

Substances chimiques et agents biologiques

# Études et recherches

RAPPORT R-604



## Substances chimiques et effets sur l'audition

Revue de la littérature

*Adolf Vyskocil  
Tony Leroux  
Ginette Truchon  
François Lemay  
Martine Gendron  
Sophie Lim*

*France Gagnon  
Naïma El Majidi  
Simona Botez  
Claude Emond  
Claude Viau*



Solidement implanté au Québec depuis 1980, l'Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST) est un organisme de recherche scientifique reconnu internationalement pour la qualité de ses travaux.

## NOS RECHERCHES

### Mission *travaillent pour vous !*

Contribuer, par la recherche, à la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles ainsi qu'à la réadaptation des travailleurs qui en sont victimes.

Offrir les services de laboratoires et l'expertise nécessaires à l'action du réseau public de prévention en santé et en sécurité du travail.

Assurer la diffusion des connaissances, jouer un rôle de référence scientifique et d'expert.

Doté d'un conseil d'administration paritaire où siègent en nombre égal des représentants des employeurs et des travailleurs, l'IRSST est financé par la Commission de la santé et de la sécurité du travail.

### Pour en savoir plus

Visitez notre site Web ! Vous y trouverez une information complète et à jour.

De plus, toutes les publications éditées par l'IRSST peuvent être téléchargées gratuitement. [www.irsst.qc.ca](http://www.irsst.qc.ca)

Pour connaître l'actualité de la recherche menée ou financée par l'IRSST, abonnez-vous gratuitement au magazine Prévention au travail, publié conjointement par l'Institut et la CSST. Abonnement : 1-877-221-7046 [preventionautravail@resourceintegration.ca](mailto:preventionautravail@resourceintegration.ca)

### Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales  
2009

ISBN : 978-2-89631-355-6 (version imprimée)

ISBN : 978-2-89631-356-3 (PDF)

ISSN : 0820-8395

IRSST - Direction des communications  
505, boul. De Maisonneuve Ouest  
Montréal (Québec)  
H3A 3C2  
Téléphone : 514 288-1551  
Télécopieur : 514 288-7636  
[publications@irsst.qc.ca](mailto:publications@irsst.qc.ca)  
[www.irsst.qc.ca](http://www.irsst.qc.ca)  
Institut de recherche Robert-Sauvé  
en santé et en sécurité du travail,  
février 2009

Substances chimiques et agents biologiques

# Études et recherches

RAPPORT R-604

## Substances chimiques et effets sur l'audition

Revue de la littérature

### Avis de non-responsabilité

L'IRSST ne donne aucune garantie relative à l'exactitude, la fiabilité ou le caractère exhaustif de l'information contenue dans ce document. En aucun cas l'IRSST ne saurait être tenu responsable pour tout dommage corporel, moral ou matériel résultant de l'utilisation de cette information.

Notez que les contenus des documents sont protégés par les législations canadiennes applicables en matière de propriété intellectuelle.

*Adolf Vyskocil<sup>1</sup>, Tony Leroux<sup>2</sup>, Ginette Truchon<sup>3</sup>, François Lemay<sup>4</sup>,  
Martine Gendron<sup>2</sup>, Sophie Lim<sup>1</sup>, France Gagnon<sup>1</sup>, Naïma El Majidi<sup>1</sup>,  
Simona Botez<sup>5</sup>, Claude Emond<sup>5</sup>, Claude Viau<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Département de santé environnementale  
et santé au travail, Université de Montréal*

*<sup>2</sup>École d'orthophonie et audiologie, Université de Montréal*

*<sup>3</sup>Service de la recherche, IRSST*

*<sup>4</sup>Ressources informatiques, IRSST*

*<sup>5</sup>IRSST*



Cette publication est disponible  
en version PDF  
sur le site Web de l'IRSST.

**CONFORMÉMENT AUX POLITIQUES DE L'IRSS**

Les résultats des travaux de recherche publiés dans ce document  
ont fait l'objet d'une évaluation par des pairs.

## Table des matières

Liste des abréviations.....	iii
Résumé vulgarisé.....	v
1 Introduction.....	1
2 Objectifs du projet.....	3
3 Méthodologie.....	5
4 Résultats.....	9
4.1. Effets ototoxiques.....	9
4.2. Mécanismes d'action des substances ototoxiques.....	10
4.2.1 Solvants.....	10
4.2.2 Asphyxiants.....	11
4.2.3 Métaux.....	11
5 Discussion et conclusion.....	12
6 Présentations des résultats.....	19
6.1 Congrès.....	19
6.2 Publications.....	20
7 Références.....	21
Annexe 1 – Le système auditif.....	31
Annexe 2 – Fiches toxicologiques.....	31



## Liste des abréviations

**ACGIH** : American Conference of Governmental Industrial Hygienists

**BM** : Résultats de la mesure d'un biomarqueur

**C/D rapportée** : Concentration ou dose rapportée

**CCE** : Cellules ciliées externes

**CCI** : Cellules ciliées internes

**CSU/CDU** : Concentration rapportée exprimée en  $\text{mg}/\text{m}^3$  ou dose rapportée exprimée en  $\text{mg}/\text{kg}/\text{d}$

**D-PLAFOND** : Dose inhalée, calculée pour une ventilation pulmonaire de  $10 \text{ m}^3/\text{d}$  et un poids corporel de 70 kg

**D-VEMP** : Dose inhalée, calculée une ventilation pulmonaire de  $10 \text{ m}^3/\text{d}$  et un poids corporel de 70 kg

**EOR** : Espèces oxygène réactives

**IRSSST** : Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail

**LOAEL** : Lowest Observed Adverse Effect Level (Dose minimale avec l'effet nocif observé)

**NOAEL** : No Observed Adverse Effect Level (Dose sans effet nocif observé)

**PLAFOND** : Valeur [limite] plafond au Québec

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

**RSST** : Règlement sur la santé et la sécurité du travail

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

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





## Résumé vulgarisé

Il y a plus de 20 ans, un de nos collègues présentait une affiche scientifique au Congrès annuel de la société américaine de toxicologie. L'étude qui y était décrite concernait la toxicité sur le rein de rats exposés à un solvant organique. Un participant à ce Congrès s'approcha alors de lui et lui demanda « Est-ce que vos rats sont sourds? » Notre collègue crut d'abord avoir lui-même mal entendu la question!

Déjà à l'époque des chercheurs commençaient à s'intéresser à l'effet de différents produits chimiques sur le système auditif. Quand de tels effets sont démontrés pour une substance, on dit qu'elle est « ototoxique ». Et la chose n'est pas aussi étonnante qu'il n'y paraît de prime abord. On ne contestera pas que le bruit est le principal facteur de risque de perte auditive en milieu de travail. Toutefois, pour qu'un son soit interprété par notre cerveau, de très nombreuses cellules entrent en jeu dont des cellules du système nerveux. Bien sûr, ces cellules sont nourries par le sang. Conséquemment, les substances chimiques que nous avons préalablement absorbées et qui circulent dans le sang peuvent entrer en contact avec les cellules impliquées dans le fonctionnement de l'audition.

Ce projet de recherche a consisté à faire le bilan des connaissances rapportées sur ce sujet dans la littérature scientifique. Nous avons évalué la rigueur des méthodologies employées dans ces études. Nous avons aussi examiné la cohérence ou les divergences qui existaient entre des études portant sur une même substance. Certaines de ces études ont été réalisées chez l'humain, dont des groupes de travailleurs, d'autres chez des animaux. Nous avons ensuite construit une « grille de décision » nous permettant de porter un jugement sur la force de la preuve d'une association causale entre l'exposition aux substances étudiées et l'impact sur l'audition. Cela nous a permis de conclure sur l'ototoxicité des substances examinées. Quatre types de conclusions ont été faites : (1) la substance est ototoxique; (2) la substance est possiblement ototoxique; (3) la preuve de l'ototoxicité de la substance n'est pas concluante; (4) il n'y a aucune preuve d'ototoxicité pour cette substance.

Selon notre étude, les substances ototoxiques sont : le plomb, le styrène, le toluène et le trichloroéthylène.

Les substances possiblement ototoxiques sont : l'éthylbenzène, le n-hexane et le xylène.

En conclusion, nous croyons pertinent et prudent de faire un suivi du système auditif des travailleurs exposés à des substances appartenant aux deux premières catégories : ototoxiques ou possiblement ototoxiques. L'interaction possible entre l'exposition à ces substances et le bruit est aussi un facteur à prendre en compte dans l'élaboration des programmes de prévention et de suivi des travailleurs. Enfin, ces données nourriront la banque de données sur les interactions entre les substances réglementées au Québec que nous avons préalablement développée ([http://www.irsst.qc.ca/fr/outil\\_100037.html](http://www.irsst.qc.ca/fr/outil_100037.html)).



# 1 Introduction

La perte d'audition attribuée à l'exposition au bruit en milieu de travail est l'une des atteintes professionnelles les plus fréquemment rencontrées. En 2001, la CSST dénombrait 1957 cas de surdité professionnelle, ce qui représente plus de 10 millions de dollars en indemnisation<sup>1</sup>. Les secteurs les plus à risque sont les mines et carrières, l'industrie de première transformation des métaux, la foresterie et les scieries, l'industrie du papier et l'industrie des produits minéraux non métalliques<sup>1</sup>. On dénombre plus de 500 000 salariés œuvrant dans un milieu bruyant au Québec<sup>2</sup> dont plusieurs sont exposés simultanément à des substances chimiques.

En 2002, des représentants de l'industrie, des gouvernements et du milieu universitaire se sont réunis dans le cadre d'un atelier à l'initiative du « National Occupational Research Agenda » du « National Institute for Occupational Safety and Health » et de la « National Hearing Conservation Association ». Les conclusions de cet atelier sont à l'effet que plusieurs substances peuvent être directement responsables d'effets sur l'audition, ou encore, potentialiser l'effet du bruit<sup>3</sup>.

Jusqu'à maintenant, plus de 200 substances présentes dans les milieux de travail ont été identifiées comme potentiellement ototoxiques<sup>4</sup>. Elles agissent en contaminant la cochlée ou en affectant le système auditif central. Parmi ces substances se retrouvent des solvants dont les principaux sont le toluène, le styrène, le xylène, le disulfure de carbone et le trichloréthylène, des asphyxiants dont le monoxyde de carbone et le cyanure d'hydrogène, des métaux dont le plomb et le mercure ainsi que des pesticides tel le paraquat et les organophosphorés<sup>3</sup>.   titre d'exemple, en 1980, le nombre de travailleurs québécois exposés aux solvants se situait entre 150 000 et 300 000 individus<sup>5</sup>. Plusieurs de ces substances sont donc largement répandues dans les milieux de travail, la reconnaissance de leurs effets sur l'audition est une étape clef dans le cadre d'une démarche de prévention d'autant plus que les normes actuelles ne prennent pas en considération les interactions possibles du bruit avec les agents chimiques<sup>6</sup>.

Plusieurs revues de la littérature se concentrent principalement sur les médicaments ototoxiques, les solvants organiques, les métaux et les agents asphyxiants<sup>7-15</sup>. Les données provenant des études chez des animaux suggèrent l'ototoxicité de quelques substances à des concentrations relativement élevées. Cependant, les relations détaillées « dose-réponse » n'ont pas été identifiées. Ainsi, il est difficile de tirer des conclusions concernant les effets qui pourraient être observés à des concentrations inférieures, réalistes en milieu de travail<sup>13,16</sup>.

Dans le cadre de travaux antérieurs sur les interactions toxicologiques ([http://www.irsst.qc.ca/fr/\\_outil\\_100037.html](http://www.irsst.qc.ca/fr/_outil_100037.html)), où nous n'avions considéré que la littérature secondaire, une seule substance, l'alcool butylique normal, avait été associée à la classe C21 correspondant aux effets ototoxiques. L'ototoxicité des substances était alors peu documentée dans la littérature secondaire, d'où l'intérêt de la présente activité

qui vise à documenter cette nouvelle problématique en se basant sur la littérature primaire.

Cette activité de recherche identifie les substances les plus susceptibles d'avoir des effets néfastes sur la fonction auditive tout en tenant compte des valeurs limites en vigueur au Québec. Elle donne accès aux intervenants québécois à un bilan à jour de la littérature sur cette problématique. Les interactions du bruit et des substances chimiques seront traitées ultérieurement dans la **phase II de cette activité**.

Un texte explicatif est disponible à l'Annexe 1 pour décrire le fonctionnement du système auditif.

## 2 Objectifs du projet

Les objectifs de l'étude sont :

- Documenter la relation dose/réponse pour les substances chimiques potentiellement ototoxiques figurant dans la liste du RSST.
- Identifier les agents ototoxiques présentant un risque pour les travailleurs en fonction des normes en vigueur au Québec.
- Recueillir les informations sur les mécanismes d'action lorsque disponibles.



### 3 Méthodologie

La revue de la littérature a été effectuée en interrogeant les bases de données bibliographiques Medline, Toxline et Chemical Abstract pour les années 1970 à 2005. L'année 1970 a été choisie comme point de départ puisque pour la période allant de 1950 à 1970, seulement 6 références ont été repérées. Le nombre d'études publiées s'est substantiellement accru par la suite, à titre d'exemple, 35 études ont été publiées pour les années 70 et 119 pour les années 80. Il est reconnu par ailleurs que ces bases de données incluent tous les grands périodiques de santé du travail. Les mots-clés choisis couvrent toutes les catégories de substances chimiques rencontrées en milieu de travail et les mots-clés d'effets ont été choisis par l'expert de l'audition de notre équipe afin de couvrir tous les types d'effets possibles sur le système auditif. Finalement, nous nous sommes assuré qu'aucune référence importante ne nous avait échappé en regardant attentivement la bibliographie des articles déjà repérés par les mots-clés. Les mots-clés suivants ont été utilisés: « chemical », « solvant », « metal », « asphyxiant » et « ototoxicity », « ototoxic effect », « hearing loss », « auditory response ». À cet égard, nous avons considéré les 695 substances énumérées dans le Règlement sur la santé et la sécurité du travail (RSST)<sup>17</sup>.

À l'instar de l'approche développée au cours du projet portant sur les interactions toxicologiques<sup>18</sup>, l'identification des effets tient compte de la relation dose-réponse. Ainsi, chez des humains, les données n'ont été évaluées que pour des concentrations d'exposition réalistes correspondant, dans la majorité des cas, au maximum à la VECD, ou à la valeur plafond, ou encore à 5 fois la VEMP car selon le RSST, « aucune des excursions ne peut dépasser 5 fois la valeur d'exposition moyenne pondérée pour quelque durée que ce soit ».

Les données animales n'ont été évaluées que pour des concentrations d'exposition correspondant au maximum à 100 fois la VEMP ou à 100 fois la valeur plafond. En effet, lorsqu'une valeur limite est établie à partir de l'observation d'un effet chez l'animal, certains organismes dont l'ACGIH<sup>®</sup> utilisent un facteur d'extrapolation de 10 pour tenir compte de l'extrapolation d'une valeur LOAEL vers une valeur NOAEL et d'un facteur semblable pour l'extrapolation de l'animal à l'humain. La valeur limite d'exposition du règlement multipliée par 100 (10 x 10) nous conduit donc à une valeur d'exposition pertinente dans le contexte d'une étude animale.

Dans le cas où un effet d'une substance chimique potentialise celui du bruit, l'information a été notée en vue de futurs travaux (**phase II de la présente activité**) qui porteront sur l'interaction du bruit et des substances chimiques.

Les informations obtenues à partir des études chez l'animal et chez l'humain ont été résumées en utilisant une approche systématique basée sur la valeur probante.

La valeur probante concernant l'ototoxicité a été déterminée en utilisant un qualificateur: solide, moyenne, faible, aucune et «aucune étude trouvée». Pour cela, la méthodologie utilisée pour les expériences a été évaluée en tenant compte des paramètres suivants:

*Espèce étudiée*

*Nombre de sujets*

*Voie d'exposition* : par exemple on considère appropriée l'inhalation pour les substances volatiles (solvants), et l'ingestion et l'inhalation pour les solides (poussières).

*Présence d'un groupe témoin* : par exemple un groupe bien apparié, ou insuffisamment caractérisé ou encore non caractérisé

*Niveau d'exposition* : méthode utilisée pour l'évaluation de l'exposition (échantillonnage en poste fixe ou personnel, surveillance biologique), nombre et représentativité des mesures, exposition simultanée à d'autres substances chimiques.

*Tests utilisés* pour l'évaluation de la fonction auditive; pertinence des tests utilisés

*Statistique* appropriée

*Relation dose-effet*

Notons qu'une valeur probante «aucune» ne peut que rarement être considérée comme la preuve qu'une substance ne soit pas ototoxique. De plus, les études sur l'ototoxicité demeurent encore relativement rares, il nous paraît prudent à ce stade-ci de l'évolution des connaissances dans ce domaine de maintenir le langage « aucune preuve » plutôt que de suggérer qu'il existe des preuves d'absence de toxicité par une indication « non ototoxique ».

Les effets des substances chimiques sur le système auditif ont été documentés et des informations sur les mécanismes d'action ont été recueillies si disponibles.

Le tableau 1 indique comment cette information a été combinée pour en arriver à une évaluation globale du potentiel ototoxique d'une substance donnée. Les données humaines ont généralement reçu plus de poids dans l'évaluation globale.

Lorsqu'aucune étude humaine n'est disponible, ou encore si les études humaines de bonne qualité mettent en évidence l'absence de preuves d'un effet ototoxique, l'évaluation globale est d'un degré inférieur à celle résultant des études chez les animaux. Par exemple, une valeur probante « solide » des études chez les animaux combinée à une absence de preuves des études humaines donne une valeur probante globale « moyenne ».



Pour ce qui est de la conclusion finale concernant l'ototoxicité des substances, toutes celles qui présentent une valeur probante globale « solide » sont considérées « ototoxiques ». Celles dont la valeur probante globale est « moyenne » sont qualifiées de « possiblement ototoxiques ». Lorsque la valeur probante globale est « faible », nous statuons « non concluant ». Finalement, pour les substances pour lesquelles la valeur probante est « aucune », nous assignons la mention « aucune preuve » de l'ototoxicité.

Les données sur les substances et leurs effets sur la fonction auditive ont été organisées en une base de données. La base doit également servir à la diffusion des résultats par la production de fiches individuelles sur les substances, en anglais et en français.



## 4 Résultats

### 4.1. Effets ototoxiques

Une sélection des articles tenant compte (a) des substances énumérées dans le RSST du Québec, et (b) des concentrations réalistes d'exposition, nous a amené à évaluer 180 expériences touchant 27 substances. Nous employons le terme "expérience" ici puisque quelques études rapportent des résultats sur plus d'une substance. L'information a été organisée de façon à obtenir une fiche de lecture propre à chaque expérience.

Le tableau 2 donne un sommaire des conclusions sur les effets ototoxiques des substances chimiques industrielles évaluées. De ces 27 substances, 7 sont identifiées comme ototoxiques ou possiblement ototoxiques. Pour 11 substances, le manque de données toxicologiques ne permet pas de tirer une conclusion définitive et pour 9 substances, nous considérons qu'il n'y a aucune preuve d'ototoxicité. Pour 12 substances, l'évaluation n'est basée que sur une expérience, limitant ainsi la fiabilité de l'évaluation toxicologique. À l'autre extrémité, l'évaluation du toluène est basée sur 35 expériences.

Dans les articles consultés, on note une grande variété de tests utilisés, dont l'audiométrie tonale, l'audiométrie par modification de réflexe, l'électrocochléographie, le potentiel d'action composite et les potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral. Des approches diverses sont employées pour l'évaluation des expositions aux substances chimiques. Dans plusieurs des investigations humaines rapportées, l'histoire de l'exposition est faite à l'aide de questionnaires combinés à de rares mesures de l'exposition. Dans le cas des métaux, l'exposition est évaluée par la surveillance biologique. Dans les articles sur le mercure organique, les concentrations d'exposition de la population ne sont pas rapportées. L'exposition au bruit était le facteur principal de confusion. Dans certaines études, l'exposition au bruit n'a pas été prise en compte.

La figure 1 présente la structure de la base de données développée avec Microsoft Access. Chaque boîte représente une table, les noms des colonnes (champs) y sont également donnés. Bien que la base de données soit bilingue, nous avons, pour simplifier, omis les noms des colonnes pour le français pour les données textuelles. La figure 1 inclut également une brève description des tables principales. Les relations entre les tables y sont indiquées par des flèches. À titre d'exemple, la table 'regulatedSubstance' qui reflète la réglementation québécoise sur l'usage de substances toxiques en milieu de travail tire les valeurs d'exposition admissibles de la table 'regulatedSubstance\_OEL'.

Les fiches de substances produites depuis la base de données sont accessibles aux adresses suivantes :

[http://www.irsst.qc.ca/files/outils/intertox/docs/otondx\\_fr.htm](http://www.irsst.qc.ca/files/outils/intertox/docs/otondx_fr.htm) (en français)

[http://www.irsst.qc.ca/files/outils/intertox/docs/otondx\\_en.htm](http://www.irsst.qc.ca/files/outils/intertox/docs/otondx_en.htm) (en anglais).

À l'annexe 2 on trouvera une version abrégée des fiches présentant l'évaluation de l'ototoxicité des substances.

## **4.2. Mécanismes d'action des substances ototoxiques**

Peu de connaissances sont actuellement disponibles relativement aux mécanismes d'action responsables de l'ototoxicité des substances chimiques, mais quelques hypothèses sont proposées. Les données disponibles concernant les solvants, les agents asphyxiants et les métaux sont présentées ici-bas.

### **4.2.1 Solvants**

Peu de données sont disponibles chez l'humain. Bien que peu nombreuses, la plupart des études disponibles ont été effectuées chez des animaux de laboratoire, principalement le rat et le cochon d'Inde. Suite à l'exposition aux solvants, ces études ont mis en évidence des modifications morphologiques de la cochlée. Les solvants atteignent l'organe de Corti par la strie vasculaire et affectent d'abord les cellules de Hensen, puis les cellules de Deiter, suivi des cellules ciliées externes (CCE) en commençant par la troisième rangée puis en s'attaquant subséquentement aux deux autres<sup>19-23</sup>. Les cellules du ganglion spiral (CGS) et les cellules ciliées internes (CCI) peuvent être affectées à plus fortes doses<sup>19,24</sup>.

Les solvants affectent les CCE par le pôle basal en induisant une perte auditive aux fréquences moyennes chez le rat<sup>25</sup>. Des modifications au niveau subcellulaire ont également été rapportées. En utilisant la microscopie électronique des auteurs ont mis en évidence des modifications cytoplasmiques avec la formation de vésicules et de vacuoles, des mitochondries anormales dans les trois rangées de CCE et un cytoplasme condensé<sup>21</sup>. Selon les données disponibles, les solvants pourraient agir en modifiant la perméabilité membranaire et en modifiant les concentrations ioniques autour des CCE<sup>20,24,26</sup>. La différence de potentiel existant entre l'endolymphe et les cellules sensorielles (CCE et CCI) est de 160 mV et correspond au courant électrique de repos. Ce courant est lié au flux continu de K<sup>+</sup> secrété par la strie vasculaire et résorbé par les cellules auditives au niveau du pore cuticulaire. Lors de la stimulation sonore, la compression du pore cuticulaire entraîne une modification de la résistance électrique de cette zone et par conséquent du courant électrique de transduction. Les modifications du potentiel membranaire se transmettent au pôle basal des cellules auditives en entraînant la libération d'un neurotransmetteur chimique au niveau des synapses afférentes<sup>27</sup>. Selon Campo et coll.<sup>20</sup>, l'altération des cellules de Deiter et de Hensen affecterait la concentration ionique autour des CCE en influençant la résorption de l'ion potassium (K<sup>+</sup>) affectant ainsi le fonctionnement de ces cellules. Dans une étude effectuée chez le cochon d'Inde, Tanaka et coll.<sup>28</sup> concluent que pour le maintien adéquat du potentiel microphonique cochléaire, il est nécessaire que la surface des cils présents sur les cellules auditives soit en contact avec l'endolymphe contenant des concentrations appropriées de K<sup>+</sup> (160 mM) et d'ion calcium (Ca<sup>++</sup>) (ordre du µM). Selon cette étude, une quantité

excessive de calcium diminue la chémoreception du  $K^+$  dans la cochlée. Cet équilibre ionique, essentiel au bon fonctionnement de l'oreille, peut être affecté par des modifications de la perméabilité membranaire qui elles-mêmes peuvent entraîner une élévation des concentrations de  $Ca^{++}$  <sup>20,24,26,28</sup>.

Les solvants lipophiles peuvent modifier la fluidité et la structure membranaire des CCE. Ces dommages affectent la motilité des CCE et nuisent à la transmission des signaux impliqués dans le processus d'audition. Ainsi, les résultats de deux études <sup>8,29</sup> démontrent que le toluène peut affecter la fluidité membranaire et les stéréocils des CCE et engendrer une augmentation des concentrations intracellulaires de  $Ca^{++}$  entraînant ainsi la mort cellulaire. Selon l'étude de Liu et Fechter <sup>29</sup>, le toluène diminue le potentiel membranaire mitochondrial et engendre une diminution des concentrations d'ATP source énergétique essentielle dans la régulation des concentrations intracellulaires de  $Ca^{++}$ .

Les quelques études recensées indiquent que le mécanisme d'action sous-jacent à l'ototoxicité de plusieurs solvants serait relié aux modifications engendrées par ces derniers au niveau de la perméabilité membranaire et des concentrations ioniques intracellulaires.

#### 4.2.2 Asphyxiants

Les asphyxiants sont susceptibles de potentialiser l'effet du bruit en créant une anoxie au niveau tissulaire ce qui rendrait la cochlée plus vulnérable <sup>30,31</sup>. Suite à une exposition au monoxyde de carbone (CO) chez le rat, l'observation de la cochlée par microscopie optique a mis en évidence une altération au niveau des CCE. Selon l'examen histologique la perte auditive serait engendrée par une dysfonction de la partie basale de la cochlée <sup>32</sup>.

Une augmentation du débit sanguin au niveau de la cochlée a été observée chez le rat suite à une exposition au CO <sup>33</sup>. L'exposition au bruit inhiberait ce mécanisme compensatoire menant ainsi à l'anoxie <sup>34</sup>. Dans la grande majorité des tissus, l'accroissement de l'activité métabolique augmente l'apport sanguin. Pour la cochlée, l'exposition au bruit réduit l'apport sanguin en réduisant le diamètre des capillaires et, par conséquent, la vitesse du transport des globules rouges <sup>35</sup>. Cette anoxie rend les cellules plus vulnérables au stress oxydatif puisque cette dernière est moins efficace à métaboliser les espèces oxygène réactives (EOR) <sup>36</sup>. Les données de la littérature suggèrent donc que l'exposition combinée au bruit et aux substances chimiques asphyxiantes augmente la production d'EOR au niveau de la cochlée ce qui serait responsable des effets auditifs rencontrés dans le cadre de ces expositions multiples <sup>37</sup>.

#### 4.2.3 Métaux

Les mécanismes d'action impliqués au niveau de l'ototoxicité des métaux sont aussi très peu documentés. Le groupe de Chuu et coll. <sup>38</sup> ainsi que le groupe de Young et coll. <sup>34</sup>, ont suggéré que le mécanisme d'action ototoxique du mercure impliquerait la production excessive de l'oxyde nitrique (NO). L'accumulation de ce composé affecterait l'activité de l'ATPase dans la pompe à  $Na^+/K^+$ . Des résultats similaires ont aussi été rapportés par Numagami et coll. <sup>39</sup> et par Pontiggia et coll. <sup>40</sup>. Selon Chuu et coll. <sup>38</sup>, la voie métabolique NO/cGMP est déjà impliquée dans la modulation de l'onde cérébrale dans le

centre de l'audition<sup>38</sup>. Le groupe d'Avrova et coll.<sup>41</sup>, a rapporté que la perturbation de la pompe à sodium coïncidait avec l'entrée du calcium dans la cellule via les canaux calciques. Il est aussi connu que l'augmentation de calcium libre intracellulaire génère un stress oxydatif. Plus récemment, Shi et coll.<sup>42</sup> ont démontré que la production mitochondriale de NO et de dérivés radicalaires de NO sont responsables de la diminution de l'activité des cellules ciliées qui résultent des dommages auditifs lors de l'exposition. Il semble raisonnable de penser que ce mécanisme identifié au départ pour le mercure soit le même pour les organoétains comme suggéré par certains auteurs<sup>43,44</sup>.

Les effets d'une exposition au bruit et la perte auditive sont très bien documentés. Pour ce type d'exposition les effets peuvent induire une perte auditive temporaire pour quelques minutes, quelques heures ou jours ou encore permanente. Le niveau d'atteinte sera dépendant du niveau d'exposition et de l'intensité. Or, une récente étude fait état que la concentration de NO et ces dérivés sont aussi augmentés durant l'exposition au bruit<sup>42</sup>. Cette étude fournit l'évidence que la production mitochondriale de NO est responsable de la diminution de l'efficacité des CCE.

Evans et Halliwell<sup>45</sup> ont fait une intéressante revue sur la relation entre les radicaux libres et les pathologies auditives. Par exemple, ils décrivent que la formation de radicaux libres se produit dans toutes les cellules, mais qu'ils sont très bien contrôlés par des antioxydants. Il s'avère qu'un déséquilibre entre la production d'espèces réactives et les défenses antioxydantes résulte en un stress oxydatif. De plus, une surcharge de radicaux ou encore une diminution d'antioxydants résultera aussi en un stress oxydatif. Certains médicaments peuvent surcharger les antioxydants et rendre vulnérables les cellules<sup>45</sup>. Les tissus de la cochlée contiennent un niveau important de SOD, catalase, glutathion, peroxydase, glutathione-S-transférase ce qui suggère que l'oreille interne requière une protection d'antioxydants<sup>45</sup>. Une étude chez le chinchilla a démontré que le degré de sévérité d'un agent ototoxique était proportionnel à la baisse des niveaux de glutathion dans la cochlée<sup>46</sup>. Une baisse des réserves antioxydantes pourrait être un facteur menant à l'ototoxicité des agents chimiques. Il est possible à la fois pour les métaux et pour le bruit que le stress soumis aux cellules ciliées génère un mécanisme d'action similaire. Ce mécanisme d'action en serait un de stress oxydatif. Cette hypothèse est supportée aussi par la littérature<sup>45</sup>.

## 5 Discussion et conclusion

Les études récentes ont prouvé que plusieurs substances présentes en milieu industriel sont **potentiellement ototoxiques**. Cependant, dans la majorité des cas où l'ototoxicité potentielle a été établie, on ne peut conclure fermement à l'ototoxicité par défaut de données toxicologiques dans la littérature primaire.

La faiblesse ou l'absence de données sur l'exposition au bruit et aux substances chimiques dans plusieurs études a constitué la difficulté principale pour en arriver à une conclusion. Chez des travailleurs, l'évaluation des effets de l'exposition à une substance

chimique est particulièrement difficile parce que les travailleurs sont habituellement exposés à des mélanges de substances et il est donc difficile d'identifier une population de travailleurs exposés à un seul composé.

L'extrapolation des résultats des études chez des animaux aux humains doit être faite avec prudence. Le métabolisme des produits chimiques et la gamme de fréquences audibles sont différents entre les animaux et les humains. Toutefois, les modèles décrivant les mécanismes pharmacocinétiques et toxicologiques suggèrent que les processus cellulaires semblent similaires chez les animaux et les humains, du moins pour certaines substances, notamment l'éthylbenzène<sup>47</sup>. Plusieurs études ont démontré des différences de sensibilité à l'ototoxicité des solvants chez les cobayes, les chinchillas et les rats, ces derniers montrant une plus grande sensibilité<sup>48-51</sup>.

La très vaste majorité des études a été réalisée chez le rat. Bien que la gamme des fréquences audibles pour cette espèce se situe entre 5 et 80 kHz, avec une sensibilité maximale autour de 8 kHz, ce qui contraste avec celle de l'humain (0,02 à 20 kHz, la plus grande sensibilité étant autour de 0,25 à 8 kHz)<sup>13,14</sup>, les effets de l'ototoxicité se manifestent, chez les deux espèces, pour les CCE situées à la base de la cochlée, la région responsable de la détection des sons de hautes fréquences<sup>23</sup>.

En résumé, les études chez des animaux et chez des humains indiquent que le plomb, le styrène, le toluène et le trichloréthylène sont ototoxiques et que l'éthylbenzène, le n-hexane et le xylène sont possiblement ototoxiques à des concentrations réalistes dans les milieux de travail.

Récemment, Hoet et coll.<sup>15</sup> ont proposé une "notation de bruit", en analogie avec la "notation de peau" établie. Compte tenu qu'un nombre croissant de substances semblent présenter un potentiel ototoxique et qu'il s'agit d'un des problèmes majeurs de santé au travail, on pourrait songer à l'implantation d'une telle notation de bruit. Celle-ci pourrait être ajoutée aux valeurs d'exposition admissibles des substances ototoxiques et servirait d'alerte pour la surveillance médicale de la fonction auditive des travailleurs exposés. Les résultats de notre revue nous amène à soutenir cette proposition.

Peu d'informations sont disponibles concernant les mécanismes d'action impliqués dans l'ototoxicité des substances chimiques. Parmi les hypothèses suggérées, le stress oxydatif semble être impliqué suite à une modification de la perméabilité membranaire des cellules auditives, ou encore suite à une modification des concentrations ioniques dû probablement à des perturbations du fonctionnement des pompes à ions.

**Tableau 1. Estimation de l'ototoxicité de diverses substances industrielles basée sur la valeur probante**

Indication de l'ototoxicité dans les études analysées			Conclusion concernant l'ototoxicité
Humain	Animal	Global	
S	S	S	O
S	M	S	O
S	F	S	O
S	A	S	O
S	X	S	O
M	S	S	O
M	M	M	PO
M	F	M	PO
M	A	M	PO
M	X	M	PO
F	S	M	PO
F	M	F	NC
F	F	F	NC
F	A	F	NC
F	X	F	NC
A	S	M	PO
A	M	F	NC
A	F	F	NC
A	A	A	AP
A	X	A	AP
X	S	M	PO
X	M	F	NC
X	F	F	NC
X	A	A	AP

**Indication de l'ototoxicité:** S = solide; M = moyenne; F = faible;

A = aucune; X = aucune étude trouvée

**Conclusion concernant l'ototoxicité:** O = substance ototoxique; PO = substance possiblement ototoxique; NC = non concluant; AP = aucune preuve



**Tableau 2. Résumé des conclusions concernant l'ototoxicité des produits industriels**

PRODUIT INDUSTRIEL [CAS]	VEA <sup>A</sup>		RÉFÉRENCES		VALEUR PROBANTE			CONCLUSION
	RSST VEMP (VECD)	ACGIH TWA (STEL)	Études humaines	Études animales	Études humaines	Études animales	Global	
Acrylonitrile [107-13-1]	2	2		26,52,53	X	F	F	NC
Alcool butylique normal [71-36-3]	P50	20	54	25	F	A	F	NC
Alcool éthylique [64-17-5]	1000	1000		55	X	A	A	AP
p-tert-Butyltoluène [98-51-1]	1	1		56,57	X	A	A	AP
Carbone, disulfure de [75-15-0]	4 (12)	1	58	59,60	F	F	F	NC
Carbone, monoxyde de [630-08-0]	35 (200)	25		30,31,33,34,61- 65	X	A	A	AP
Chlorure de méthylène [75-09-2]	50	50		64	X	A	A	AP
Cyanure d'hydrogène [74-90-8]	P10	P 4.7		66	X	A	A	AP
Cyanures	P10	P 5 mg/m <sup>3</sup>		67	X	F	F	NC
Enflurane [13838-16-9]	75	75		68	X	A	A	AP
Étain, composés organiques	0,1 (0.2) mg/m <sup>3</sup>	0,1 (0.2) mg/m <sup>3</sup>		69-72	X	F	F	NC
Éthylbenzène [100-41-4]	100 (125)	100 (125)		23,51,73-75,76	X	S	M	PO
Heptane normal [142-82-5]	400 (500)	400 (500)		77	X	F	F	NC
Hexachlorobenzène [118-74-1]	0,025 mg/m <sup>3</sup>	0,002 mg/m <sup>3</sup>		78	X	A	A	AP
Hexane normal [110-54-3]	50	50	79-81	82-88	F	S	M	PO <sup>b</sup>

Mercure, composés alkylés	0,01 mg/m <sup>3</sup>	0,01 (0,03) mg/m <sup>3</sup>	89,90		F	X	F	NC
Mercure, composés inorganiques	0,025 mg/m <sup>3</sup>	0,025 mg/m <sup>3</sup>	91,92	93	F	A	F	NC
Mercure, vapeur	0,025 mg/m <sup>3</sup>	0,025 mg/m <sup>3</sup>	94,95		F	X	F	NC
Méthylchloroforme [71-55-6]	350 (450)	350 (450)		96	X	A	A	AP
α-Méthylstyrène [98-83-9]	50 (100)	50 (100)		23	X	F	F	NC
Parathion [56-38-2]	0,1 mg/m <sup>3</sup>	0,05 mg/m <sup>3</sup>		97	X	F	F	NC
Perchloroéthylène [127-18-4]	25 (100)	25 (100)	98	99	A	A	A	AP
Plomb	0,05 mg/m <sup>3</sup>	0,05 mg/m <sup>3</sup>	91,92,100-108		S	X	S	O
Styrène [100-42-5]	50 (100)	20 (40)	109-116	19-21,23-25,48,117-127	M	S	S	O
Toluène [108-88-3]	50	50	128-130	23,25,49,50,55,84,87,88,122,127,131-149	M	S	S	O
Trichloroéthylène [79-01-6]	50 (200)	50 (100)	150-152	25,124,153-158	M	S	S	O <sup>b</sup>
Xylènes	100 (150)	100 (150)	159	23,25,125,160	A	S	M	PO

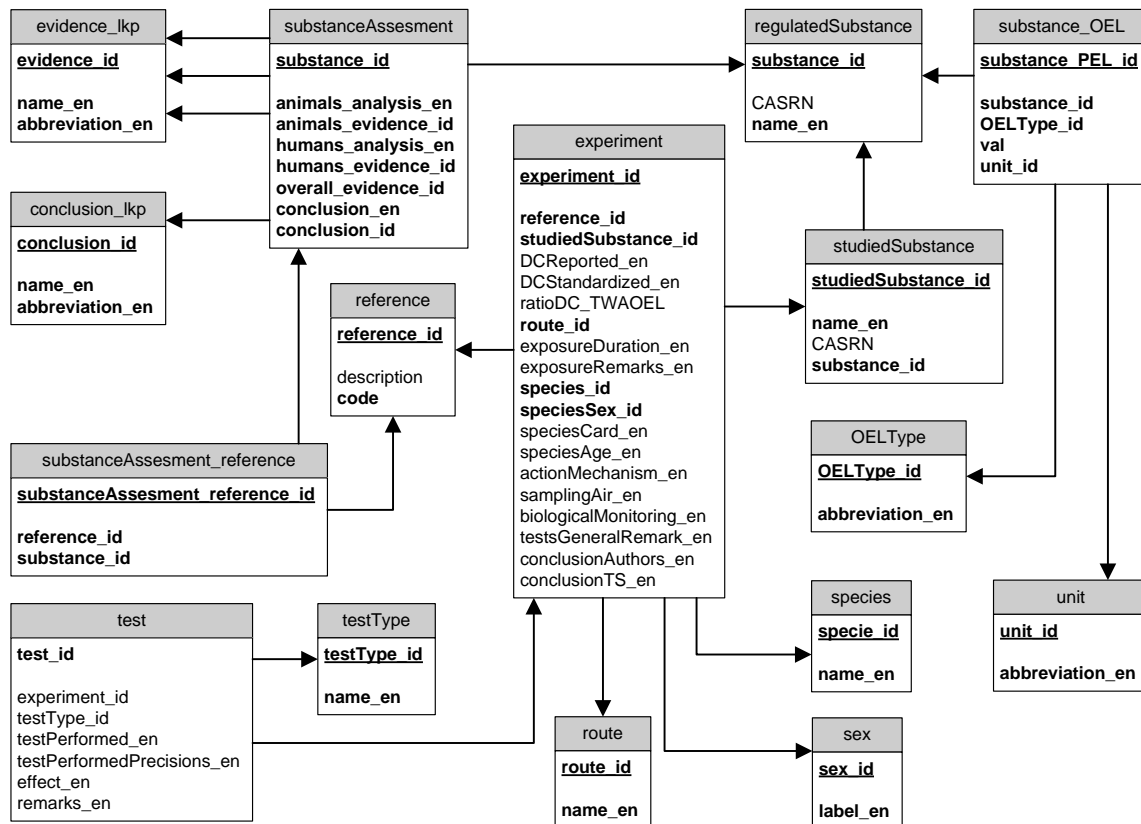
<sup>a</sup> ppm ; <sup>b</sup> effet neurotoxique/ototoxique

VEA = Valeur d'exposition admissible ; RSST = Règlement sur la santé et la sécurité du travail ; ACGIH = American Conference of Governmental Industrial Hygienists ; VEMP = Valeur d'exposition moyenne pondérée sur 8 h au Québec ; VECD = Valeur d'exposition de courte durée au Québec ; TWA = time weighted average; STEL = short term exposure limit

**Indication de l'ototoxicité:** S = solide; M = moyenne; F = faible; A = aucune; X = aucune étude trouvée

**Conclusion concernant l'ototoxicité:** O = substance ototoxique; PO = substance possiblement ototoxique; NC = non concluant;

AP = aucune preuve



### Description des tables principales

- experiment** expériences - un article peut donner lieu à plus d'une expérience. Cette table est le constituant principal des fiches de lecture.
- test** tests de mesure de la fonction auditive.
- reference** références bibliographiques aux articles. Les références sont en quelque sorte la source des informations contenues dans **experiment** mais certaines références - d'un caractère plus général - servent à étayer le jugement du toxicologue (**substanceAssesment**)
- studiedSubstance** substances particulières objets d'étude des expériences.
- regulatedSubstance** substances réglementées au Québec selon le RSST, une substance (studiedSubstance) doit pour être prise en compte être associée à une substance réglementée.
- substances\_OEL** valeurs limites d'exposition en milieu de travail au Québec selon le RSST s'appliquant aux substances réglementées.
- substanceAssesment** jugements portés sur le caractère probant de la documentation utilisée et sur l'ototoxicité des substances réglementées.

Figure 1. Schéma de la base de données



## 6 Présentations des résultats

### 6.1 Congrès

1. S.Lim, T.Leroux, G.Truchon, A.Vyskocil : Évaluation des agents ototoxiques et leur interaction avec le bruit dans les milieux de travail. 75<sup>e</sup> Congrès de l'ACFAS, Trois-Rivières, 07-11. 05.2007.
2. A. Vyskocil, G. Truchon, T. Leroux, F. Lemay, S.Lim, F. Gagnon, C. Viau : A weight of evidence approach for the assessment of the ototoxic potential of industrial chemicals. The 11th International Congress of Toxicology. Montréal, 15-19.07.2007
3. S.Lim, T.Leroux, G.Truchon, A.Vyskocil : Effects of occupational exposure to ototoxic chemicals alone and combined with noise. The 11th International Congress of Toxicology. Montréal, 15-19.07.2007.
4. A. Vyskocil, G. Truchon, T. Leroux, F. Lemay, S.Lim, F. Gagnon, C. Viau : The assessment of the ototoxic potential of industrial chemicals : A weight of evidence approach. The 44th Congress of EUROTOX, Amsterdam, 07- 10.10.2007.
5. T.Leroux, A.Vyskocil, G.Truchon, F.Lemay, S.Lim, F.Gagnon, M.Gendron, C.Viau: Évaluation du potentiel ototoxique des substances chimiques industrielles. Journées annuelles de santé publique, Montréal, 20-23 novembre 2007.
6. T.Leroux, A.Vyskocil, G.Truchon, F.Lemay, S.Lim, F.Gagnon, C.Viau : Une approche base sur les données probantes pour l'évaluation du potentiel ototoxique des substances chimiques industrielles. Premier congrès international sur l'ingénierie des risques industriels CIRI 2007, Montréal, 17-19. 12.2007.
7. A. Vyskocil, G. Truchon, T. Leroux, F. Lemay, S.Lim, F. Gagnon, C. Viau : Effects of occupational exposure to chemicals on hearing – a weight of evidence approach. The 47th Annual meeting of Society of Toxicology, Seattle, 16- 20. 03. 2008.
8. A. Vyskocil, N. El Majidi, T. Leroux, G. Truchon, F. Lemay, M.Gendron, F. Gagnon, C. Viau : Ototoxicity of trichloroethylene in concentrations relevant for the working environment. The Canadian Association for Research on Work and Health conference, Montreal, 15-17.06. 2008.
9. A. Vyskocil, T. Leroux, G. Truchon, F. Lemay, M.Gendron, F. Gagnon, N.El Majidi, C. Viau : Assessment of the occupational ototoxicity of n-hexane. The 45th Congress of EUROTOX, Rhodes, 05- 08.10.2008.

## 6.2 Publications

**A.Vyskocil**, T.Leroux, G.Truchon, F.Lemay, F.Gagnon, M.Gendron, C.Viau : Ototoxicity of trichloroethylene in concentrations relevant for the working environment. *Hum.Exp.Toxicol.* 27 : 195-200 (2008).

**A.Vyskocil**, T.Leroux, G.Truchon, M.Gendron, C.Viau : Occupational ototoxicity of n-hexane. *Hum.Exp.Toxicol.* 27: 471-476 (2008).

**A.Vyskocil**, T.Leroux, G.Truchon, F.Lemay, F.Gagnon, M.Gendron, F.Gagnon, N. El Majidi, C.Viau : Ethyl benzene should be considered ototoxic at occupationally relevant exposure concentrations. *Tox. Ind. Health* 24: 241-246 (2008).

**A. Vyskocil**, G. Truchon, T. Leroux, F. Lemay, M.Gendron, S.Lim, F. Gagnon, C. Viau : A weight of evidence approach for the assessment of the ototoxic potential of industrial chemicals. *J.Occup.Environ.Hyg.* en correction.

## 7 Références

- 1 Roberge B. Manuel d'hygiène du travail : du diagnostic à la maîtrise des facteurs de risque. Modulo-Griffon: Mont-Royal, Québec, 2004.
- 2 Leroux T. Bruit et société: Montréal, 2005.
- 3 Morata TC. Chemical exposure as a risk factor for hearing loss. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 2003; **45**: 676-82.
- 4 Morata TC, Little MB. Suggested guidelines for studying the combined effects of occupational exposure to noise and chemicals on hearing. *Noise & Health* 2002; **4**: 73-87.
- 5 Gérin M. Solvants industriels : santé, sécurité, substitution. Masson: Paris, 2002.
- 6 Gérin M. Environnement et santé publique : fondements et pratiques. Edisem: St-Hyacinthe, Québec, 2003.
- 7 Morata TC, Dunn DE, Sieber EK. Occupational exposure to noise and ototoxic organic solvents. *Archives of Environmental Health* 1994; **49**: 359-65.
- 8 Johnson AC, Nylen PR. Effects of industrial solvents on hearing. *Occupational Medicine* 1995; **10**: 623-40.
- 9 Fechter LD. Promotion of noise-induced hearing loss by chemical contaminants. *Journal of Toxicology and Environmental Health A* 2004; **67**: 727-40.
- 10 Ryback LP. Hearing: The effects of chemicals. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 1992; **106**: 677-86.
- 11 Miller JJ. Environmental, industrial, and miscellaneous therapeutic agents. In: Handbook of Ototoxicity. CRC Press: Boca Raton, Fla, 1985: 237-66.
- 12 Campo P. Bruit et agents ototoxiques. *Archives des Maladies Professionnelles de Médecine du Travail et de Sécurité Sociale* 2004; **65**: 503-12.
- 13 Cary R, Clarke S, Delic J. Effects of combined exposure to noise and toxic substances--critical review of the literature. *Annals of Occupational Hygiene* 1997; **41**: 455-65.
- 14 Franks J, Morata T. Ototoxic effects of chemicals alone or in concert with noise: a review of human studies. In: Scientific basis of noise-induced hearing loss (Axelsson A *et al.*, eds). Thieme Medical Publishers, Inc.: New York, 1996: 437-46.
- 15 Hoet P, Grosjean M, Somaruga C. Factors potentially affecting the hearing of petroleum industry workers. Report no 5/05. In: (CONCAWE's Health Management Group, ed). Brussels, 2005.
- 16 Prasher D. Toxic to your ears. *Safety and Health Practitioner* 2002; **20**: 36-8.
- 17 Gouvernement du Québec. Règlement sur la santé et la sécurité du travail. 2001; **133**.
- 18 Vyskocil A *et al.* Database for the toxicological evaluation of mixtures in occupational atmospheres. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 2004; **18**: 235-42.

- 19 Pouyatos B *et al.* Consequences of noise- or styrene-induced cochlear damages on glutamate decarboxylase levels in the rat inferior colliculus. *Hearing Research* 2004; **189**: 83-91.
- 20 Campo P *et al.* Styrene-induced hearing loss: a membrane insult. *Hearing Research* 2001; **154**: 170-80.
- 21 Makitie A *et al.* Functional and morphological effects of styrene on the auditory system of the rat. *Archives of Toxicology* 2002; **76**: 40-7.
- 22 Campo P *et al.* Toluene and styrene intoxication route in the rat Cochlea. *Neurotoxicology and Teratology* 1999; **21**: 427-34.
- 23 Gagnaire F, Langlais C. Relative ototoxicity of 21 aromatic solvents. *Archives of Toxicology* 2005; **79**: 346-54.
- 24 Lataye R *et al.* Cochlear pathology induced by styrene. *Neurotoxicology and Teratology* 2001; **23**: 71-9.
- 25 Crofton KM, Lassiter TL, Rebert CS. Solvent-induced ototoxicity in rats: an atypical selective mid-frequency hearing deficit. *Hearing Research* 1994; **80**: 25-30.
- 26 Fechter LD *et al.* Acrylonitrile produces transient cochlear function loss and potentiates permanent noise-induced hearing loss. *Toxicological Sciences* 2003; **75**: 117-23.
- 27 Coujard R, Poirier J, Racadot J. L'oreille. In: Précis d'histologie humaine. Masson: Paris, 1980: 717-37.
- 28 Tanaka Y, Asanuma A, Yanagisawa K. Potentials of outer hair cells and their membrane properties in cationic environments. *Hearing Research* 1980; **2**: 431-8.
- 29 Liu Y, Fechter LD. Toluene disrupts outer hair cell morphometry and intracellular calcium homeostasis in cochlear cells of guinea pigs. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1997; **142**: 270-7.
- 30 Chen GD, Fechter LD. Potentiation of octave-band noise induced auditory impairment by carbon monoxide. *Hearing Research* 1999; **132**: 149-59.
- 31 Fechter LD, Chen GD, Rao D. Characterising conditions that favour potentiation of noise induced hearing loss by chemical asphyxiants. *Noise & Health* 2000; **3**: 11-21.
- 32 Chen GD, McWilliams ML, Fechter LD. Succinate dehydrogenase (SDH) activity in hair cells: a correlate for permanent threshold elevations. *Hearing Research* 2000; **145**: 91-100.
- 33 Fechter LD, Young JS, Carlisle L. Potentiation of noise induced threshold shifts and hair cell loss by carbon monoxide. *Hearing Research* 1988; **34**: 39-47.
- 34 Young JS *et al.* Carbon monoxide exposure potentiates high-frequency auditory threshold shifts induced by noise. *Hearing Research* 1987; **26**: 37-43.
- 35 Le Prell CG *et al.* Mechanisms of noise-induced hearing loss indicate multiple methods of prevention. *Hearing Research* 2007; **226**: 22-43.
- 36 Rao D, Fechter LD. Protective effects of phenyl-N-tert-butyl nitron on the potentiation of noise-induced hearing loss by carbon monoxide. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2000; **167**: 125-31.
- 37 Fechter LD, Chen GD, Rao D. Chemical Asphyxiants and Noise. *Noise & Health* 2002; **4**: 49-61.



- 38 Chuu JJ, Hsu CJ, Lin-Shiau SY. Abnormal auditory brainstem responses for mice treated with mercurial compounds: involvement of excessive nitric oxide. *Toxicology* 2001; **162**: 11-22.
- 39 Numagami Y *et al.* Lipid free radical generation and brain cell membrane alteration following nitric oxide synthase inhibition during cerebral hypoxia in the newborn piglet. *Journal of Neurochemistry* 1997; **69**: 1542-7.
- 40 Pontiggia L, Winterhalter K, Gloor SM. Inhibition of Na,K-ATPase activity by cGMP is isoform-specific in brain endothelial cells. *FEBS Letters* 1998; **436**: 466-70.
- 41 Avrova NF *et al.* The difference in the effect of glutamate and NO synthase inhibitor on free calcium concentration and Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase activity in synaptosomes from various brain regions. *Neurochemical Research* 1999; **24**: 1101-6.
- 42 Shi X *et al.* Nitric oxide and mitochondrial status in noise-induced hearing loss. *Free Radical Research* 2007: 1-13.
- 43 Aldridge WN. The interaction of trialkytin compounds with the oxidative phosphorylation system in mitochondria. In: Effects of metals on cells, subcellular elements, and macromolecules (Maniloff J, Coleman JR, Miller MW, eds). Thomas: Springfield, 1979: xv, 397 p.
- 44 Hoeffding V, Fechter LD. Trimethyltin disrupts auditory function and cochlear morphology in pigmented rats. *Neurotoxicology and Teratology* 1991; **13**: 135-45.
- 45 Evans P, Halliwell B. Free radicals and hearing. Cause, consequence, and criteria. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1999; **884**: 19-40.
- 46 Hoffman DW *et al.* Potentiation of ototoxicity by glutathione depletion. *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology* 1988; **97**: 36-41.
- 47 Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile for Ethylbenzene (Draft for Public Comment). U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service: Atlanta, GA, 2007.
- 48 Fechter LD. Effects of acute styrene and simultaneous noise exposure on auditory function in the guinea pig. *Neurotoxicology and Teratology* 1993; **15**: 151-5.
- 49 Campo P, Lataye R, Bonnet P. No interaction between noise and toluene on cochlea in the guinea pig. *Acta Acustica* 1993; **1**: 35-42.
- 50 Davis RR *et al.* Susceptibility to the ototoxic properties of toluene is species specific. *Hearing Research* 2002; **166**: 24-32.
- 51 Cappaert NL *et al.* Differential susceptibility of rats and guinea pigs to the ototoxic effects of ethyl benzene. *Neurotoxicology and Teratology* 2002; **24**: 503-10.
- 52 Fechter LD, Gearhart C, Shirwany NA. Acrylonitrile potentiates noise-induced hearing loss in rat. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology : JARO* 2004; **5**: 90-8.
- 53 Pouyatos B, Gearhart CA, Fechter LD. Acrylonitrile potentiates hearing loss and cochlear damage induced by moderate noise exposure in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2005; **204**: 46-56.
- 54 Velazquez J, Escobar R, Almaraz A. Audiologic Impairment Due to n-Butyl Alcohol Expositon. In: *Proceeding of the XVI International Congress on Occupational Health*. Tokyo, 1969: 231-4.

- 55 Nylen P, Hagman M, Johnson AC. Function of the auditory system, the visual system, and peripheral nerve and long-term combined exposure to toluene and ethanol in rats. *Pharmacology and Toxicology* 1995; **76**: 107-11.
- 56 Lam HR *et al.* Four weeks' inhalation exposure of Long Evans rats to 4-tert-butyltoluene: effect on evoked potentials, behaviour, and brain neurochemistry. *Pharmacology and Toxicology* 2000; **87**: 11-7.
- 57 Lund SP, Simonsen L. Sensory-evoked potentials as indices of neurotoxicity in the rat: effect of 4-tert-butyltoluene. *International Journal of Psychophysiology* 1993; **14**: 41-8.
- 58 Hirata M *et al.* A cross-sectional study on the brainstem auditory evoked potential among workers exposed to carbon disulfide. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 1992; **64**: 321-4.
- 59 Rebert CS, Becker E. Effects of inhaled carbon disulfide on sensory-evoked potentials of Long-Evans rats. *Neurobehavioral Toxicology and Teratology* 1986; **8**: 533-41.
- 60 Hirata M *et al.* Changes in auditory brainstem response in rats chronically exposed to carbon disulfide. *Archives of Toxicology* 1992; **66**: 334-8.
- 61 Chen GD, McWilliams ML, Fechter LD. Intermittent noise-induced hearing loss and the influence of carbon monoxide. *Hearing Research* 1999; **138**: 181-91.
- 62 Chen GD *et al.* NMDA receptor blockage protects against permanent noise-induced hearing loss but not its potentiation by carbon monoxide. *Hearing Research* 2001; **154**: 108-15.
- 63 Fechter LD *et al.* Predicting exposure conditions that facilitate the potentiation of noise-induced hearing loss by carbon monoxide. *Toxicological Sciences* 2000; **58**: 315-23.
- 64 Mattsson JL, Albee RR, Eisenbrandt DL. Neurotoxicologic evaluation of rats after 13 weeks of inhalation exposure to dichloromethane or carbon monoxide. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 1990; **36**: 671-81.
- 65 Rao DB, Fechter LD. Increased noise severity limits potentiation of noise induced hearing loss by carbon monoxide. *Hearing Research* 2000; **150**: 206-14.
- 66 Fechter LD, Chen GD, Johnson DL. Potentiation of noise-induced hearing loss by low concentrations of hydrogen cyanide in rats. *Toxicological Sciences* 2002; **66**: 131-8.
- 67 Tawackoli W, Chen GD, Fechter LD. Disruption of cochlear potentials by chemical asphyxiants. Cyanide and carbon monoxide. *Neurotoxicology and Teratology* 2001; **23**: 157-65.
- 68 Yeoman RR *et al.* Enflurane effects on acoustic and photic evoked responses. *Neuropharmacology* 1980; **19**: 481-9.
- 69 Fechter LD, Carlisle L. Auditory dysfunction and cochlear vascular injury following trimethyltin exposure in the guinea pig. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1990; **105**: 133-43.
- 70 Clerici WJ, Ross B, Jr., Fechter LD. Acute ototoxicity of trialkyltins in the guinea pig. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1991; **109**: 547-56.
- 71 Young JS, Fechter LD. Trimethyltin exposure produces an unusual form of toxic auditory damage in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1986; **82**: 87-93.

- 72 Fechter LD *et al.* Rapid disruption of cochlear function and structure by trimethyltin in the guinea pig. *Hearing Research* 1992; **58**: 166-74.
- 73 Cappaert NL *et al.* Simultaneous exposure to ethyl benzene and noise: synergistic effects on outer hair cells. *Hearing Research* 2001; **162**: 67-79.
- 74 Cappaert NL *et al.* The ototoxic effects of ethyl benzene in rats. *Hearing Research* 1999; **137**: 91-102.
- 75 Cappaert NL *et al.* Ethyl benzene-induced ototoxicity in rats: a dose-dependent mid-frequency hearing loss. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology : JARO* 2000; **1**: 292-9.
- 76 Gagnaire F *et al.* Ototoxicity in rats exposed to ethylbenzene and to two technical xylene vapours for 13 weeks. *Archives of Toxicology* 2007; **81**: 127-43.
- 77 Simonsen L, Lund SP. Four weeks inhalation exposure to n-heptane causes loss of auditory sensitivity in rats. *Pharmacology and Toxicology* 1995; **76**: 41-6.
- 78 Hadjab S *et al.* Hexachlorobenzene, a dioxin-like compound, disrupts auditory function in rat. *Hearing Research* 2004; **191**: 125-34.
- 79 Huang CC, Chu NS. Evoked potentials in chronic n-hexane intoxication. *Clinical Electroencephalography* 1989; **20**: 162-8.
- 80 Chang YC. Neurotoxic effects of n-hexane on the human central nervous system: evoked potential abnormalities in n-hexane polyneuropathy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1987; **50**: 269-74.
- 81 Chang YC. An electrophysiological follow up of patients with n-hexane polyneuropathy. *British Journal of Industrial Medicine* 1991; **48**: 12-7.
- 82 Howd RA *et al.* A comparison of the rates of development of functional hexane neuropathy in weanling and young adult rats. *Neurobehavioral Toxicology and Teratology* 1983; **5**: 63-8.
- 83 Nylen P, Hagman M. Function of the auditory and visual systems, and of peripheral nerve, in rats after long-term combined exposure to n-hexane and methylated benzene derivatives. II. Xylene. *Pharmacology and Toxicology* 1994; **74**: 124-9.
- 84 Pryor GT *et al.* Neurobehavioral effects of subchronic exposure of weanling rats to toluene or hexane. *Neurobehavioral Toxicology and Teratology* 1983; **5**: 47-52.
- 85 Rebert CS, Sorenson SS. Concentration-related effects of hexane on evoked responses from brain and peripheral nerve of the rat. *Neurobehavioral Toxicology and Teratology* 1983; **5**: 69-76.
- 86 Rebert CS *et al.* Effects of hexane on the brainstem auditory response and caudal nerve action potential. *Neurobehavioral Toxicology and Teratology* 1982; **4**: 79-85.
- 87 Nylen P, Hagman M, Johnson AC. Function of the auditory and visual systems, and of peripheral nerve, in rats after long-term combined exposure to n-hexane and methylated benzene derivatives. I. Toluene. *Pharmacology and Toxicology* 1994; **74**: 116-23.
- 88 Pryor GT, Rebert CS. Interactive effects of toluene and hexane on behavior and neurophysiologic responses in Fischer-344 rats. *Neurotoxicology* 1992; **13**: 225-34.

- 89 Mizukoshi K *et al.* Neurotological studies upon intoxication by organic mercury compounds. *ORL; Journal of Oto-Rhino-Laryngology and Its Related Specialties* 1975; **37**: 74-87.
- 90 Mizukoshi K *et al.* Neurotological follow-up studies upon Minamata disease. *Acta Otolaryngol Suppl* 1989; **468**: 353-7.
- 91 Discalzi G *et al.* Effects of occupational exposure to mercury and lead on brainstem auditory evoked potentials. *International Journal of Psychophysiology* 1993; **14**: 21-5.
- 92 Lille F *et al.* Effects of lead and mercury intoxications on evoked potentials. *Journal of Toxicology Clinical Toxicology* 1988; **26**: 103-16.
- 93 Fazakas Z, Lengyel Z, Nagymajtenyi L. Combined effects of subchronic exposure to lead, mercury and alcohol on the spontaneous and evoked cortical activity in rats. *Arhiv Za Higijenu Rada i Toksikologiju* 2005; **56**: 249-56.
- 94 Chang YC, Yeh CY, Wang JD. Subclinical neurotoxicity of mercury vapor revealed by a multimodality evoked potential study of chloralkali workers. *American Journal of Industrial Medicine* 1995; **27**: 271-9.
- 95 Moshe S *et al.* Effects of Occupational Exposure to Mercury or Chlorinated Hydrocarbons on the Auditory Pathway. *Noise & Health* 2002; **4**: 71-7.
- 96 Mattsson JL *et al.* Neurotoxicologic examination of rats exposed to 1,1,1-trichloroethane vapor for 13 weeks. *Neurotoxicology and Teratology* 1993; **15**: 313-26.
- 97 Reischl P, Van Gelder GA, Karas GG. Auditory detection behavior in parathion-treated squirrel monkeys (*Saimiri sciureus*). *Toxicology and Applied Pharmacology* 1975; **34**: 88-101.
- 98 Altmann L, Bottger A, Wiegand H. Neurophysiological and psychophysical measurements reveal effects of acute low-level organic solvent exposure in humans. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 1990; **62**: 493-9.
- 99 Mattsson JL *et al.* Neurotoxicologic examination of rats exposed to 1,1,2,2-tetrachloroethylene (perchloroethylene) vapor for 13 weeks. *Neurotoxicology and Teratology* 1998; **20**: 83-98.
- 100 Counter SA, Buchanan LH. Neuro-ototoxicity in andean adults with chronic lead and noise exposure. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 2002; **44**: 30-8.
- 101 Bleecker ML *et al.* Association of chronic and current measures of lead exposure with different components of brainstem auditory evoked potentials. *Neurotoxicology* 2003; **24**: 625-31.
- 102 Farahat TM *et al.* Hearing thresholds of workers in a printing facility. *Environmental Research* 1997; **73**: 189-92.
- 103 Forst LS, Freels S, Persky V. Occupational lead exposure and hearing loss. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 1997; **39**: 658-60.
- 104 Discalzi GL *et al.* Auditory brainstem evoked potentials (BAEPs) in lead-exposed workers. *Neurotoxicology* 1992; **13**: 207-9.
- 105 Murata K *et al.* Autonomic and central nervous system effects of lead in female glass workers in China. *American Journal of Industrial Medicine* 1995; **28**: 233-44.

- 106 Holdstein Y *et al.* Auditory brainstem evoked potentials in asymptomatic lead-exposed subjects. *Journal of Laryngology and Otology* 1986; **100**: 1031-6.
- 107 Murata K *et al.* Assessment of central, peripheral, and autonomic nervous system functions in lead workers: neuroelectrophysiological studies. *Environmental Research* 1993; **61**: 323-36.
- 108 Hirata M, Kosaka H. Effects of lead exposure on neurophysiological parameters. *Environmental Research* 1993; **63**: 60-9.
- 109 Morata TC *et al.* Audiometric findings in workers exposed to low levels of styrene and noise. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 2002; **44**: 806-14.
- 110 Sass-Kortsak AM, Corey PN, Robertson JM. An investigation of the association between exposure to styrene and hearing loss. *Annals of Epidemiology* 1995; **5**: 15-24.
- 111 Moller C *et al.* Otoneurological findings in workers exposed to styrene. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* 1990; **16**: 189-94.
- 112 Calabrese G *et al.* Otoneurological study in workers exposed to styrene in the fiberglass industry. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 1996; **68**: 219-23.
- 113 Sliwinska-Kowalska M *et al.* Ototoxic effects of occupational exposure to styrene and co-exposure to styrene and noise. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 2003; **45**: 15-24.
- 114 Muijser H, Hoogendijk EM, Hooisma J. The effects of occupational exposure to styrene on high-frequency hearing thresholds. *Toxicology* 1988; **49**: 331-40.
- 115 Sliwinska-Kowalska M *et al.* Exacerbation of noise-induced hearing loss by co-exposure to workplace chemicals. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 2005; **19**: 547-53.
- 116 Johnson AC *et al.* Audiological findings in workers exposed to styrene alone or in concert with noise. *Noise & Health* 2006; **8**: 45-57.
- 117 Lataye R *et al.* Combined effects of noise and styrene on hearing: comparison between active and sedentary rats. *Noise & Health* 2005; **7**: 49-64.
- 118 Lataye R *et al.* Critical period for styrene ototoxicity in the rat. *Noise & Health* 2004; **7**: 1-10.
- 119 Campo P *et al.* Is the aged rat ear more susceptible to noise or styrene damage than the young ear? *Noise & Health* 2003; **5**: 1-18.
- 120 Pouyatos B, Campo P, Lataye R. Use of DPOAEs for assessing hearing loss caused by styrene in the rat. *Hearing Research* 2002; **165**: 156-64.
- 121 Lataye R, Campo P, Loquet G. Combined effects of noise and styrene exposure on hearing function in the rat. *Hearing Research* 2000; **139**: 89-96.
- 122 Loquet G, Campo P, Lataye R. Comparison of toluene-induced and styrene-induced hearing losses. *Neurotoxicology and Teratology* 1999; **21**: 689-97.
- 123 Yano BL *et al.* Abnormal auditory brainstem responses and cochlear pathology in rats induced by an exaggerated styrene exposure regimen. *Toxicologic Pathology* 1992; **20**: 1-6.
- 124 Rebert CS *et al.* Combined effects of solvents on the rat's auditory system: styrene and trichloroethylene. *International Journal of Psychophysiology* 1993; **14**: 49-59.

- 125 Pryor GT, Rebert CS, Howd RA. Hearing loss in rats caused by inhalation of mixed xylenes and styrene. *Journal of Applied Toxicology* 1987; **7**: 55-61.
- 126 Loquet G *et al.* Combined effects of exposure to styrene and ethanol on the auditory function in the rat. *Hearing Research* 2000; **148**: 173-80.
- 127 Lataye R *et al.* Solvent ototoxicity in the rat and guinea pig. *Neurotoxicology and Teratology* 2003; **25**: 39-50.
- 128 Abbate C *et al.* Neurotoxicity induced by exposure to toluene. An electrophysiologic study. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 1993; **64**: 389-92.
- 129 Vrca A *et al.* Brain stem evoked potentials and visual evoked potentials in relation to the length of occupational exposure to low levels of toluene. *Acta Medica Croatica* 1997; **51**: 215-9.
- 130 Vrca A *et al.* Brainstem auditory evoked potentials in individuals exposed to long-term low concentrations of toluene. *American Journal of Industrial Medicine* 1996; **30**: 62-6.
- 131 Rebert CS *et al.* Toluene-induced hearing loss in rats evidenced by the brainstem auditory-evoked response. *Neurobehavioral Toxicology and Teratology* 1983; **5**: 59-62.
- 132 Campo P *et al.* Toluene-induced hearing loss: a mid-frequency location of the cochlear lesions. *Neurotoxicology and Teratology* 1997; **19**: 129-40.
- 133 Lataye R, Campo P. Combined effects of a simultaneous exposure to noise and toluene on hearing function. *Neurotoxicology and Teratology* 1997; **19**: 373-82.
- 134 Lataye R, Campo P, Loquet G. Toluene ototoxicity in rats: assessment of the frequency of hearing deficit by electrocochleography. *Neurotoxicology and Teratology* 1999; **21**: 267-76.
- 135 Pryor GT *et al.* Factors affecting toluene-induced ototoxicity in rats. *Neurobehavioral Toxicology and Teratology* 1984; **6**: 223-38.
- 136 Pryor G *et al.* The hearing loss associated with exposure to toluene is not caused by a metabolite. *Brain Research Bulletin* 1991; **27**: 109-13.
- 137 Pryor GT *et al.* Transient cognitive deficits and high-frequency hearing loss in weanling rats exposed to toluene. *Neurobehavioral Toxicology and Teratology* 1983; **5**: 53-7.
- 138 Johnson AC *et al.* Effect of interaction between noise and toluene on auditory function in the rat. *Acta Otolaryngol* 1988; **105**: 56-63.
- 139 Johnson AC, Canlon B. Progressive hair cell loss induced by toluene exposure. *Hearing Research* 1994; **75**: 201-8.
- 140 Johnson AC *et al.* Sequence of exposure to noise and toluene can determine loss of auditory sensitivity in the rat. *Acta Otolaryngol* 1990; **109**: 34-40.
- 141 Sullivan MJ, Rarey KE, Conolly RB. Ototoxicity of toluene in rats. *Neurotoxicology and Teratology* 1989; **10**: 525-30.
- 142 Campo P *et al.* Combined effects of simultaneous exposure to toluene and ethanol on auditory function in rats. *Neurotoxicology and Teratology* 1998; **20**: 321-32.
- 143 Johnson AC, Canlon B. Toluene exposure affects the functional activity of the outer hair cells. *Hearing Research* 1994; **72**: 189-96.
- 144 Johnson AC. Auditory sensitivity in rats exposed to toluene and/or acetyl salicylic acid. *Neuroreport* 1992; **3**: 1141-4.

- 145 McWilliams ML, Chen GD, Fechter LD. Low-level toluene disrupts auditory function in guinea pigs. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2000; **167**: 18-29.
- 146 Pryor GT *et al.* Interactions between toluene and alcohol. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 1985; **23**: 401-10.
- 147 Pryor GT. A toluene-induced motor syndrome in rats resembling that seen in some human solvent abusers. *Neurotoxicology and Teratology* 1991; **13**: 387-400.
- 148 Pryor GT *et al.* Hearing loss in rats first exposed to toluene as weanlings or as young adults. *Neurobehavioral Toxicology and Teratology* 1984; **6**: 111-9.
- 149 Rebert CS, Matteucci MJ, Pryor GT. Multimodal effects of acute exposure to toluene evidenced by sensory-evoked potentials from Fischer-344 rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 1989; **32**: 757-68.
- 150 Gist GL, Burg JR. Trichloroethylene--a review of the literature from a health effects perspective. *Toxicology and Industrial Health* 1995; **11**: 253-307.
- 151 Szulc-Kuberska J, Tronczynska J, Latrowski B. Oto-neurological investigation of chronic trichloroethylene poisoning. *Minerva Otorinolaringologica* 1976; **26**: 108-12.
- 152 Odkvist LM *et al.* Audiological and vestibulo-oculomotor findings in workers exposed to solvents and jet fuel. *Scandinavian Audiology* 1987; **16**: 75-81.
- 153 Crofton KM, Zhao X. The ototoxicity of trichloroethylene: extrapolation and relevance of high-concentration, short-duration animal exposure data. *Fundamental and Applied Toxicology* 1997; **38**: 101-6.
- 154 Crofton KM, Zhao X. Mid-frequency hearing loss in rats following inhalation exposure to trichloroethylene: evidence from reflex modification audiometry. *Neurotoxicology and Teratology* 1993; **15**: 413-23.
- 155 Jaspers RM *et al.* Mid-frequency hearing loss and reduction of acoustic startle responding in rats following trichloroethylene exposure. *Neurotoxicology and Teratology* 1993; **15**: 407-12.
- 156 Fechter LD *et al.* Trichloroethylene ototoxicity: evidence for a cochlear origin. *Toxicological Sciences* 1998; **42**: 28-35.
- 157 Rebert CS *et al.* Sensory-evoked potentials in rats chronically exposed to trichloroethylene: predominant auditory dysfunction. *Neurotoxicology and Teratology* 1991; **13**: 83-90.
- 158 Albee RR *et al.* 13-Week trichloroethylene (TCE) vapor exposure of rats caused ototoxicity but no effects on the trigeminal nerve. *Toxicologist* 1994; **14**: 351 (abstract 1364).
- 159 Seppalainen AM *et al.* Changes induced by short-term xylene exposure in human evoked potentials. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 1989; **61**: 443-9.
- 160 Gagnaire F *et al.* Ototoxicity in rats exposed to ortho-, meta- and para-xylene vapours for 13 weeks. *Pharmacology and Toxicology* 2001; **89**: 6-14.
- 161 Michel Gilles dans Groscairet H. Voyage musical parmi les neurones. Résonance, 15. IRCAM, Centre Georges-Pompidou.  
<http://mediatheque.ircam.fr/articles/textes/Groscairet99a/> (consulté le 31 juillet 2006). 1999.
- 162 Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. Neurosciences, A la découverte du cerveau. Pradel: Paris, 1999.





## **Annexe 1 – Le système auditif**

Le système auditif se divise en système auditif périphérique et en système auditif central. Le système auditif périphérique comprend trois parties : l'oreille externe, l'oreille moyenne et l'oreille interne (consulter la référence 161, figure 1). Le système auditif central, est formé de plusieurs relais répartis entre le nerf auditif et le cortex auditif situé dans le lobe temporal du cerveau (consulter la référence 162 pour une figure).

L'oreille externe est constituée du pavillon et du conduit auditif externe. L'oreille moyenne est une cavité fermée, remplie d'air, qui communique avec le milieu extérieur par la trompe d'Eustache qui s'ouvre à l'arrière de la gorge. L'oreille moyenne est séparée de l'oreille externe par le tympan. Les sons induisent des vibrations du tympan lesquelles sont transmises à une chaîne d'osselets (marteau, enclume et étrier) qui transportent les vibrations sonores jusqu'à l'oreille interne. L'oreille interne renferme les organes de l'audition se trouvant dans la partie se présentant sous la forme d'un limaçon appelé la cochlée. La cochlée contient environ 16 000 cellules sensorielles responsables de la transduction de l'énergie sonore mécanique en information électrique assimilable par le cerveau. Les cellules situées à la base de la cochlée réagissent aux sons de hautes fréquences alors que celles situées près du sommet sont stimulées par les sons de basses fréquences. Une stimulation sonore amène la libération d'un neurotransmetteur à la base des cellules sensorielles ce qui déclenche une activité électrique dans les fibres du nerf auditif. Le nerf auditif contient 30 000 fibres qui permettent aux cellules sensorielles de communiquer avec le système auditif central. L'activité électrique du nerf auditif est traitée et acheminée par le système auditif central jusqu'au cerveau. Au cerveau, le message électrique est perçu comme un son et sa signification est interprétée.



## **Annexe 2 – Fiches toxicologiques**



# Acrylonitrile

Valeurs d'exposition admissibles: VEMP: 4.3 mg/m<sup>3</sup> (2 ppm)

Conclusion concernant l'ototoxicité  
**non concluant**

Valeur probante  
Études animales: **faible**  
Études humaines: **aucune étude trouvée**  
Globale: **faible**

## ANALYSE DES ÉTUDES HUMAINES

Aucune étude n'a été identifiée.

## ANALYSE DES ÉTUDES ANIMALES

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

## CONCLUSION

Aucune étude humaine n'a été identifiée. Il n'y a pas d'évidence convaincante que des pertes auditives soient induites par l'acrylonitrile. En l'absence d'autres études, nous ne pouvons conclure quant à l'ototoxicité de l'acrylonitrile.

## Alcool butylique normal

Valeurs d'exposition admissibles: Plafond: 152 mg/m<sup>3</sup> (50 ppm)

Conclusion concernant l'ototoxicité  
**non concluant**

Valeur probante  
Études animales: **absente**  
Études humaines: **faible**  
Globale: **faible**

### ANALYSE DES ÉTUDES HUMAINES

Une seule étude a été identifiée. En utilisant le test d'audiométrie tonale, on a observé une perte auditive chez des travailleurs exposés à 80 ppm sur une période allant de 3 à 11 années. Selon les auteurs, « le bruit était présent mais l'analyse effectuée ne rapporte pas de bruit intense ».

### ANALYSE DES ÉTUDES ANIMALES

Une seule étude a été identifiée. Aucune perte auditive permanente n'a été observée chez des rats exposés à 4000 ppm pendant 5 jours. L'audiométrie par enregistrement de réflexe a été effectuée 5 à 8 semaines après la fin de l'exposition.

### CONCLUSION

Une étude a rapporté une perte auditive chez des travailleurs. On n'a observé aucun effet ototoxique chez des rats. En l'absence d'autres études, nous ne pouvons conclure quant à l'ototoxicité de l'alcool butylique normal.

## Alcool éthylique

Valeurs d'exposition admissibles: VEMP: 1880 mg/m<sup>3</sup> (1000 ppm)

Conclusion concernant l'ototoxicité

**aucune preuve**

Valeur probante

Études animales: **absente**

Études humaines: **aucune étude trouvée**

Globale: **absente**

### ANALYSE DES ÉTUDES HUMAINES

Aucune étude n'a été identifiée

### ANALYSE DES ÉTUDES ANIMALES

Une seule étude chez des rats a été identifiée. En utilisant le test des potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral, on n'a observé aucun effet ototoxique relié à l'exposition subchronique par voie orale (8 % dans l'eau de boisson, 8 semaines) à l'alcool éthylique.

### CONCLUSION

Aucune étude humaine n'a été identifiée. La seule étude identifiée n'a montré aucun effet ototoxique chez le rat. En résumé, il n'y a aucune preuve de l'ototoxicité de l'alcool éthylique.

# Alpha-Méthylstyrène

Valeurs d'exposition admissibles: VEMP: 242 mg/m<sup>3</sup> (50 ppm). VECD: 483 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm)

Conclusion concernant l'ototoxicité  
**non concluant**

Valeur probante

Études animales: **faible**

Études humaines: **aucune étude trouvée**

Globale: **faible**

## ANALYSE DES ÉTUDES HUMAINES

Aucune étude n'a été identifiée.

## ANALYSE DES ÉTUDES ANIMALES

Une seule étude a été identifiée. On a observé une perte de cellules ciliées externes chez des rats exposés par sonde gastrique durant 2 semaines.

## CONCLUSION

Aucune étude humaine n'a été identifiée. Une étude expérimentale a montré un effet ototoxique chez le rat exposé par gavage. En l'absence d'autres études, nous ne pouvons conclure quant à l'ototoxicité de l'alpha-méthyl styrène.



## Carbone, disulfure de

Valeurs d'exposition admissibles: VEMP: 12 mg/m<sup>3</sup> (4 ppm). VECD: 36 mg/m<sup>3</sup> (12 ppm)

Conclusion concernant l'ototoxicité  
**non concluant**

Valeur probante  
Études animales: **faible**  
Études humaines: **faible**  
Globale: **faible**

### ANALYSE DES ÉTUDES HUMAINES

Une seule étude a été identifiée utilisant le test des potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral. Chez des travailleurs, on a observé un effet ototoxique associé à l'exposition chronique mais il semblerait que cet effet soit réversible. Cependant, aucune donnée concernant l'exposition au bruit n'a été rapportée.

### ANALYSE DES ÉTUDES ANIMALES

Deux études ont été identifiées utilisant le test des potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral chez le rat. Dans la première étude, menée avec des rats Wistar, on a observé un retard transitoire des paramètres dans le groupe exposé à 200 ppm pour 15 semaines. Dans la seconde étude, aucun effet ototoxique n'a été rapporté chez des rats Long-Evans exposés à 400 ppm durant 11 semaines. Toutefois, dans cette dernière étude l'exposition a été interrompue durant 17 jours après 6.5 semaines d'exposition.

### CONCLUSION

Les études chez des travailleurs et des animaux portant sur l'effet ototoxique du disulfure de carbone ne sont pas concluantes. D'autres études animales et humaines sont nécessaires pour formuler une conclusion définitive.

## Carbone, monoxyde de

Valeurs d'exposition admissibles: VEMP: 40 mg/m<sup>3</sup> (35 ppm). VECD: 230 mg/m<sup>3</sup> (200 ppm)

Conclusion concernant l'ototoxicité

**aucune preuve**

Valeur probante

Études animales: **absente**

Études humaines: **aucune étude trouvée**

Globale: **absente**

### ANALYSE DES ÉTUDES HUMAINES

Aucune étude n'a été identifiée.

### ANALYSE DES ÉTUDES ANIMALES

Chez le rat, les résultats de 11 études ont montré que l'exposition par inhalation au monoxyde de carbone n'était pas ototoxique. Toutes ces études sauf une ont été réalisées dans le même laboratoire. Les rats ont été exposés à des concentrations de monoxyde de carbone pouvant atteindre 1500 ppm sur une durée d'exposition intermittente variant entre 3.5 heures et 13 semaines. Les auteurs ont utilisé l'électrocochléographie, le test des potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral, l'audiométrie par enregistrement de réflexe et la microscopie optique.

### CONCLUSION

Aucune étude humaine n'a été identifiée. Les 11 études animales menées chez le rat n'ont montré aucun effet ototoxique associé à l'exposition au monoxyde de carbone seul. En résumé, il n'y a aucune preuve de l'ototoxicité du monoxyde de carbone.

# Chlorure de méthylène

Valeurs d'exposition admissibles: VEMP: 174 mg/m<sup>3</sup> (50 ppm)

Conclusion concernant l'ototoxicité

**aucune preuve**

Valeur probante

Études animales: **absente**

Études humaines: **aucune étude trouvée**

Globale: **absente**

## ANALYSE DES ÉTUDES HUMAINES

Aucune étude n'a été identifiée.

## ANALYSE DES ÉTUDES ANIMALES

Une seule étude chez des rats a été identifiée. En utilisant le test des potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral, on n'a observé aucun effet ototoxique relié à l'inhalation chronique du chlorure de méthylène à des concentrations pouvant atteindre 2000 ppm.

## CONCLUSION

Aucune étude humaine n'a été identifiée. Une étude réalisée chez des animaux n'a montré aucun effet ototoxique du chlorure de méthylène. En résumé, il n'y a aucune preuve de l'ototoxicité du chlorure de méthylène.

## Cyanure d'hydrogène (exprimé en CN)

Valeurs d'exposition admissibles: Plafond: 11 mg/m<sup>3</sup> (10 ppm)

Conclusion concernant l'ototoxicité

**aucune preuve**

Valeur probante

Études animales: **absente**

Études humaines: **aucune étude trouvée**

Globale: **absente**

### ANALYSE DES ÉTUDES HUMAINES

Aucune étude n'a été identifiée.

### ANALYSE DES ÉTUDES ANIMALES

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

### CONCLUSION

Aucune étude humaine n'a été identifiée. La seule étude animale disponible n'a montré aucun effet ototoxique relié à l'inhalation du cyanure d'hydrogène. En résumé, il n'y a aucune preuve de l'ototoxicité du cyanure d'hydrogène.

## Cyanures (exprimé en CN)

Valeurs d'exposition admissibles: Plafond: 11 mg/m<sup>3</sup> (10 ppm)

Conclusion concernant l'ototoxicité  
**non concluant**

Valeur probante

Études animales: **faible**

Études humaines: **aucune étude trouvée**

Globale: **faible**

### ANALYSE DES ÉTUDES HUMAINES

Aucune étude n'a été identifiée.

### ANALYSE DES ÉTUDES ANIMALES

Deux études effectuées dans le même laboratoire chez des rats ont été identifiées. En utilisant l'électrocochléographie, on a observé, d'une part, une élévation temporaire du seuil auditif après l'administration d'une dose unique de cyanure et, d'autre part, une élévation permanente du seuil auditif après 3 doses quotidiennes par la voie intrapéritonéale (Tawackoli 2001).

### CONCLUSION

Aucune étude humaine n'a été identifiée. Les deux études réalisées chez des animaux ont montré un effet ototoxique temporaire du cyanure. En l'absence d'autres études, nous ne pouvons conclure quant à l'ototoxicité des cyanures.

# Enflurane

Valeurs d'exposition admissibles: VEMP: 566 mg/m<sup>3</sup> (75 ppm)

Conclusion concernant l'ototoxicité

**aucune preuve**

Valeur probante

Études animales: **absente**

Études humaines: **aucune étude trouvée**

Globale: **absente**

## ANALYSE DES ÉTUDES HUMAINES

Aucune étude n'a été identifiée.

## ANALYSE DES ÉTUDES ANIMALES

Une seule étude animale chez des rats a été identifiée dans laquelle le test des potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral a été utilisé. Les résultats n'ont permis d'aboutir à aucune conclusion quant à un effet ototoxique qui serait associé à l'inhalation d'enflurane à une concentration élevée (0.5 %) pendant 50 minutes.

## CONCLUSION

Aucune étude humaine n'a été identifiée. La seule étude animale disponible n'a montré aucun effet ototoxique relié à l'inhalation de l'enflurane. En résumé, il n'y a aucune preuve de l'ototoxicité de l'enflurane.

## Étain , Composés organiques (exprimé en Sn)

Valeurs d'exposition admissibles: VEMP: 0.1 mg/m<sup>3</sup>. VECD: 0.2 mg/m<sup>3</sup>

Conclusion concernant l'ototoxicité

**non concluant**

Valeur probante

Études animales: **faible**

Études humaines: **aucune étude trouvée**

Globale: **faible**

### ANALYSE DES ÉTUDES HUMAINES

Aucune étude n'a été identifiée.

### ANALYSE DES ÉTUDES ANIMALES

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

### CONCLUSION

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

# Éthylbenzène

Valeurs d'exposition admissibles: VEMP: 434 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm). VECD: 543 mg/m<sup>3</sup> (125 ppm)

Conclusion concernant l'ototoxicité  
**substance possiblement ototoxique**

Valeur probante  
Études animales: **solide**  
Études humaines: **aucune étude trouvée**  
Globale: **moyenne**

## ANALYSE DES ÉTUDES HUMAINES

Aucune étude n'a été identifiée.

## ANALYSE DES ÉTUDES ANIMALES

Sept études dont six ont été effectuées chez des rats de deux souches différentes et une chez le cobaye ont été identifiées. Parmi ces études, cinq ont été réalisées dans le même laboratoire. Un effet ototoxique a été rapporté dans cinq études suite à une exposition par inhalation et dans une étude suite à une exposition par voie orale. La susceptibilité à l'éthylbenzène est dépendante de l'espèce. Alors que chez le cobaye l'exposition à l'éthylbenzène n'affecte pas le système auditif, chez le rat, cette exposition induit une atteinte permanente des cellules ciliées au niveau de la cochlée (Cappaert 2002). La caractéristique importante de l'éthylbenzène est une susceptibilité plus élevée des cellules ciliées externes (CCEs) comparées aux cellules ciliées internes. Cet effet est dépendant de la dose et de plus fortes concentrations d'éthylbenzène induisent un taux de mortalité des cellules ciliées plus élevé. La perte auditive en fréquences médianes est le plus souvent rapportée. Chez le rat, l'examen morphologique détermine la perte de CCEs correspondante dans la région des fréquences médianes de la cochlée. Les pertes de cellules ciliées ne sont pas étroitement liées aux variations du seuil auditif (Cappaert 2001).

Aucune étude chronique n'a été identifiée et chez le rat, aucune perte auditive n'a été induite par l'éthylbenzène que ce soit suite à une exposition subaiguë jusqu'à des concentrations de 300 ppm environ (Cappaert 2000) ou suite à l'exposition subchronique à des concentrations de 200 ppm (Gagnaire 2007). Au-dessus de 300 ppm, l'exposition à l'éthylbenzène induit des décalages de seuil directement reliés au niveau de concentration (Cappaert 2000, Gagnaire 2007). La perte de CCEs est un paramètre d'évaluation d'effet plus sensible que le seuil auditif. Les pertes de CCEs ont été observées à une concentration d'éthylbenzène de 200 ppm (Gagnaire 2007).

## CONCLUSION

Aucune étude humaine n'a été identifiée. Toutefois chez les rats, l'éthylbenzène affecte clairement la fonction auditive principalement dans la gamme des fréquences médianes de la cochlée. En tenant compte des preuves fournies par les résultats des études animales, nous recommandons de considérer l'éthylbenzène comme un agent possiblement ototoxique. D'autres études avec des données suffisantes sur l'exposition des travailleurs à l'éthylbenzène sont nécessaires pour en arriver à une conclusion définitive.



## Heptane normal

Valeurs d'exposition admissibles: VEMP: 1640 mg/m<sup>3</sup> (400 ppm). VECD: 2050 mg/m<sup>3</sup> (500 ppm)

Conclusion concernant l'ototoxicité  
**non concluant**

Valeur probante

Études animales: **faible**

Études humaines: **aucune étude trouvée**

Globale: **faible**

### ANALYSE DES ÉTUDES HUMAINES

Aucune étude n'a été identifiée.

### ANALYSE DES ÉTUDES ANIMALES

Une seule étude chez des rats a été identifiée. En utilisant le test des potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral, on a observé un effet ototoxique après l'exposition par inhalation au n-heptane à 4000 ppm pendant un mois.

### CONCLUSION

Aucune étude humaine n'a été identifiée. Dans une étude réalisée chez des animaux, l'inhalation répétée de n-heptane à 4000 ppm a été associée à un effet ototoxique. En l'absence d'autres études, nous ne pouvons conclure quant à l'ototoxicité de l'heptane normal.

# Hexachlorobenzène

Valeurs d'exposition admissibles: VEMP: 0.025 mg/m<sup>3</sup>

Conclusion concernant l'ototoxicité

**aucune preuve**

Valeur probante

Études animales: **absente**

Études humaines: **aucune étude trouvée**

Globale: **absente**

## ANALYSE DES ÉTUDES HUMAINES

Aucune étude n'a été identifiée.

## ANALYSE DES ÉTUDES ANIMALES

Une seule étude chez des rats a été identifiée. En utilisant le potentiel d'action composite et l'histologie, on n'a observé aucun effet ototoxique après une exposition à l'hexachlorobenzène par voie orale pendant un mois.

## CONCLUSION

Aucune étude humaine n'a été identifiée. Chez des rats, l'ingestion d'hexachlorobenzène pendant un mois n'a produit aucun effet ototoxique. En résumé, il n'y a aucune preuve de l'ototoxicité de l'hexachlorobenzène.

## Hexane normal

Valeurs d'exposition admissibles: VEMP: 176 mg/m<sup>3</sup> (50 ppm)

Conclusion concernant l'ototoxicité  
**substance possiblement ototoxique**

Valeur probante  
Études animales: **solide**  
Études humaines: **faible**  
Globale: **moyenne**

### ANALYSE DES ÉTUDES HUMAINES

Trois études menées chez des travailleurs ont été identifiées. Dans deux études réalisées dans le même laboratoire (Chang 1987, Chang 1991), les sujets exposés présentaient une polyneuropathie et un effet ototoxique du n-hexane a été mis en évidence. Selon les résultats d'une de ces études, cet effet serait permanent. Toutefois les concentrations d'exposition, les niveaux de bruit et la durée de l'exposition n'ont pas été rapportés. Dans la troisième étude (Huang 1989), l'exposition au n-hexane chez des travailleurs pendant une durée de 5 à 30 ans a aussi été associée à un effet ototoxique mais l'exposition à d'autres solvants dont le benzène et des hydrocarbures C15-C19 a été rapportée.

### ANALYSE DES ÉTUDES ANIMALES

Sept études subaiguës et subchroniques ont été identifiées et ont été réalisées chez des rats de deux souches différentes. Parmi ces études, cinq ont été effectuées dans le même laboratoire. Chez des rats jeunes et des rats adultes, en utilisant les potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral, un effet ototoxique temporaire a été suggéré et un LOAEL a été établi à 500 ppm. Aucun examen morphologique n'a cependant été effectué.

### CONCLUSION

Bien que certains effets aient été rapportés chez des travailleurs, d'autres études humaines sont nécessaires pour en arriver à une conclusion définitive. Chez le rat, l'exposition au n-hexane affecte clairement la fonction auditive. Nous recommandons, en tenant compte des résultats des études humaines et et des preuves apportées par les études animales, de considérer l'hexane normal comme un agent possiblement ototoxique.

## Mercure, composés inorganiques

Valeurs d'exposition admissibles: VEMP: 0.025 mg/m<sup>3</sup>

Conclusion concernant l'ototoxicité  
**non concluant**

Valeur probante  
Études animales: **absente**  
Études humaines: **faible**  
Globale: **faible**

### ANALYSE DES ÉTUDES HUMAINES

Deux études humaines utilisant les potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral ont été identifiées. La première a montré qu'un effet ototoxique du mercure inorganique ne peut pas être exclu. La concentration urinaire moyenne rapportée en mercure était de 325 µg/g créatinine et le niveau de l'exposition au bruit n'a pas été rapporté (Discalzi 1993). Dans la seconde étude, aucun effet ototoxique n'a été observé et la concentration urinaire moyenne rapportée en mercure était de 350 µg/g créatinine (Lille 1988).

### ANALYSE DES ÉTUDES ANIMALES

Une étude réalisée chez des rats a été identifiée. En utilisant le test des potentiels évoqués auditifs corticaux, aucun effet ototoxique n'a été observé après une exposition chronique par voie orale au chlorure de mercure.

### CONCLUSION

Les résultats rapportés dans deux études humaines étaient contradictoires. Chez des rats, une étude subchronique n'a montré aucun effet ototoxique associé au chlorure de mercure. En l'absence d'autres études, nous ne pouvons conclure quant à l'ototoxicité des composés inorganiques du mercure.

## Mercure, composés alkylés (exprimé en Hg)

Valeurs d'exposition admissibles: VEMP: 0.01 mg/m<sup>3</sup>. VECD: 0.03 mg/m<sup>3</sup>

Conclusion concernant l'ototoxicité  
**non concluant**

Valeur probante  
Études animales: **aucune étude trouvée**  
Études humaines: **faible**  
Globale: **faible**

### ANALYSE DES ÉTUDES HUMAINES

Deux études réalisées chez des habitants du Japon ont été identifiées. En utilisant l'audiométrie tonale ainsi que l'audiométrie de Békèsy, un effet ototoxique relié au mercure organique a été rapporté. Toutefois, d'une part, les niveaux d'exposition n'ont pas été rapportés et, d'autre part, l'âge n'a pas été pris en considération.

### ANALYSE DES ÉTUDES ANIMALES

Aucune étude n'a été identifiée.

### CONCLUSION

Les résultats de deux études réalisées chez des habitants du Japon ont rapporté l'effet ototoxique associé à l'exposition au mercure organique. Cependant, d'une part, les concentrations n'ont pas été rapportées et, d'autre part, l'âge n'a pas été pris en considération. Aucune étude animale n'a été identifiée. En l'absence d'autres études, nous ne pouvons conclure quant à l'ototoxicité des composés alkylés du mercure.

## Mercure, vapeur de mercure (exprimé en Hg)

Valeurs d'exposition admissibles: VEMP: 0.025 mg/m<sup>3</sup>

Conclusion concernant l'ototoxicité  
**non concluant**

Valeur probante

Études animales: **aucune étude trouvée**

Études humaines: **faible**

Globale: **faible**

### ANALYSE DES ÉTUDES HUMAINES

Deux études menées chez des ouvriers ont été identifiées. Les résultats obtenus au test des potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral ont montré que l'effet ototoxique des vapeurs de mercure ne peut être écarté. Dans la première étude, les concentrations moyennes urinaires de mercure étaient de 142-597 µg/g créatinine (Chang 1995) et, dans la seconde étude, les concentrations de mercure dans l'air étaient de 0.008 mg/m<sup>3</sup> (Moshe 2002). Cependant, dans les deux études, aucune donnée concernant l'exposition au bruit n'a été rapportée.

### ANALYSE DES ÉTUDES ANIMALES

Aucune étude n'a été identifiée.

### CONCLUSION

Les résultats obtenus dans deux études réalisées chez des travailleurs ont suggéré que l'effet ototoxique des vapeurs de mercure ne peut pas être écarté. Cependant, aucune donnée concernant l'exposition au bruit n'a été rapportée. Aucune étude animale n'a été identifiée. En l'absence d'autres études, nous ne pouvons conclure quant à l'ototoxicité des vapeurs de mercure.

# Méthylchloroforme

Valeurs d'exposition admissibles: VEMP: 1910 mg/m<sup>3</sup> (350 ppm). VECD: 2460 mg/m<sup>3</sup> (450 ppm)

Conclusion concernant l'ototoxicité  
**aucune preuve**

Valeur probante  
Études animales: **absente**  
Études humaines: **aucune étude trouvée**  
Globale: **absente**

## ANALYSE DES ÉTUDES HUMAINES

Aucune étude n'a été identifiée.

## ANALYSE DES ÉTUDES ANIMALES

Une seule étude a été identifiée. En utilisant le test des potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral, on n'a observé aucun effet ototoxique chez des rats exposés de façon subchronique à des concentrations atteignant 2500 ppm.

## CONCLUSION

Aucune étude humaine n'a été identifiée. Une étude chez des rats exposés de façon subchronique à des concentrations atteignant 2500 ppm a été identifiée. On n'a observé aucun effet ototoxique. En résumé, il n'y a aucune preuve de l'ototoxicité du méthylchloroforme.

# Parathion

Valeurs d'exposition admissibles: VEMP: 0.1 mg/m<sup>3</sup>

Conclusion concernant l'ototoxicité  
**non concluant**

Valeur probante  
Études animales: **faible**  
Études humaines: **aucune étude trouvée**  
Globale: **faible**

## ANALYSE DES ÉTUDES HUMAINES

Aucune étude n'a été identifiée.

## ANALYSE DES ÉTUDES ANIMALES

Une seule étude a été identifiée chez des singes exposés de façon chronique par voie orale. Le parathion a causé un dysfonctionnement du système auditif.

## CONCLUSION

Aucune étude humaine n'a été identifiée. La seule étude animale identifiée a été réalisée chez des singes exposés de façon chronique par voie orale. Le parathion a causé un dysfonctionnement du système auditif. En l'absence d'autres études, nous ne pouvons conclure quant à l'ototoxicité du parathion.



# Perchloroéthylène

Valeurs d'exposition admissibles: VEMP: 170 mg/m<sup>3</sup> (25 ppm). VECD: 685 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm)

Conclusion concernant l'ototoxicité  
**aucune preuve**

Valeur probante  
Études animales: **absente**  
Études humaines: **absente**  
Globale: **absente**

## ANALYSE DES ÉTUDES HUMAINES

Une seule étude a été identifiée. En utilisant le test des potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral, chez des volontaires exposés pendant 4 jours à des concentrations atteignant 50 ppm, aucun effet ototoxique n'a été observé.

## ANALYSE DES ÉTUDES ANIMALES

Une seule étude a été identifiée. En utilisant le test des potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral, chez les rats exposés pendant 13 semaines à des concentrations pouvant atteindre 800 ppm, aucun effet ototoxique n'a été observé.

## CONCLUSION

Dans une étude menée chez des volontaires exposés à court terme et dans une autre étude réalisée chez des rats exposés de façon subchronique, aucun effet ototoxique n'a été associé au perchloroéthylène. En résumé, il n'y a aucune preuve de l'ototoxicité du perchloroéthylène.

# Plomb et ses composés inorganiques (exprimé en Pb)

Valeurs d'exposition admissibles: VEMP: 0.05 mg/m<sup>3</sup>

Conclusion concernant l'ototoxicité  
**substance ototoxique**

Valeur probante  
Études animales: **aucune étude trouvée**  
Études humaines: **solide**  
Globale: **solide**

## ANALYSE DES ÉTUDES HUMAINES

Onze études ont été identifiées toutes menées auprès de travailleurs à l'exception d'une qui portait sur une population exposée accidentellement au plomb. L'audiométrie tonale et les potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral (PTC) ont été utilisés. Dans huit études, l'ototoxicité du Pb a été démontrée (Discalzi 1992; Discalzi 1993; Farahat 1997; Forst 1997; Bleecker 2003; Holdstein 1986; Murata 1993; Hirata 1993). Pour l'une de ces études, la concentration sanguine du plomb (PbB) s'échelonnait de 10 à 180 mg/l (Forst 1997). Deux des huit études démontrent une corrélation entre les seuils auditifs et le PbB (Farahat 1997; Forst 1997) et, dans une étude on a trouvé une corrélation entre les réponses de PTC et le PbB (Bleecker 2003). À l'inverse, des onze études, trois ne rapportent aucun effet ototoxique associé au plomb (Murata 1995; Lille 1988; Counter 2002) bien que dans une étude, réalisés auprès d'ouvriers, une concentration moyenne en PbB de 1000 mg/l soit rapportée (Lille 1988). Malheureusement, les niveaux de bruit n'ont été rapportés que dans une étude bien menée (Farahat 1997).

## ANALYSE DES ÉTUDES ANIMALES

Aucune étude n'a été identifiée.

## CONCLUSION

Chez les ouvriers, il y a une évidence convaincante que des pertes auditives sont induites par l'exposition au plomb et une corrélation entre ces deux paramètres a été démontrée. Aucune étude animale avec une exposition réaliste au plomb n'a été identifiée. En tenant compte des preuves fournies par les résultats d'études humaines, nous recommandons de considérer le plomb comme un agent ototoxique.

## p-tert-Butyltoluène

Valeurs d'exposition admissibles: VEMP: 6.1 mg/m<sup>3</sup> (1 ppm)

Conclusion concernant l'ototoxicité  
**aucune preuve**

Valeur probante  
Études animales: **absente**  
Études humaines: **aucune étude trouvée**  
Globale: **absente**

### ANALYSE DES ÉTUDES HUMAINES

Aucune étude n'a été identifiée.

### ANALYSE DES ÉTUDES ANIMALES

Deux études portant sur deux souches de rats exposés par inhalation ont été identifiées. En utilisant le test des potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral, aucune perte auditive n'a été rapportée. Seulement des changements neurofonctionnels mineurs pour des niveaux d'exposition au p-tert-butyltoluène élevés ont été observés. Aucun examen morphologique n'a été effectué.

### CONCLUSION

Aucune étude d'humaine n'a été identifiée. Deux études animales ne montrant aucun effet ototoxique ont été identifiées. En résumé, il n'y a aucune preuve de l'ototoxicité du p-tert-butyltoluène.

# Styrène (monomère)

Valeurs d'exposition admissibles: VEMP: 213 mg/m<sup>3</sup> (50 ppm). VECD: 426 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm)

Conclusion concernant l'ototoxicité  
**substance ototoxique**

Valeur probante  
Études animales: **solide**  
Études humaines: **moyenne**  
Globale: **solide**

## ANALYSE DES ÉTUDES HUMAINES

Récemment, Lawton et coll. (Lawton 2006) ont passé en revue un certain nombre d'études effectuées dans le milieu de travail portant sur l'exposition et sur la relation entre le styrène inhalé et la perte auditive. Nos conclusions sont en accord avec les leurs. Dans huit études, les différences de seuils auditifs ont servi à la catégorisation des travailleurs en groupe exposé ou non exposé au styrène. Parmi sept études, trois n'ont observé aucune évidence en faveur d'un effet du styrène sur les seuils auditifs (Möller 1990, Sass-Kortsch 1995, Calabrese 1996). Deux études se sont limitées aux effets du styrène dans la région des hautes fréquences (Muijser 1988, Morioka 1999) sans compter que dans l'une d'entre elles, les travailleurs ont été exposés également à d'autres solvants (Morioka 1999). En revanche, trois études indiquent des pertes auditives induites par le styrène (Sliwiska 2003, Morata 2002, Sliwiska 2005). Cependant, aucune relation dose-réponse n'a été trouvée dans ces études.

## ANALYSE DES ÉTUDES ANIMALES

De nombreuses études expérimentales menées chez l'animal ont montré que l'exposition au styrène par inhalation avait un effet ototoxique. La susceptibilité aux solvants varie selon les espèces. Le cochon d'Inde serait moins susceptible que le rat à l'effet ototoxique associé au styrène (Lataye 2003, Fechter 1993). Il induit des atteintes du système auditif de façon permanente principalement chez le rat. Chez ce dernier, l'exposition au styrène altère des cellules ciliées dans la cochlée, bien que les ganglions spiraux ne soient pas épargnés. La caractéristique importante du styrène est une susceptibilité plus élevée des cellules ciliées externes (CCEs) en comparaison avec les cellules ciliées internes (Lataye 2003). Cet effet apparaît dépendant de la dose. Alors que l'exposition à court terme au styrène ne semble pas altérer les cellules ciliées, une atteinte de ces dernières est observée lors d'une exposition à long terme. Concernant l'exposition chronique, des concentrations de styrène plus fortes induisent un taux de mortalité de cellules ciliées plus élevé. La perte auditive aux fréquences moyennes est le plus souvent rapportée. Chez le rat, l'examen morphologique a montré une perte de CCEs correspondantes dans la région des fréquences moyennes de la cochlée (Yano 1992). Les pertes de cellules ciliées ne sont pas étroitement liées aux variations du seuil auditif chez le rat.

Chez le rat, aucune perte auditive n'a été induite par l'exposition chronique au styrène jusqu'à une concentration de 600 ppm environ. Au-dessus de 600 ppm, cette exposition induit des décalages permanents du seuil directement reliés à la concentration du styrène.

## CONCLUSION

Bien que certains effets aient été rapportés chez des travailleurs, d'autres études humaines sont nécessaires pour en arriver à une conclusion définitive. Chez le rat, le styrène affecte clairement la fonction auditive principalement dans la gamme des fréquences moyennes de la cochlée. Nous recommandons, en tenant compte des résultats des études humaines et les preuves apportées par les études animales, de considérer le styrène comme un agent ototoxique.

# Toluène

Valeurs d'exposition admissibles: VEMP: 188 mg/m<sup>3</sup> (50 ppm)

Conclusion concernant l'ototoxicité

**substance ototoxique**

Valeur probante

Études animales: **solide**

Études humaines: **moyenne**

Globale: **solide**

## ANALYSE DES ÉTUDES HUMAINES

Les données démontrant des effets du toluène sur l'audition humaine proviennent principalement de rapports de cas d'intoxications aiguës par le toluène. Dans les études réalisées chez des volontaires exposés par inhalation au toluène, une perte auditive sévère localisée au niveau des voies auditives centrales a été rapportée (Morata 1994, Ryback 1992).

Une étude réalisée chez des ouvriers, présentant une capacité d'audition normale (évaluée par l'audiométrie tonale) et exposés à 97 ppm de toluène pendant 12-14 années, a mis en évidence un changement des potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral. Ce test a démontré une modification du système nerveux auditif avant l'occurrence de signes cliniques dus à l'exposition chronique au toluène (Abbate 1993). Un changement des potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral a aussi été observé dans une autre étude menée chez des travailleurs, mais les données sur l'exposition au bruit n'ont pas été rapportées (Vrca 1997, Vrca 1996).

## ANALYSE DES ÉTUDES ANIMALES

Trente études réalisées chez le rat ont été identifiées. Dans 27 études, les rats ont été exposés au toluène par inhalation et dans 3 études, l'exposition a été conduite par voie orale. Les concentrations inhalées étaient de 600 ppm (Lataye 2003) et plus et la durée d'exposition variait entre 30 minutes (Witter 1980) et 23 semaines (Pryor 1985). Les pertes auditives ont été mesurées par des méthodes comportementales et confirmées par des tests électrophysiologiques. Le plus souvent, c'est une perte auditive permanente en hautes fréquences qui a été rapportée. Des paramètres tels que les concentrations et la durée de l'exposition apparaissent influencer la perte de sensibilité auditive chez le rat. L'influence de la concentration quotidienne serait plus importante que celle de la durée totale de l'exposition (Pryor 1984b). Cependant, l'ototoxicité du toluène a aussi été observée dans un environnement calme lors d'une étude chez des rats exposés au toluène par voie orale, ce qui a écarté le bruit engendré par le système d'inhalation comme facteur causal possible de l'effet ototoxique (Sullivan 1989). Le LOAEL pour l'ototoxicité du toluène chez le rat se situerait entre 700 et 1000 ppm.

Selon les données disponibles chez les rats, l'exposition au toluène induirait une atteinte permanente des cellules ciliées externes (CCEs) de la cochlée. Dans plusieurs études réalisées chez le rat, aucune variation dans les latences des potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral n'a été notée (Johnson 1988, Nylén 1994a, Rebert 1983b), ce qui suggère que les atteintes seraient localisées dans la cochlée et non au niveau des voies auditives centrales (Johnson 1995). Les examens morphologiques de la cochlée en montrant une perte des CCEs, principalement dans la troisième rangée, ont confirmé l'effet du toluène sur les CCEs (Johnson 1994b, Pryor 1984a, Sullivan 1989). Les examens montrent que la toxicité cochléaire est localisée dans les régions des fréquences de 16 à 29 kHz et de 4 à 5 kHz. Les cellules ciliées internes semblent être préservées (Campo 1997). La perte de cellules ciliées serait progressive et se poursuit même après la fin de l'exposition (Johnson 1994b).

Par ailleurs, trois études réalisées chez des cochons d'Inde exposés par inhalation ont été identifiées. Dans deux études, des concentrations de toluène de 600 et de 1000 ppm n'ont induit aucun effet (Lataye 2003, Campo 1993) alors que dans la troisième étude, un effet ototoxique a été observé avec un LOAEL de 250 ppm. Une étude par inhalation chez des chinchillas exposés à 1000 ppm n'a mis en évidence aucune ototoxicité liée au toluène.

## CONCLUSION

Bien que certains effets aient été rapportés chez des travailleurs, d'autres études humaines sont nécessaires pour en arriver à une conclusion définitive. Toutefois, une série d'études réalisées chez des animaux a mis clairement en évidence des effets ototoxiques en relation avec des concentrations élevées de toluène. Chez le rat, le toluène affecte la fonction auditive principalement dans la gamme des fréquences moyennes de la cochlée. Nous recommandons, en tenant compte des résultats des études humaines et des preuves apportées par les études animales, de considérer le toluène comme un agent ototoxique.

# Trichloroéthylène

Valeurs d'exposition admissibles: VEMP: 269 mg/m<sup>3</sup> (50 ppm). VECD: 1070 mg/m<sup>3</sup> (200 ppm)

Conclusion concernant l'ototoxicité

**substance ototoxique**

Valeur probante

Études animales: **solide**

Études humaines: **moyenne**

Globale: **solide**

## ANALYSE DES ÉTUDES HUMAINES

Dans des études de cas, une perte auditive a été rapportée chez des travailleurs en association avec l'exposition au trichloréthylène (Gist 1995). Dans une étude épidémiologique, parmi 40 travailleurs exposés, une perte auditive neuro-sensorielle bilatérale a été observée chez 26 sujets (Szulc-Kuberska 1976). Chez des travailleurs, l'exposition chronique à des solvants dont le trichloréthylène a été associée à des résultats anormaux d'audiométrie vocale utilisant la parole distordue (Odkvist 1987). Cela suggère une atteinte du système auditif central qui ne peut être attribuée au bruit. Les concentrations d'exposition comme les niveaux de bruit n'ont été rapportés avec précision dans aucune de ces études.

## ANALYSE DES ÉTUDES ANIMALES

Chez le rat, les résultats de 7 études ont mis en évidence que l'inhalation du trichloréthylène avait un effet ototoxique. La perte auditive permanente a été limitée aux moyennes et hautes fréquences (4 à 20 kHz) et la plus grande perte d'audition a été observée à 16 kHz. Chez le rat, l'effet ototoxique semble être induit par des concentrations élevées comme le montre les résultats aux tests de potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral et d'audiométrie par enregistrement de réflexe. Suite à une exposition au trichloréthylène pendant 13 semaines, le LOAEL pour l'effet ototoxique a été établi à 2400 ppm (Crofton 1997). L'examen morphologique a montré une atteinte des ganglions spiraux dans les cochlées des rats exposés au trichloréthylène (Fechter 1998).

## CONCLUSION

Bien que certains effets aient été rapportés chez des travailleurs, d'autres études humaines sont nécessaires pour en arriver à une conclusion définitive. Chez le rat, le trichloréthylène affecte clairement la fonction auditive principalement dans la gamme des fréquences moyennes de la cochlée. Nous recommandons, en tenant compte des résultats des études humaines et des preuves fournies par les études animales, de considérer le trichloréthylène comme un agent ototoxique.

## Xylène (isomères o,m,p)

Valeurs d'exposition admissibles: VEMP: 434 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm). VECD: 651 mg/m<sup>3</sup> (150 ppm)

Conclusion concernant l'ototoxicité

**substance possiblement ototoxique**

Valeur probante

Études animales: **solide**

Études humaines: **absente**

Globale: **moyenne**

### ANALYSE DES ÉTUDES HUMAINES

Une étude menée chez des volontaires a été identifiée (Seppalainen 1989). Le test des potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral n'a montré aucun effet ototoxique relié à l'inhalation de méta-xylène à 200 ppm pendant 3 heures.

### ANALYSE DES ÉTUDES ANIMALES

Six études chez des rats de différentes souches ont été identifiées. Un effet ototoxique a été observé en relation avec une exposition par inhalation dans quatre études et avec une exposition par voie orale dans une étude. Trois de ces études réalisées dans le même laboratoire, l'effet ototoxique apparaissait dépendre de la durée de l'exposition. Dans une étude, l'ototoxicité des trois isomères du xylène a été comparée (Gagnaire 2001). Alors qu'aucun effet ototoxique n'a été associé à une exposition subchronique à l'ortho-xylène ou au méta-xylène pouvant atteindre 1800 ppm, l'exposition au para-xylène à 900 ppm a induit une ototoxicité.

### CONCLUSION

Une seule étude humaine a été identifiée et n'a montré aucun effet ototoxique suite à une exposition à court terme. Chez le rat le xylène affecte clairement la fonction auditive. En tenant compte des preuves fournies par les résultats d'études animales, nous recommandons de considérer les isomères du xylène comme agents possiblement ototoxiques. D'autres études avec des données suffisantes sur l'exposition des travailleurs aux xylènes sont nécessaires pour formuler une conclusion définitive.