

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

## Hexane normal

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)

## Hexane normal

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

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

### Ototoxicité - 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 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. L'absence de différence des valeurs de latence de l'onde I suggère que le nerf auditif n'est pas atteint. L'allongement des valeurs de l'intervalle de latence peut être le signe d'un effet neurotoxique du n-hexane sur le tronc cérébral.

### Ototoxicité - 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.

### 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

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 des preuves apportées par les études animales, de considérer l'hexane normal comme une substance possiblement ototoxique. Aucune étude portant sur l'interaction ototoxique entre l'hexane normal et le bruit n'a été identifiée chez les humains ou chez les animaux.

**Hexane normal****Hexane normal**• VEMP : 50 ppm | 176 mg/m<sup>3</sup>

D-VEMP : 25 mg/kg/d

**Population**

Espèce : Travailleur

# : C = 25; E = 21 M + 1 F

Sexe : Males et femelles

Âge : C = 32.8 ans; E = 23.1 (17-34) ans

**Exposition**

Voie : Inhalation

Durée : NR

C/D rapportée : NR

CSU/DSU :

Ratio :

MMA : NR

BM :

MMB : NR

NB : NR

Remarques : Sujets exposés étaient des ouvriers avec une polyneuropathie

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

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

**Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral**

Clicks de 60 dB SL

- Aucune différence dans la latence de l'onde I. Prolongation des latences des ondes III et V et des intervalles de latence I- III, III-V et I-V

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

L'absence de différence dans la latence de l'onde I suggère que le nerf auditif lui-même n'ait pas été sévèrement affecté. La prolongation des intervalles de latence devrait être interprétée comme un effet neurotoxique du n-hexane sur le tronc cérébral

**Notre conclusion**

Étude suggère un effet ototoxique du n-hexane, néanmoins les concentrations d'exposition ne sont pas rapportées

**Hexane normal****Hexane normal**• VEMP : 50 ppm | 176 mg/m<sup>3</sup>

D-VEMP : 25 mg/kg/d

**Population**

Espèce : Travailleur

# : C = 50; E = 11

Sexe : Males

Âge : C = NR; E = 18 - 30 ans

**Exposition**

Voie : Inhalation

Durée : NR

C/D rapportée : NR

CSU/DSU :

Ratio :

MMA : NR

BM :

MMB : NR

NB : NR

Remarques : Sujets exposés étaient des ouvriers avec une polyneuropathie

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

• Effets rapportés

## Précisions sur le test

• Remarques

**Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral**

Clicks de 60 dB SL

- Aucune différence dans la latence de l'onde I et dans l'intervalle de latence III et V.
- Prolongation des latences des ondes III et V et des intervalles de latence I-III et I-V

- Sujets suivis pendant 4 ans après la fin de l'exposition

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

Amélioration légère dans le test 4 ans après la fin de l'exposition

**Notre conclusion**

Étude suggère un effet ototoxique permanent, néanmoins les concentrations d'exposition ne sont pas rapportées

**Hexane normal****Hexane normal**• VEMP : 50 ppm | 176 mg/m<sup>3</sup>

D-VEMP : 25 mg/kg/d

**Population**

Espèce : Rat Fisher 344

# : 5

Sexe : Males

Âge : E1 = 21 jours; E2 = 80 jours

**Exposition**

Voie : Inhalation

Durée : 24 h/d; 6 d/sem.; 11 sem.

C/D rapportée : 1000 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 20

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques :

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

• Effets rapportés

## Précisions sur le test

• Remarques

**Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral**

- Latence prolongée de l'onde I chez les rats jeunes et adultes. Un rétablissement complet pendant la période de repos
- Latence prolongée des ondes I et V avec un certain rétablissement pendant la période de repos chez les deux groupes

Clicks de 40-50 dB SL

- Test effectué chaque semaine à partir de la quatrième semaine de l'exposition et jusqu'à la cinquième semaine après la fin de l'exposition

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

Effet neurotoxique à 1000 ppm comparable chez le rat jeune et adulte

**Notre conclusion**

Effet ototoxique temporaire à 1000 ppm chez le rat jeune et adulte

**Hexane normal****Hexane normal**• VEMP : 50 ppm | 176 mg/m<sup>3</sup>

D-VEMP : 25 mg/kg/d

**Population**

Espèce : Travailleur

# : C = NR; E = 5

Sexe : Males

Âge : 17 - 26 ans

**Exposition**

Voie : Inhalation

Durée : 5 - 30 mois

C/D rapportée : 55 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 1.1

MMA : Chromatographie gazeuse

BM :

MMB :

NB : NR

Remarques : Deux échantillons d'air d'une heure prélevés. Les données témoins ont été obtenues chez les sujets normaux mâles âgés de 20 à 29 ans. Tous les sujets exposés ont eu la polyneuropathie

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

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

**Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral**

Clicks de 60-70 dB SL

• Aucune différence dans la latence de l'onde I. Prolongation des latences des ondes III et V et des intervalles de latence I-III, III-V et I-V

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

Absence de différence dans la latence de l'onde I suggère que le nerf auditif n'ait pas été sérieusement affecté. Prolongation des latences pouvant être interprétée comme un effet neurotoxique du n-hexane sur le tronc cérébral

**Notre conclusion**

Étude suggère un effet ototoxique du n-hexane, mais les travailleurs étaient exposés à d'autres solvants incluant le benzène et les hydrocarbures C-15 à C-19



**Hexane normal****Hexane normal**• VEMP : 50 ppm | 176 mg/m<sup>3</sup>

D-VEMP : 25 mg/kg/d

**Population**

Espèce : Rat Sprague Dawley

# : 22

Sexe : Males

Âge :

**Exposition**

Voie : Inhalation

Durée : 21 h/d; 7 d/sem.; 28 d

C/D rapportée : 1000 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 20

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques :

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

• Effets rapportés

## Précisions sur le test

• Remarques

**Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral**

Clicks à 40 dB SL

- - Aucun effet sur la sensibilité auditive.
- Latences prolongées 2 jours après la fin de l'exposition. Retour à la normale 3 mois après la fin de l'exposition

- Test effectué 2 jours, 3 mois et 12 mois après la fin de l'exposition

**Mécanisme d'action**

Le site de ces changements ne peut pas être déterminé à partir des données actuelles

**Conclusion des auteurs**

Effet ototoxique temporaire à 1000 ppm chez le rat

**Notre conclusion**

Effet ototoxique temporaire à 1000 ppm chez le rat

**Hexane normal****Hexane normal**• VEMP : 50 ppm | 176 mg/m<sup>3</sup>

D-VEMP : 25 mg/kg/d

**Population**

Espèce : Rat Sprague Dawley

# : 22

Sexe : Males

Âge :

**Exposition**

Voie : Inhalation

Durée : 18 h/d; 7 d/sem.; 61 d

C/D rapportée : 1000 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 20

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques :

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

• Effets rapportés

## Précisions sur le test

• Remarques

**Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral**

Clicks de 40 dB SL

Fréquences 3,15, 6,3, 12,5, et 20,0 kHz

- - Légère perte de sensibilité auditive et latences prolongées 2 jours après la fin de l'exposition
- Retour à la normale 4 mois après la fin de l'exposition

- Test effectué 2 jours, 4 et 10 mois après la fin de l'exposition

**Mécanisme d'action**

Le site de ces changements ne peut pas être déterminé à partir des données actuelles

**Conclusion des auteurs**

Effet ototoxique temporaire à 1000 ppm chez le rat

**Notre conclusion**

Effet ototoxique temporaire à 1000 ppm chez le rat

**Hexane normal****Hexane normal**• VEMP : 50 ppm | 176 mg/m<sup>3</sup>

D-VEMP : 25 mg/kg/d

**Population**

Espèce : Rat Fisher 344

# : 11 - 12

Sexe : Males

Âge : 21 jours

**Exposition**

Voie : Inhalation

Durée : 14 h/d; 7 d/sem.; 14 sem.

C/D rapportée : 2000 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 40

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques :

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

• Effets rapportés

## Précisions sur le test

• Remarques

**Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral**

- Aucun effet sur les latences.
- Diminution de l'amplitude de l'onde V pendant la dixième semaine de l'exposition et tout au long de la période de rétablissement

Clicks de 60 dB SL

- Test effectué chaque semaine à partir de la sixième semaine de l'exposition jusqu'à 6 semaines après la fin de l'exposition

**Discrimination en intensité**

- Aucun effet

4 kHz

- Test effectué 1, 4 et 6 semaines après la fin de l'exposition

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

Effet neurotoxique à 2000 ppm chez le jeune rat

**Notre conclusion**

Effet ototoxique à 2000 ppm chez le jeune rat

**Hexane normal****Hexane normal**• VEMP : 50 ppm | 176 mg/m<sup>3</sup>

D-VEMP : 25 mg/kg/d

**Population**

Espèce : Rat Fisher 344

# : 8

Sexe : Males

Âge : 23 jours

**Exposition**

Voie : Inhalation

Durée : 14 h/d; 7 d/sem.; 9 sem.

C/D rapportée : 4000 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 80

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques :

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

• Effets rapportés

## Précisions sur le test

• Remarques

**Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral**

• Amplitude diminuée à 16 kHz à 65 dB et au-dessus de 65 dB

Bouffées tonales à 4, 8 et 16 kHz

• Test effectué 2 semaines après la fin de l'exposition

**Audiométrie comportementale par conditionnement multisensoriel**

• Aucun effet

à 4 kHz

• Test effectué 12 semaines après la fin de l'exposition

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

Effet neurotoxique à 4000 ppm chez le jeune rat

**Notre conclusion**

Effet ototoxique probable à 4000 ppm chez le jeune rat

**Hexane normal****Hexane normal**• VEMP : 50 ppm | 176 mg/m<sup>3</sup>

D-VEMP : 25 mg/kg/d

**Population**

Espèce : Rat Fisher 344

# : C = 4; E = 6

Sexe : Males

Âge :

**Exposition**

Voie : Inhalation

Durée : 24 h/d; 5 d/sem.; 11 sem.

C/D rapportée : 1000 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 20

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques :

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

• Effets rapportés

## Précisions sur le test

• Remarques

**Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral**

- Prolongation de la latence de l'onde V avec peu d'effet sur l'one I
- Diminution générale de l'amplitude de la plupart des composantes
- Latence est retournée à la normale dans un délai de 5 semaines après l'arrêt de l'exposition, mais l'amplitude non

Clicks de 35, 45, et 65 dB SL

- Test effectué avant l'exposition, le deuxième jour après la dernière exposition de chaque semaine et 14 semaines après la fin de l'exposition

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

Effet neurotoxique à 1000 ppm chez le rat

**Notre conclusion**

Effet ototoxique à 1000 ppm chez le rat

**Hexane normal****Hexane normal**• VEMP : 50 ppm | 176 mg/m<sup>3</sup>

D-VEMP : 25 mg/kg/d

**Population**

Espèce : Rat Fisher 344

# : 5

Sexe : Males

Âge : E1 = 21 jours; E2 = 80 jours

**Exposition**

Voie : Inhalation

Durée : 24 h/d; 5 d/sem.; 11 sem.

C/D rapportée : 500, 1000 et 1500 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 10 - 30

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques : Seules les latences des ondes I et V ont été mesurées

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

• Effets rapportés

## Précisions sur le test

• Remarques

**Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral**

- Latence prolongée de l'onde V mais pas de l'onde I en fonction de la concentration de l'hexane
- Effet réversible

Clicks de 40 dB SL

- Test effectué chaque semaine de l'exposition jusqu'à 6 semaines après la fin de l'exposition

**Potentiels évoqués auditifs corticaux**

- Latence prolongée de la composante P50 en fonction de la concentration du hexane
- Effet réversible

Bouffées tonales à 9 kHz, 50 dB SL

- Test effectué chaque semaine de l'exposition jusqu'à 6 semaines après la fin de l'exposition

**Mécanisme d'action**

Résultats indiquent un effet sur les temps de conduction des voies acoustiques

**Conclusion des auteurs**

Effet ototoxique temporaire à 500 ppm chez le rat

**Notre conclusion**

Effet ototoxique temporaire à 500 ppm chez le rat

## BIBLIOGRAPHIE

- Chang 1987** Chang, Y.C. (1987) Neurotoxic effects of n-hexane on the human central nervous system: evoked potential abnormalities in n-hexane polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 50(3): 269-74.
- Chang 1991** Chang, Y.C. (1991) An electrophysiological follow up of patients with n-hexane polyneuropathy. *Br J Ind Med*. 48(1): 12-7.
- Howd 1983** Howd, R.A., et al. (1983) A comparison of the rates of development of functional hexane neuropathy in weanling and young adult rats. *Neurobehav Toxicol Teratol*. 5(1): 63-8.
- Huang 1989** Huang, C.C., et al. (1989) Evoked potentials in chronic n-hexane intoxication. *Clin Electroencephalogr*. 20(3): 162-8.
- Nylén 1994a** Nylen, P., et al. (1994) 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. *Pharmacol Toxicol*. 74(2): 116-23.
- Nylén 1994b** Nylen, P., et al. (1994) 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. *Pharmacol Toxicol*. 74(2): 124-9.
- Pryor 1983a** Pryor, G.T., et al. (1983) Neurobehavioral effects of subchronic exposure of weanling rats to toluene or hexane. *Neurobehav Toxicol Teratol*. 5(1): 47-52.
- Pryor 1992** Pryor, G.T., et al. (1992) Interactive effects of toluene and hexane on behavior and neurophysiologic responses in Fischer-344 rats. *Neurotoxicol*. 13(1): 225-34.
- Rebert 1982** Rebert, C.S., et al. (1982) Effects of hexane on the brainstem auditory response and caudal nerve action potential. *Neurobehav Toxicol Teratol*. 4(1): 79-85.
- Rebert 1983a** Rebert, C.S., et al. (1983) Concentration-related effects of hexane on evoked responses from brain and peripheral nerve of the rat. *Neurobehav Toxicol Teratol*. 5(1): 69-76.