganglion spiral) et des effets sur les cellules ciliées sensorielles.
- Les coexpositions métal/métal ou métal/bruit sont complexes à appréhender mais la possibilité d'une interaction synergique ne peut être exclue *a fortiori* lorsque les mécanismes d'action sont semblables ou qu'il s'agit d'un métal cumulatif.
- La connaissance d'un potentiel ototoxique permet au préventeur d'identifier de nouvelles situations de travail pour lesquelles il existerait un risque d'ototoxicité.
- En prévention, il s'agira d'éviter ou, à défaut, de limiter l'exposition à ces huit métaux et aux autres facteurs néfastes pour l'oreille interne comme le bruit ; d'informer les personnes exposées sur le risque encouru pour leur oreille interne et du risque d'interaction ; d'ajuster le suivi de santé de ces personnes en portant une attention particulière aux signes précoces d'atteinte de l'audition et de l'équilibre.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 | CAMPO P, MAGUIN K, GABRIEL S, MÖLLER A ET AL. - Combined exposure to noise and ototoxic substances. Bilbao : European Agency for Safety and Health at Work (EU-OSHA) ; 2009 : 62 p.
- 2 | JOHNSON AC, MORATA TC - 142. Occupational exposure to chemicals and hearing impairment. The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks for Chemicals. NR 2010;44(4). Arbete och Hälsa. Gothenburg : University of Gothenburg ; 2009 : 190 p.
- 3 | VYSKOCIL A, LEROUX T, TRUCHON G, LEMAY F ET AL. - Effet des substances chimiques sur l'audition. Interactions avec le bruit. Etudes et recherches. Rapport R-685. IRSST, 2011 (<https://www.irsst.qc.ca/media/documents/PubIRSST/R-685.pdf?v=2021-01-20>).
- 4 | Preventing hearing loss caused by chemical (ototoxicity) and noise exposure. DHHS (NIOSH) Publication Number 2018-124. CDC, OSHA, 2018 (<https://www.cdc.gov/niosh/docs/2018-124/default.html>).
- 5 | Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel. Coexposition professionnels au bruit et aux substances chimiques. Rapport d'expertise collective. ANSES, 2013 (<https://www.anses.fr/fr/system/files/VLEP2012sa0047Ra.pdf>).
- 6 | TORTORA GJ, GRABOWSKI SR - Principes d'anatomie et de physiologie. 3ème 3e édition française. Bruxelles : De Boeck Université ; 2001 : 1121 p.
- 7 | Arsenic et composés minéraux. FT 192. In: Fiches toxicologiques. INRS, 2006 (<https://www.inrs.fr/fichetox>).
- 8 | BAUD F, GARNIER R (Eds) - Toxicologie clinique. 6^e édition. Médecine Sciences. Paris : Lavoisier; 2017 : 1654 p.
- 9 | ISHII N, MOCHIZUKI H, EBIHARA Y, SHIOMI K ET AL. - Clinical Symptoms, Neurological Signs, and Electrophysiological Findings in Surviving Residents with Probable Arsenic Exposure in Toroku, Japan. *Arch Environ Contam Toxicol*. 2018 ; 75 (4) : 521-29.
- 10 | ISHII N, MOCHIZUKI H, YAMASHITA M, YAGI K ET AL. - Auditory brainstem response analysis for long-term central auditory function sequelae in patients with chronic arsenic intoxication: A cross-sectional study. *J Neurol Sci*. 2019 ; 398 : 2-3.
- 11 | SHIUE I - Urinary environmental chemical concentrations and vitamin D are associated with vision, hearing, and balance disorders in the elderly. *Environ Int*. 2013 ; 53 : 41-46.
- 12 | KESICI GG, ÜNLÜ İ, TOPÇU AB, BAL CD ET AL. - Arsenic related hearing loss in miners. *Am J Otolaryngol*. 2016 ; 37 (1) : 6-11.
- 13 | HWANG YH, CHIANG HY, YEN-JEAN MC, WANG JD - The association between low levels of lead in blood and occupational noise-induced hearing loss in steel workers. *Sci Total Environ*. 2009 ; 408 (1) : 43-49.
- 14 | SHARGORODSKY J, CURHAN SG, HENDERSON E, EAVEY R ET AL. - Heavy metals exposure and hearing loss in US adolescents. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011 ; 137 (12) : 1183-89.
- 15 | HE T, OHGAMI N, LI X, YAJIMA I ET AL. - Hearing loss in humans drinking tube well water with high levels of iron in arsenic-polluted area. *Sci Rep*. 2019 ; 9 (1) : 9028.
- 16 | LI X, OHGAMI N, YAJIMA I, XU H ET AL. - Arsenic level in toenails is associated with hearing loss in humans. *PLoS One*. 2018 ; 13 (7) : e0198743.
- 17 | SAUNDERS JE, JASTRZEMBSKI BG, BUCKEY JC, ENRIQUEZ D ET AL. - Hearing loss and heavy metal toxicity in a Nicaraguan mining community: audiological results and case reports. *Audiol Neurootol*. 2013 ; 18 (2) : 101-13.
- 18 | Dépistage, prise en charge et suivi des personnes potentiellement surexposées à l'arsenic inorganique du fait de leur lieu de résidence. Recommandation de bonne pratique. Haute Autorité de Santé (HAS), 2020 (https://www.has-sante.fr/jcms/p_3150638/fr/depistage-prise-en-charge-et-suivi-des-personnes-potentiellement-surexposees-a-l-arsenic-inorganique-du-fait-de-leur-lieu-de-residence).
- 19 | LI X, OHGAMI N, OMATA Y, YAJIMA I ET AL. - Oral exposure to arsenic causes hearing loss in young people aged 12-29 years and in young mice. *Sci Rep*. 2017 ; 7 (1) : 6 844.
- 20 | Cadmium et composés minéraux. FT 60. In: Fiches toxicologiques. INRS, 2019 (<https://www.inrs.fr/fichetox>).
- 21 | ROTH JA, SALVI R - Ototoxicity of Divalent Metals. *Neurotox Res*. 2016 ; 30 (2) : 268-82.
- 22 | FÁBELOVÁ L, LOFFREDO CA, KLÁNOVÁ J, HILSCHEROVÁ K ET AL. - Environmental ototoxicants, a potential new class of chemical stressors. *Environ Res*. 2019 ; 171 : 378-94.
- 23 | CASTELLANOS MJ, FUENTE A - The Adverse Effects of Heavy Metals with and without Noise Exposure on the Human Peripheral and Central Auditory System: A Literature Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2016 ; 13 (12) : 1223.
- 24 | CHOI YH, HU H, MUKHERJEE B, MILLER J ET AL. - Environmental cadmium and lead exposures and hearing loss in U.S. adults: the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. *Environ Health Perspect*. 2012 ; 120 (11) : 1544-50.
- 25 | CHOI YH, PARK SK - Environmental Exposures to Lead, Mercury, and Cadmium and Hearing Loss in Adults and Adolescents: KNHANES 2010-2012. *Environ Health Perspect*. 2017 ; 125 (6) : 067003.
- 26 | Cadmium et composés minéraux. In: BIOTOX. INRS, 2020 (<https://www.inrs.fr/biotox>).
- 27 | KANG GH, UHM JY, CHOI YG, KANG EK ET AL. - Environmental exposure of heavy metal (lead and cadmium) and hearing loss: data from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES 2010-2013). *Ann Occup Environ Med*. 2018 ; 30 : 22.
- 28 | LIU Y, HUO X, XU L, WEI X ET AL. - Hearing loss in children with e-waste lead and cadmium exposure. *Sci Total Environ*. 2018 ; 624 : 621-27.

BIBLIOGRAPHIE (suite)

- 29 | XU L, HUO X, LIU Y, ZHANG Y ET AL. - Hearing loss risk and DNA methylation signatures in preschool children following lead and cadmium exposure from an electronic waste recycling area. *Chemosphere*. 2020 ; 246 : 125829.
- 30 | KIM SJ, JEONG HJ, MYUNG NY, KIM MC ET AL. - The protective mechanism of antioxidants in cadmium-induced ototoxicity in vitro and in vivo. *Environ Health Perspect*. 2008 ; 116 (7) : 854-62.
- 31 | KIM SJ, SHIN BG, CHOI IY, KIM DH ET AL. - Hwanggunchungyitang prevents cadmium-induced ototoxicity through suppression of the activation of caspase-9 and extracellular signal-related kinase in auditory HEI-OC1 cells. *Biol Pharm Bull*. 2009 ; 32 (2) : 213-19.
- 32 | KIM SJ, MYUNG NY, SHIN BG, LEE JH ET AL. - Protective effect of a Chrysanthemum indicum containing formulation in cadmium-induced ototoxicity. *Am J Chin Med*. 2011 ; 39 (3) : 587-600.
- 33 | KIM SJ, UM JY, KIM SH, HONG SH - Protective effect of rosmarinic acid is through regulation of inflammatory cytokine in cadmium-induced ototoxicity. *Am J Chin Med*. 2013 ; 41 (2) : 391-404.
- 34 | LIU H, DING D, SUN H, JIANG H ET AL. - Cadmium-induced ototoxicity in rat cochlear organotypic cultures. *Neurotox Res*. 2014 ; 26 (2) : 179-89.
- 35 | DING D, ZHANG J, JIANG H, XUAN W ET AL. - Some Ototoxic Drugs Destroy Cochlear Support Cells Before Damaging Sensory Hair Cells. *Neurotox Res*. 2020 ; 37 (3) : 743-52.
- 36 | SCHMID C, ALAMPI I, BRIGGS J, TARCZA K ET AL. - Mechanotransduction Activity Facilitates Hair Cell Toxicity Caused by the Heavy Metal Cadmium. *Front Cell Neurosci*. 2020 ; 14 : 37.
- 37 | Cobalt et composés minéraux. FT 128. In: Fiches toxicologiques. INRS, 2015 (<https://www.inrs.fr/fichetox>).
- 38 | LEYSSENS L, VINCK B, VAN DER STRAETEN C, DHOOGHE I ET AL. - The ototoxic potential of cobalt from metal-on-metal hip implants: a pilot study on the patient-reported auditory, vestibular, and general neurological outcome. *Int J Audiol*. 2021 ; 60 (1) : 44-53.
- 39 | LEYSSENS L, VINCK B, VAN DER STRAETEN C, DE SMET K ET AL. - The Ototoxic Potential of Cobalt From Metal-on-Metal Hip Implants: Objective Auditory and Vestibular Outcome. *Ear Hear*. 2020 ; 41 (1) : 217-30.
- 40 | HO JH, LEIKIN JB, DARGAN PI, ARCHER JRH ET AL. - Metal-on-Metal Hip Joint Prostheses: a Retrospective Case Series Investigating the Association of Systemic Toxicity with Serum Cobalt and Chromium Concentrations. *J Med Toxicol*. 2017 ; 13 (4) : 321-28.
- 41 | JELSMA J, SCHOTANUS M, KLEINVELD H, GRIMM B ET AL. - Self-reported systemic complaints in patients with metal-on-metal hip arthroplasty. *J Orthop*. 2020 ; 18 : 213-17.
- 42 | PAUSTENBACH DJ, TVERMOES BE, UNICE KM, FINLEY BL ET AL. - A review of the health hazards posed by cobalt. *Crit Rev Toxicol*. 2013 ; 43 (4) : 316-62.
- 43 | Cobalt et composés minéraux. In: BIOTOX. INRS, 2020 (<https://www.inrs.fr/biotox>).
- 44 | APOSTOLI P, CATALANI S, ZAGHINI A, MARIOTTI A ET AL. - High doses of cobalt induce optic and auditory neuropathy. *Exp Toxicol Pathol*. 2013 ; 65 (6) : 719-27.
- 45 | LI P, DING D, SALVI R, ROTH JA - Cobalt-Induced Ototoxicity in Rat Postnatal Cochlear Organotypic Cultures. *Neurotox Res*. 2015 ; 28 (3) : 209-21.
- 46 | LEE JN, KIM SG, LIM JY, DUTTA RK ET AL. - 3-Aminotriazole protects from CoCl₂-induced ototoxicity by inhibiting the generation of reactive oxygen species and proinflammatory cytokines in mice. *Arch Toxicol*. 2016 ; 90 (4) : 781-91.
- 47 | PAK JH, YI J, RYU S, KIM IK ET AL. - Induction of Redox-Active Gene Expression by CoCl₂ Ameliorates Oxidative Stress-Mediated Injury of Murine Auditory Cells. *Antioxidants* (Basel). 2019 ; 8 (9) : 399.
- 48 | CHUNG JW, SHIN JE, HAN KW, AHN JH ET AL. - Up-regulation of hypoxia-inducible factor-1 alpha by cobalt chloride prevents hearing loss in noise-exposed mice. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2011 ; 31 (1) : 153-59.
- 49 | Dioxyde de manganèse. FT 52. In: Fiches toxicologiques. INRS, 2015 (<https://www.inrs.fr/fichetox>).
- 50 | LANGLEY RL, KAO Y, MORT SA, BATEMAN A ET AL. - Adverse neurodevelopmental effects and hearing loss in children associated with manganese in well water, North Carolina USA. *J Environ Occup Sci*. 2015 ; 4 (2) : 62-69.
- 51 | OHGAMI N, LI X, YAJIMA I, OSHINO R ET AL. - Manganese in toenails is associated with hearing loss at high frequencies in humans. *Biomarkers*. 2018 ; 23 (6) : 533-39.
- 52 | OHGAMI N, YAJIMA I, IIDA M, LI X ET AL. - Manganese-mediated acceleration of age-related hearing loss in mice. *Sci Rep*. 2016 ; 6 : 36 306.
- 53 | MA C, SCHNEIDER SN, MILLER M, NEBERT DW ET AL. - Manganese accumulation in the mouse ear following systemic exposure. *J Biochem Mol Toxicol*. 2008 ; 22 (5) : 305-10.
- 54 | MUTHAIAH VPK, CHEN GD, DING D, SALVI R ET AL. - Effect of manganese and manganese plus noise on auditory function and cochlear structures. *Neurotoxicology*. 2016 ; 55 : 65-73.
- 55 | WANG L, DING D, SALVI R, ROTH JA - Nicotinamide adenine dinucleotide prevents neuroaxonal degeneration induced by manganese in cochlear organotypic cultures. *Neurotoxicology*. 2014 ; 40 : 65-74.
- 56 | DING D, ROTH J, SALVI R - Manganese is toxic to spiral ganglion neurons and hair cells in vitro. *Neurotoxicology*. 2011 ; 32 (2) : 233-41.
- 57 | WANG W, LI D, DING X, ZHAO Q ET AL. - N-Acetylcysteine protects inner ear hair cells and spiral ganglion neurons from manganese exposure by regulating ROS levels. *Toxicol Lett*. 2017 ; 279 : 77-86.
- 58 | Mercure et composés minéraux. FT 55. In: Fiches toxicologiques. INRS, 2014 (<https://www.inrs.fr/fichetox>).
- 59 | VYSKOCIL A, TRUCHON G, LEROUX T, LEMAY F ET AL. - A weight of evidence approach for the assessment of the

- ototoxic potential of industrial chemicals. *Toxicol Ind Health*. 2012 ; 28 (9) : 796-819.
- 60 | Liste des VLEP françaises. Valeurs limites d'exposition professionnelle établies pour les substances chimiques. Outil 65. INRS, 2019 (<https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=outil65>).
- 61 | AL-BATANONY MA, ABDEL-RASUL GM, ABU-SALEM MA, AL-DALATONY MM ET AL. - Occupational exposure to mercury among workers in a fluorescent lamp factory, Quisna Industrial Zone, Egypt. *Int J Occup Environ Med*. 2013 ; 4 (3) : 149-56.
- 62 | NAKAMURA M, HACHIYA N, MURATA KY, NAKANISHI I ET AL. - Methylmercury exposure and neurological outcomes in Taiji residents accustomed to consuming whale meat. *Environ Int*. 2014 ; 68 : 25-32.
- 63 | ROTHWELL JA, BOYD PJ - Amalgam dental fillings and hearing loss. *Int J Audiol*. 2008 ; 47 (12) : 770-76.
- 64 | HOSHINO A, PACHECO-FERREIRA H, SANCHES SG, CARVALLO R ET AL. - Mercury exposure in a riverside Amazon population, Brazil: a study of the ototoxicity of methylmercury. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2015 ; 19 (2) : 135-40.
- 65 | HUANG CF, HSU CJ, LIU SH, LIN-SHIAU SY - Neurotoxicological mechanism of methylmercury induced by low-dose and long-term exposure in mice: oxidative stress and down-regulated Na⁺/K⁺-ATPase involved. *Toxicol Lett*. 2008 ; 176 (3) : 188-97.
- 66 | HUANG CF, HSU CJ, LIU SH, LIN-SHIAU SY - Ototoxicity induced by cinnabar (a naturally occurring HgS) in mice through oxidative stress and down-regulated Na⁺/K⁺-ATPase activities. *Neurotoxicology*. 2008 ; 29 (3) : 386-96.
- 67 | HUANG CF, LIU SH, HSU CJ, LIN-SHIAU SY - Neurotoxicological effects of low-dose methylmercury and mercuric chloride in developing offspring mice. *Toxicol Lett*. 2011 ; 201 (3) : 196-204.
- 68 | SAHIN D, ERDOGU CO, KARADENIZLI S, KARA A ET AL. - Effects of gestational and lactational exposure to low dose mercury chloride (HgCl₂) on behaviour, learning and hearing thresholds in WAG/Rij rats. *EXCLI J*. 2016 ; 15 : 391-402.
- 69 | Plomb et composés minéraux. FT 59. In: Fiches toxicologiques. INRS, 2020 (<https://www.inrs.fr/fichetox>).
- 70 | PARK SK, ELMARSAFAWY S, MUKHERJEE B, SPIRO A 3RD ET AL. - Cumulative lead exposure and age-related hearing loss: the VA Normative Aging Study. *Hear Res*. 2010 ; 269 (1-2) : 48-55.
- 71 | HUH DA, CHOI YH, MOON KW - The Effects of Earphone Use and Environmental Lead Exposure on Hearing Loss in the Korean Population: Data Analysis of the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES), 2010-2013. *PLoS One*. 2016 ; 11 (12) : e0168718.
- 72 | HUH DA, CHOI YH, Ji MS, MOON KW ET AL. - Comparison of Pure-Tone Average Methods for Estimation of Hearing Loss Caused by Environmental Exposure to Lead and Cadmium: Does the Pure-Tone Average Method Which Uses Low-Frequency Ranges Underestimate the Actual Hearing Loss Caused by Environmental Lead and Cadmium Exposure? *Audiol Neurootol*. 2018 ; 23 (5) : 259-69.
- 73 | LIU S, ZHANG K, WU S, Ji X ET AL. - Lead-induced hearing loss in rats and the protective effect of copper. *Biol Trace Elem Res*. 2011 ; 144 (1-3) : 1112-19.
- 74 | LIU X, ZHENG G, WU Y, SHEN X ET AL. - Lead exposure results in hearing loss and disruption of the cochlear blood-labyrinth barrier and the protective role of iron supplement. *Neurotoxicology*. 2013 ; 39 : 173-81.
- 75 | ZHANG Y, JIANG Q, XIE S, WU X ET AL. - Lead Induced Ototoxicity and Neurotoxicity in Adult Guinea Pig. *Biomed Res Int*. 2019 ; 2019 : 3626032.
- 76 | Jones LG, Prins J, Park S, Walton JP et al. - Lead exposure during development results in increased neurofilament phosphorylation, neuritic beading, and temporal processing deficits within the murine auditory brainstem. *J Comp Neurol*. 2008 ; 506 (6) : 1003-17.
- 77 | WU XW, DING DL, SUN H, LIU H ET AL. - Lead neurotoxicity in rat cochlear organotypic cultures. *J Otol*. 2011 ; 6 (2) : 43-50.
- 78 | JAMESDANIEL S, ROSATI R, WESTRICK J, RUDEN DM - Chronic lead exposure induces cochlear oxidative stress and potentiates noise-induced hearing loss. *Toxicol Lett*. 2018 ; 292 : 175-80.
- 79 | CARLSON K, SCHACHT J, NEITZEL RL - Assessing ototoxicity due to chronic lead and cadmium intake with and without noise exposure in the mature mouse. *J Toxicol Environ Health A*. 2018 ; 81 (20) : 1041-57.
- 80 | MIN KB, LEE KJ, PARK JB, MIN JY - Lead and cadmium levels and balance and vestibular dysfunction among adult participants in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Environ Health Perspect*. 2012 ; 120 (3) : 413-17.
- 81 | KLIMPEL KEM, LEE MY, KING WM, RAPHAEL Y ET AL. - Vestibular dysfunction in the adult CBA/CaJ mouse after lead and cadmium treatment. *Environ Toxicol*. 2017 ; 32 (3) : 869-76.
- 82 | Plomb et composés minéraux. In: BIOTOX. INRS, 2020 (<https://www.inrs.fr/biotox>).
- 83 | FERRARI C, DURAND-MOREAU Q, LODDÉ B, DEWITTE JD - Toxicité de l'étain et de ses dérivés. Encyclopédie médico-chirurgicale. Pathologie professionnelle et de l'environnement 16-002-E-30. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2017 : 9 p.
- 84 | YU J, DING D, SUN H, SALVI R ET AL. - Neurotoxicity of trimethyltin in rat cochlear organotypic cultures. *Neurotox Res*. 2015 ; 28 (1) : 43-54.
- 85 | YU J, DING D, SUN H, SALVI R ET AL. - Trimethyltin-induced cochlear degeneration in rat. *J Otol*. 2016 ; 11 (3) : 118-26.
- 86 | BERTRAND N, BINET S, CAMPO P, CLERC F ET AL. - Guide d'utilisation de MiXie France. Mise à jour 2020. Note scientifique et technique NS 358. Paris : INRS ; 2020 : 18 p.

ANNEXE 1

Tableau synoptique sur l'ototoxicité des métaux

Métaux	Avis des groupes d'experts internationaux				Données identifiées			Conclusion du présent travail sur l'ototoxicité	
	UE	IRSST	OSHA	NEG	Données animales	Données humaines	Données mécaniques	Niveau de preuve	Potentiel ototoxique
Arsenic	<i>Compound with fair evidence of ototoxicity (suspected ototoxic substance) (1)</i>	Non évalué	<i>Limited evidence that supports the ototoxicity (4)</i>	Non évalué	Oui	Oui	Oui	Élevé	Avéré
Mercur	<i>Compound with good evidence of ototoxicity (confirmed ototoxic substance) (2)</i>	Non concluant	<i>Ototoxic substance (5)</i>	<i>Category 1. Human data indicate auditory effects under or near existing OELs and robust animal data support an effect on hearing from exposure (6)</i>	Oui	Oui	Oui	Élevé	Avéré
Plomb	<i>Compound with good evidence of ototoxicity (confirmed ototoxic substance) (2)</i>	Ototoxique	<i>Ototoxic substance (5)</i>	<i>Category 1. Human data indicate auditory effects under or near existing OELs and robust animal data support an effect on hearing from exposure (6)</i>	Oui	Oui	Oui	Élevé	Avéré
Cadmium	<i>Compound with fair evidence of ototoxicity (suspected ototoxic substance) (1)</i>	Non évalué	<i>Limited evidence that supports the ototoxicity (4)</i>	Non évalué	Oui	Oui, mais il est difficile de rattacher les effets à une exposition au métal à un niveau environnemental ou professionnel	Oui	Modéré	Possible

(1) Composé avec des preuves satisfaisantes d'ototoxicité (substance ototoxique suspectée)

(2) Composé avec de bonnes preuves d'ototoxicité (substance ototoxiques avérée)

(3) Composé avec de faibles preuves d'ototoxicité (substance ototoxique incertaine)

(4) Preuves limitées démontrant une ototoxicité

(5) Substance ototoxique

(6) Catégorie 1. Les données humaines indiquent des effets auditifs pour des niveaux d'exposition inférieurs ou proches des VLEP existantes. Il existe également des données animales solides soutenant un effet de l'exposition sur l'audition

(7) Catégorie 3. Données humaines faibles ou inexistantes. Les données animales indiquent un effet sur l'audition pour des niveaux d'exposition bien supérieurs aux VLEP existantes

Métaux	Avis des groupes d'experts internationaux				Données identifiées			Conclusion du présent travail sur l'ototoxicité	
	UE	IRSST	OSHA	NEG	Données animales	Données humaines	Données mécanistiques	Niveau de preuve	Potentiel ototoxique
Cobalt	Non évalué	Non évalué	Non évalué	Non évalué	Oui	Oui, mais les effets sont observés pour un niveau d'exposition très élevé par rapport à un niveau d'exposition environnemental	Oui	Modéré	Possible
Dioxyde de germanium	<i>Compound with good evidence of ototoxicity (confirmed ototoxic substance) (2)</i>	Non évalué	<i>Ototoxic substance (5)</i>	Non évalué	Oui	Aucune donnée identifiée	Oui	Modéré	Possible
Manganèse	<i>Compound with poor evidence of ototoxicity (questionably ototoxic substance) (3)</i>	Non évalué	<i>Limited evidence that supports the ototoxicity (4)</i>	Non évalué	Oui	Oui, mais il est difficile de rattacher les effets à une exposition au métal à un niveau environnemental ou professionnel	Oui	Modéré	Possible
Triméthylétain	<i>Compound with good evidence of ototoxicity (confirmed ototoxic substance) (2)</i>	Non concluant	<i>Ototoxic substance (5)</i>	<i>Category 3. Human data are poor or lacking. Animal data indicate an auditory effect well above existing OELs (7)</i>	Oui	Oui, mais les effets sont décrits seulement dans le cadre d'intoxication aiguë au triméthylétain	Oui	Modéré	Possible