

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

p-tert-Butyltoluène

A. Vyskocil^{1*}, T. Leroux³, G. Truchon², F. Lemay¹, F. Gagnon¹, M. Gendron³, S. Botez¹, N. El Majidi¹, A. Boudjerida¹, S. Lim¹, C. Émond¹, C. Viau¹

Introduction

Il y a de plus en plus de preuves épidémiologiques que l'exposition à certains solvants, métaux, agents asphyxiants et autres substances est associée chez l'homme à un risque de perte auditive. Par contre, l'interaction des substances chimiques et du bruit est peu étudiée. Ce projet a été entrepris pour développer une base de données toxicologiques, à partir de la littérature primaire, qui permette l'identification des substances ototoxiques et des substances interagissant avec le bruit dans l'environnement de travail. Les données toxicologiques critiques ont été compilées pour les substances chimiques incluses dans le Règlement sur la santé et la sécurité du travail du Québec.

Méthodes

Les données n'ont été évaluées que pour des concentrations d'exposition réalistes correspondant au maximum à la valeur limite d'exposition de courte durée ou à la valeur plafond ou à 5 fois la valeur limite d'exposition moyenne pondérée sur 8 heures (VEMP) chez l'humain ou jusqu'à 100 fois la VEMP ou la valeur plafond pour des études effectuées chez l'animal.

On a tenu compte des paramètres suivants : le nombre d'études et pour chaque étude, l'espèce étudiée, le nombre de sujets ou d'animaux, la voie d'exposition, les caractéristiques des groupes témoins, les niveaux d'exposition, les tests audiométriques et statistiques utilisés, la relation dose-effet et lorsque disponibles, les mécanismes d'action.

Les informations obtenues à partir des études chez l'animal et chez l'humain ont été examinées en utilisant une approche systématique basée sur la valeur probante. D'abord, pour chaque substance, la valeur probante des études chez les humains et chez les animaux concernant l'ototoxicité ou l'interaction avec le bruit a été déterminée en utilisant un des qualificateurs suivants: «solide», «moyenne», «faible», «aucune» et «aucune étude trouvée». Notons qu'une valeur probante «aucune» ne doit pas être considérée comme la preuve qu'une substance n'est pas ototoxique ou qu'elle n'interagit pas avec le bruit.

Le tableau 1 indique comment, pour chaque substance, ces informations ont été combinées pour en arriver à une évaluation globale du potentiel d'ototoxicité et d'interaction avec le bruit. Les données humaines ont généralement reçu un plus grand poids que les données animales dans l'évaluation globale. Par exemple, une valeur probante « solide » des expériences faites avec des animaux combinée à une absence de preuves des études humaines donne une valeur probante globale « moyenne ».

Pour ce qui est de la conclusion finale concernant l'ototoxicité des substances ou leur interaction avec le bruit, aux substances dont la valeur probante globale est «solide», on attribue le qualificatif «ototoxique» ou «interaction démontrée». Celles dont la valeur probante globale est «moyenne» sont qualifiées de «possiblement ototoxiques» ou de «interaction possible». Lorsque la valeur probante globale est «faible», nous avons statué «non concluant». Finalement, pour les substances dont la valeur probante était «aucune», nous avons assigné la mention «aucune preuve» de l'ototoxicité ou selon le cas, d'une interaction avec le bruit.

* Auteur correspondant : adolf.vyskocil@umontreal.ca

** La réalisation de ce document s'est faite dans le cadre d'une étude subventionnée par l' IRSST (projets 99-542 et 99-745)

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

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

³ École d'orthophonie et d'audiologie, Université de Montréal

Tableau 1. Estimation de l'ototoxicité de substances industrielles et de leur interaction avec le bruit basée sur la valeur probante des études

Valeur probante des études			Conclusion sur l'ototoxicité	Conclusion sur l'interaction avec le bruit
Études chez l'humain	Études chez l'animal	Globale		
S	S	S	O	I
S	M	S	O	I
S	F	S	O	I
S	A	S	O	I
S	X	S	O	I
M	S	S	O	I
M	M	M	PO	IP
M	F	M	PO	IP
M	A	M	PO	IP
M	X	M	PO	IP
F	S	M	PO	IP
F	M	F	NC	NC
F	F	F	NC	NC
F	A	F	NC	NC
F	X	F	NC	NC
A	S	M	PO	IP
A	M	F	NC	NC
A	F	F	NC	NC
A	A	A	AP	AP
A	X	A	AP	AP
X	S	M	PO	IP
X	M	F	NC	NC
X	F	F	NC	NC
X	A	A	AP	AP
X	X	X	X	X

Indication de l'ototoxicité ou de l'interaction avec le bruit:

S = solide, M = moyenne, F = faible, A = aucune, X = aucune étude trouvée

Conclusion sur l'ototoxicité:

O=substance ototoxique, PO=substance possiblement ototoxique, NC=non concluant, AP=aucune preuve, X=aucune documentation

Conclusion sur l'interaction avec le bruit

I=interaction démontrée, IP=interaction possible, NC=non concluant, AP=aucune preuve, X=aucune documentation

Abréviations

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

D-VEMP : Dose inhalée, calculée pour une ventilation pulmonaire de 10 m³/d et un poids corporel de 70 kg

PLAFOND : Valeur [limite] plafond au Québec

D-PLAFOND : Dose inhalée, calculée pour une ventilation pulmonaire de 10 m³/d et un poids corporel de 70 kg

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

C/D rapportée : Concentration ou dose rapportée

CSU/DSU : Concentration rapportée exprimée en mg/m³ or dose rapportée exprimée en mg/kg/d

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

MMA : Méthode de mesurage dans l'air

BM : Résultats de la mesure d'un biomarqueur

MMB : Méthode de mesurage du bruit

NB : Niveaux de bruits

SPL : Niveau de pression sonore (Sound Pressure Level)

p-tert-Butyltoluène

Valeurs d'exposition admissibles du Québec: VEMP: 6,1 mg/m³ (1 ppm)

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

Ototoxicité - ANALYSE DES ÉTUDES HUMAINES

Aucune étude n'a été identifiée.

Ototoxicité - 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.

Interaction avec le bruit - ANALYSE DES ÉTUDES HUMAINES

Aucune étude n'a été identifiée.

Interaction avec le bruit - ANALYSE DES ÉTUDES ANIMALES

Aucune étude n'a été identifiée.

Discussion

Aucune étude humaine n'a été identifiée. Deux études animales ne montrant aucun effet ototoxique ont été identifiées. Aucune étude portant sur l'interaction ototoxique entre le p-tert-butyltoluène et le bruit n'a été identifiée chez les humains ou chez les animaux. En résumé, il n'y a aucune preuve ni de l'ototoxicité du p-tert-butyltoluène ni d'une interaction avec le bruit.

4-tert-Butyltoluène**p-tert-Butyl tol uène**• VEMP : 1 ppm | 6,1 mg/m³

D-VEMP : 0,87 mg/kg/d

Population

Espèce : Rat Long Evans

: 11 - 13

Sexe : Males

Âge : 3 mois

Exposition

Voie : Inhalation

Durée : 6 h/d; 7 d/sem.; 4 sem.

C/D rapportée : 20 et 40 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 20 - 40

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques : LC50 = 165 ppm pour 8 heures et 248 ppm pour 4 heures chez le rat

Tests**Type de test**

- Effets rapportés

Précisions sur le test

- Remarques

Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral

Bouffées tonales à 4, 8 et 16 kHz

- Aucun décalage du seuil auditif mais l'amplitude de l'onde I a été augmentée à stimulus élevé (16 kHz; 95 dB)
- Test effectué 5 mois après la fin de l'exposition

Mécanisme d'action**Conclusion des auteurs**

L'effet sur l'amplitude a été interprété comme une incapacité des cellules ciliées externes restantes à coder de façon appropriée l'intensité du stimulus. D'autres interprétations sont toutefois possibles

Notre conclusion

Aucun effet néfaste à 40 ppm chez le rat

4-tert-butyltoluène**p-tert-Butyl tol uène**

- VEMP : 1 ppm | 6,1 mg/m³

- D-VEMP : 0,87 mg/kg/d

Population

Espèce : Rat Wistar

: 9

Sexe : Males

Âge :

Exposition

Voie : Inhalation

Durée : 6 h

C/D rapportée : 50 et 150 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 50

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques : LC50 = 165 ppm pour 8 heures et 248 ppm pour 4 heures chez le rat

Tests**Type de test**

- Effets rapportés

Précisions sur le test

- Remarques

Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral

- Aucun effet sur l'amplitude.
- Changements des tracés pendant au moins 120 heures à 50 ppm et pendant 288 heures à 150 ppm

Clicks de 100 dB à 8 kHz

- Test effectué 2, 6, 24, 48, 120 et 288 heures après la fin de l'exposition

Mécanisme d'action**Conclusion des auteurs**

Changements neurofonctionnels mineurs

Notre conclusion

Aucun effet néfaste à 150 ppm chez le rat

BIBLIOGRAPHIE

- Lam 2000** Lam, H.R., et al. (2000) Four weeks' inhalation exposure of Long Evans rats to 4-tert-butyltoluene: effect on evoked potentials, behaviour, and brain neurochemistry. *Pharmacol Toxicol*. 87(1): 11-7.
- Lund 1993** Lund, S.P., et al. (1993) Sensory-evoked potentials as indices of neurotoxicity in the rat: effect of 4-tert-butyltoluene. *Int J Psychophysiol*. 14(1): 41-8.