

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

## Éthylbenzène

A. Vyskocil<sup>1\*</sup>, T. Leroux<sup>3</sup>, G. Truchon<sup>2</sup>, F. Lemay<sup>1</sup>, F. Gagnon<sup>1</sup>, M. Gendron<sup>3</sup>, S. Botez<sup>1</sup>, N. El Majidi<sup>1</sup>, A. Boudjerida<sup>1</sup>, S. Lim<sup>1</sup>, C. Émond<sup>1</sup>, C. Viau<sup>1</sup>

### Introduction

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

### Méthodes

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

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

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

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

Pour ce qui est de la conclusion finale concernant l'ototoxicité des substances ou leur interaction avec le bruit, aux substances dont la valeur probante globale est «solide», on attribue le qualificatif «ototoxique» ou «interaction démontrée». Celles dont la valeur probante globale est «moyenne» sont qualifiées de «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](mailto: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)

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

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

<sup>3</sup> 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 m<sup>3</sup>/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 m<sup>3</sup>/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/m<sup>3</sup> 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)

# Éthylbenzène

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

Conclusion concernant l'ototoxicité <b>substance possiblement ototoxique</b>	Valeur probante Études humaines: <b>aucune étude trouvée</b> Études animales: <b>solide</b> Globale: <b>moyenne</b>
Conclusion concernant l'interaction avec le bruit <b>non concluant</b>	Valeur probante Études humaines: <b>aucune étude trouvée</b> Études animales: <b>faible</b> Globale: <b>faible</b>

## Ototoxicité - ANALYSE DES ÉTUDES HUMAINES

Aucune étude n'a été identifiée.

## Ototoxicité - 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). Une caractéristique importante de l'éthylbenzène est une susceptibilité plus élevée des cellules ciliées externes (CCE) 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 CCE correspondantes 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 à la concentration (Cappaert 2000, Gagnaire 2007). La perte de CCE est un paramètre d'évaluation de l'effet plus sensible que le seuil auditif. Les pertes de CCE ont été observées à une concentration d'éthylbenzène de 200 ppm (Gagnaire 2007).

## Interaction avec le bruit - ANALYSE DES ÉTUDES HUMAINES

Aucune étude n'a été identifiée.

## Interaction avec le bruit - ANALYSE DES ÉTUDES ANIMALES

Une étude subaiguë chez les rats a été identifiée. L'exposition combinée à 105 dB SPL de bruit et à 300 ou 400 ppm d'éthylbenzène a causé une plus grande perte de cellules ciliées externes que la somme des pertes causées par le bruit ou l'éthylbenzène seul, ce qui indique une cosynergie.

## Discussion

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 et l'exposition combinée au bruit a démontré un effet de synergie dans une étude. 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 concernant l'ototoxicité et à une quelconque conclusion concernant l'interaction avec le bruit.

**Éthylbenzène****Éthyl benzène**• VEMP : 100 ppm | 434 mg/m<sup>3</sup>

D-VEMP : 62 mg/kg/d

**Population**

Espèce : Rat Wistar

# : 16

Sexe : Males

Âge :

**Exposition**

Voie : Inhalation

Durée : 8 h/d; 5 d

C/D rapportée : 800 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 8

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques :

**Tests****Type de test**

• Effets rapportés

## Précisions sur le test

• Remarques

**Audiométrie par modification de réflexe**

- Seuil a augmenté d'environ 25 dB, 1 et 4 semaines après l'exposition indépendamment de la fréquence du stimulus testé

Bouffées tonales à 4, 8, 12, 16, 20 et 24 kHz

- Test effectué avant et 1 et 4 semaines après la fin de l'exposition

**Électrocochléographie (Potentiel d'action composite : PAC)**

- Seuil a augmenté de 10 à 30 dB dans toutes les fréquences testées 8 et 11 semaines après la fin de l'exposition

Bouffées tonales à 1, 2, 4, 8, 12, 16 et 24 kHz

- Test effectué 8 à 11 semaines après la fin de l'exposition

**Microscopie optique**

- Pertes des cellules ciliées externes, spécialement dans le tour basal supérieur et le tour moyen (correspondant à la région des fréquences médianes) allant jusqu'à 65 %

- Histologie effectuée immédiatement après l'électrocochléographie

**Mécanisme d'action****Conclusion des auteurs**

Perte auditive à 800 ppm chez le rat due à la perte des cellules ciliaires externes

**Notre conclusion**

Effet ototoxique à 800 ppm chez le rat

**Éthylbenzène****Éthyl benzène**• VEMP : 100 ppm | 434 mg/m<sup>3</sup>

D-VEMP : 62 mg/kg/d

**Population**

Espèce : Rat Wag/Rij

# : 8

Sexe : Males

Âge : 9 semaines

**Exposition**

Voie : Inhalation

Durée : 8 h/d; 5 d

C/D rapportée : 300, 400 et 550 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 3 - 5.5

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques :

**Tests****Type de test**

• Effets rapportés

## Précisions sur le test

• Remarques

**Émissions otoacoustiques par produits de distorsion (ÉOAPD)**

à 4, 5.6, 8, 11.3, 16 et 22.6 kHz

L2 = L1-10

Ratio f2/f1 = 1.25

- 300 ppm : aucun effet
- 400 ppm : aucun effet
- 550 ppm : augmentation de l'amplitude à 5, 6, 8 et 11.3 kHz

- Test effectué 3 à 6 semaines après la fin de l'exposition

**Électrocochléographie (Potentiel d'action composite : PAC)**

à 1, 2, 4, 8, 12, 16 et 24 kHz

- 300 ppm : aucun effet
- 400 ppm : seuil auditif augmenté de 15 et 16 dB à 12 et 16 kHz, respectivement
- 550 ppm : seuil auditif augmenté de 24, 31 et 22 dB à 8, 12 et 16 kHz, respectivement

- Test effectué 3 à 6 semaines après la fin de l'exposition

**Microscopie optique**

- 300 ppm : aucun effet
- 400 ppm : pertes des cellules ciliées externes de 25 % dans la région de 11 et 21 kHz
- 550 ppm : pertes des cellules ciliées externes de 40 % et 75 % dans la région de 11 et 21 kHz, respectivement

- Histologie effectuée immédiatement après l'électrocochléographie

**Mécanisme d'action****Conclusion des auteurs**

Région de la fréquence médiane est affectée après l'exposition à 400-550 ppm chez le rat

**Notre conclusion**

Effet ototoxique à 400 ppm chez le rat

**Éthylbenzène****Éthyl benzène**• VEMP : 100 ppm | 434 mg/m<sup>3</sup>

D-VEMP : 62 mg/kg/d

**Population**

Espèce : Rat Wag/Rij

# : 8

Sexe : Males

Âge :

**Exposition**

Voie : Inhalation

Durée : 8 h/d; 5 d

C/D rapportée : 300 et 400 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 3 - 4

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques :

**Tests****Type de test**

• Effets rapportés

## Précisions sur le test

• Remarques

**Émissions otoacoustiques par produits de distorsion (ÉOAPD)**

à 4, 5.6, 8, 11.3, 16 et 22.6 kHz

L2 = L1 = 60 dBSPL

Ratio f2/f1 = 1.25

• Aucun effet

• Test effectué 3 à 7 semaines après la fin de l'exposition

**Électrocochléographie (Potentiel d'action composite : PAC)**

à 1, 2, 4, 8, 12, 16 et 24 kHz

• Aucun effet

• Test effectué 3 à 7 semaines après la fin de l'exposition

**Microscopie optique**

• Perte des cellules ciliées externes dans la troisième rangée après 300 ppm et dans la première, deuxième et troisième rangée après 400 ppm. Perte des cellules ciliées externes dans la région des fréquences médianes de la cochlée

• Histologie effectuée immédiatement après l'électrocochléographie

**Mécanisme d'action****Conclusion des auteurs**

Aucune perte auditive, mais la perte des cellules ciliaires externe à 300 et 400 ppm chez le rat

**Notre conclusion**

Effet ototoxique à 300 ppm chez le rat

**Éthylbenzène****Éthyl benzène**• VEMP : 100 ppm | 434 mg/m<sup>3</sup>

D-VEMP : 62 mg/kg/d

**Population**

Espèce : Rat Wag/Rij

# : 8

Sexe : Males

Âge : NR - voir remarques

**Exposition**

Voie : Inhalation

Durée : 8 h/d; 5 d

C/D rapportée : 300 et 400 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 3 - 4

MMA :

BM :

MMB :

NB : 95 ou 105 dB SPL

Remarques : Bruit de fond : 65 dB SPL  
Poids de 200 g**Tests**

Exposition combinée se déroule simultanément

**Type de test**

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

**Émissions otoacoustiques par produits de distorsion (ÉOAPD)**

à 4, 5.6, 8, 11.3, 16 et 22.6 kHz

L2 = L1-10

Ratio f2/f1 = 1.25

- Perte auditive après l'exposition à 105 dB SPL seul et après 105 dB + 400 ppm. Cependant, la perte pour cette combinaison n'a pas excédé la perte pour le bruit seul à 105 dB SPL

- Test effectué 3 à 7 semaines après la fin de l'exposition

**Électrocochléographie (Potentiel d'action composite : PAC)**

Bouffées tonales à 1, 2, 4, 8, 12, 16 et 24 kHz

- Perte auditive après l'exposition à 105 dB SPL seul et après 105 dB + 400 ppm. Cependant, la perte pour cette combinaison n'a pas excédé la perte pour le bruit seul à 105 dB SPL

- Test effectué 3 à 7 semaines après la fin de l'exposition

**Microscopie optique**

- - Bruit seul : a à peine affecté la perte des cellules ciliées externes excepté une perte mineure dans la première rangée après 105 dB SPL
- Bruit de 105 dB SPL + 300 ou 400 ppm : la perte des cellules ciliées externes plus grande que la somme des pertes induites par le bruit ou l'éthylbenzène seul dans la région des fréquences moyennes

- Histologie effectuée immédiatement après l'électrocochléographie

**Mécanisme d'action****Conclusion des auteurs**

Bruit de 105 dB SPL et 300 ou 400 ppm ont induit une perte des cellules ciliées externes plus grande que la somme des pertes induites par le bruit ou l'éthylbenzène seuls chez le rat

**Notre conclusion**

Synergie dans la perte des cellules ciliées externes due à l'exposition simultanée au bruit de 105 dB SPL et à l'éthylbenzène de 300 ou de 400 ppm chez le rat



**Éthylbenzène****Éthyl benzène**• VEMP : 100 ppm | 434 mg/m<sup>3</sup>

D-VEMP : 62 mg/kg/d

**Population**

Espèce : Rat Wag/Rij

# : 8

Sexe : Males

Âge :

**Exposition**

Voie : Inhalation

Durée : 8 h/d; 5 d

C/D rapportée : 550 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 5.5

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques :

**Tests****Type de test**

• Effets rapportés

## Précisions sur le test

• Remarques

**Électrocochléographie (Potentiel d'action composite : PAC)**

• Seuil a augmenté de 2 à 30 dB dans les fréquences de 4 à 24 kHz

Bouffées tonales à 1, 2, 4, 8, 12, 16 et 24 kHz

• Test effectué 4 à 8 semaines après la fin de l'exposition

**Microscopie optique**

• Pertes des cellules ciliées externes, spécialement dans la région des fréquences médianes allant jusqu'à 75 %

• Histologie effectuée immédiatement après l'électrocochléographie

**Mécanisme d'action****Conclusion des auteurs**

Perte auditive à 550 ppm chez le rat due à la perte des cellules ciliaires externes

**Notre conclusion**

Effet ototoxique à 550 ppm chez le rat

**Éthylbenzène****Éthyl benzène**• VEMP : 100 ppm | 434 mg/m<sup>3</sup>

D-VEMP : 62 mg/kg/d

**Population**

Espèce : Cochon d'Inde albinos

# : 8

Sexe : Femelles

Âge :

**Exposition**

Voie : Inhalation

Durée : 6 h/d; 5 d

C/D rapportée : 2500 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 25

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques :

**Tests****Type de test**

• Effets rapportés

## Précisions sur le test

• Remarques

**Électrocochléographie (Potentiel d'action composite : PAC)**

• Aucun effet

Bouffées tonales à 1, 2, 4, 8, 12, 16 et 24 kHz

• Test effectué 4 à 8 semaines après la fin de l'exposition

**Microscopie optique**

• Aucun effet

• Histologie effectuée immédiatement après l'électrocochléographie

**Mécanisme d'action****Conclusion des auteurs**

Aucune perte auditive à 2500 ppm chez des cochons d'Inde à cause de la basse concentration de l'éthylbenzène dans le sang en comparaison avec les rats

**Notre conclusion**

Aucun effet ototoxique à 2500 ppm chez le cochon d'Inde

**Éthylbenzène****Éthyl benzène**• VEMP : 100 ppm | 434 mg/m<sup>3</sup>

D-VEMP : 62 mg/kg/d

**Population**

Espèce : Rat

# : 6

Sexe : Males

Âge : 9 semaines

**Exposition**

Voie : Gavage

Durée : 5 d/sem.; 2 sem.

C/D rapportée : 8.47 mmol/kg/d

CSU/DSU : 899 mg/kg/d

Ratio : 15

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques :

**Tests****Type de test**

• Effets rapportés

## Précisions sur le test

• Remarques

**Microscopie optique et électronique**

- Perte presque complète des cellules ciliées externes dans les trois rangées de la partie moyenne et apicale de la cochlée
- Environ 50 % des animaux ont eu des pertes dans la partie basale de la cochlée
- Pertes des cellules ciliées internes chez quelques animaux

## Cochléogramme

- Histologie effectuée 10 jours après la fin de l'exposition

**Mécanisme d'action****Conclusion des auteurs**

Effet ototoxique élevé de l'éthyl benzène chez le rat

**Notre conclusion**

Effet ototoxique de l'éthyl benzène après l'exposition par voie orale chez le rat

**Éthylbenzène****Éthyl benzène**• VEMP : 100 ppm | 434 mg/m<sup>3</sup>

D-VEMP : 62 mg/kg/d

**Population**

Espèce : Rat Sprague Dawley

# : 14

Sexe : Males

Âge : 13 semaines

**Exposition**

Voie : Inhalation

Durée : 6 h/d; 6 d/sem.; 13 sem.

C/D rapportée : 200, 400, 600, 800 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 2 - 8

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques : Bruit de fond : &lt; 66 dB SPL

**Tests****Type de test**

• Effets rapportés

## Précisions sur le test

• Remarques

**Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral**

- - 200 ppm : aucun effet
- 400 - 800 ppm : augmentation du seuil à toutes les fréquences à partir de la 4<sup>ème</sup> semaine de l'exposition.
- Aucun rétablissement n'a été observé 8 semaines après la fin de l'exposition

Clicks à 2, 4, 8 et 16 kHz

- Test effectué à la fin de la 4<sup>ème</sup>, 8<sup>ème</sup> et 13<sup>ème</sup> semaine de l'exposition et 8 semaines après la fin de l'exposition

**Microscopie optique et électronique**

- - 200 ppm : jusqu'à 30 % de perte des cellules ciliées externe (CCE) de la troisième rangée dans la région des fréquences moyennes chez 4 des 8 animaux
- 400 ppm : pertes considérables des CCEs, les plus importantes pertes dans la 3<sup>ème</sup> rangée
- 600 et 800 ppm : perte complète dans les trois rangées des CCEs et quelques pertes de cellules ciliées internes

- Histologie effectuée 8 semaines après la fin de l'exposition

**Mécanisme d'action****Conclusion des auteurs**

Effet ototoxique à 200 ppm de l'éthylbenzène chez les rats exposés pendant 13 semaines. La perte des cellules ciliées est un critère d'évaluation plus sensible que l'augmentation des seuils d'audition

**Notre conclusion**

LOAEL de 200 ppm pour l'effet ototoxique de l'éthyl benzène chez le rat

## BIBLIOGRAPHIE

- ATSDR 2007** Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) (2007). Toxicological profile for Ethylbenzene (Draft for Public Comment). Atlanta, GA, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.
- Cappaert 1999** Cappaert, N.L., et al. (1999) The ototoxic effects of ethyl benzene in rats. *Hear Res.* 137(1-2): 91-102.
- Cappaert 2000** Cappaert, N.L., et al. (2000) Ethyl benzene-induced ototoxicity in rats: a dose-dependent mid-frequency hearing loss. *J Assoc Res Otolaryngol.* 1(4): 292-9.
- Cappaert 2001** Cappaert, N.L., et al. (2001) Simultaneous exposure to ethyl benzene and noise: synergistic effects on outer hair cells. *Hear Res.* 162(1-2): 67-79.
- Cappaert 2002** Cappaert, N.L., et al. (2002) Differential susceptibility of rats and guinea pigs to the ototoxic effects of ethyl benzene. *Neurotoxicol Teratol.* 24(4): 503-10.
- Gagnaire 2005** Gagnaire, F., et al. (2005) Relative ototoxicity of 21 aromatic solvents. *Arch Toxicol.* 79(6): 346-54.
- Gagnaire 2007** Gagnaire, F., C. Langlais, et al. (2007). Ototoxicity in rats exposed to ethylbenzene and to two technical xylene vapours for 13 weeks. *Arch Toxicol* 81(2): 127-143.