

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

Toluène

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 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 «peut-être 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)

Toluène

Valeurs d'exposition admissibles du Québec: VEMP: 188 mg/m³ (50 ppm)

Conclusion concernant l'ototoxicité substance ototoxique	Valeur probante Études humaines: moyenne Études animales: solide Globale: solide
Conclusion concernant l'interaction avec le bruit interaction démontrée	Valeur probante Études humaines: solide Études animales: moyenne Globale: solide

Ototoxicité - 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).

Ototoxicité - ANALYSE DES ÉTUDES ANIMALES

Trente-cinq études réalisées chez le rat ont été identifiées. Dans trente et une études, les rats ont été exposés au toluène par inhalation, dans deux études, l'exposition a été conduite par voie orale et dans une étude, les rats ont reçu le toluène par voie intraveineuse. 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, une perte auditive permanente en hautes fréquences a été rapportée. Des paramètres tels que les concentrations et la durée de l'exposition paraissent 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). De plus, le toluène, plutôt que ses métabolites, semble être responsable de l'effet ototoxique (Campo 2008, Waniusiow 2008). 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 1500 ppm.

Selon les données disponibles chez les rats, l'exposition au toluène induirait une atteinte permanente des cellules ciliées externes (CCE) 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 (Campo 2008, 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 CCE, principalement dans la troisième rangée, ont confirmé l'effet du toluène sur les CCE (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). De plus, les résultats de l'étude par voie intraveineuse suggèrent que l'exposition au toluène pourrait modifier la réponse des réflexes acoustiques protecteurs (Lataye 2007).

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.

Interaction avec le bruit - ANALYSE DES ÉTUDES HUMAINES

Quatre études chez des travailleurs ont été identifiées dont deux utilisent les données d'une même expérience

(Schaper 2003, Schaper 2008). Dans une étude bien faite menée auprès de travailleurs d'usine (Morata 1993), l'exposition au toluène (100 à 365 ppm) et au bruit (88-98 dB(A)) a augmenté de manière significative la probabilité prévue de développer une perte auditive en comparaison avec un groupe d'ouvriers exposés à des niveaux comparables de bruit. Les mesures de réflexes acoustiques ont suggéré que les pertes auditives trouvées chez le groupe exposé aux deux agents pourraient être dues à des lésions dans le système auditif central.

Une autre étude bien faite a démontré une atteinte au système auditif après une exposition simultanée au toluène (33-165 ppm) et à 85 dB de bruit chez des ouvriers (Chang 2006). Cependant, on n'a observé aucun dommage dans une étude dans laquelle des ouvriers ont été simultanément exposés jusqu'à 45 ppm de toluène et à 82 dB de bruit, indiquant que le seuil pour développer une perte auditive due à l'exposition au toluène pourrait être au-dessus de 50 ppm (Schaper 2003, Schaper 2008).

Interaction avec le bruit - ANALYSE DES ÉTUDES ANIMALES

Six études chez le rat ont été identifiées. Des interactions du toluène avec le bruit produisant des dommages cochléaires additifs ou cosynergiques ont été suggérées dans cinq études. La diminution de la sensibilité auditive des rats exposés au toluène suivi de bruit était plus grande que la somme des effets seuls du toluène seul et du bruit seul (effet cosynergique) (Lataye 1997, Brandt-Lassen 2000). Quand des expositions ont été effectuées dans l'ordre inverse (c.-à-d., bruit suivi de l'exposition au toluène), la perte de sensibilité était plus grande que la perte individuelle provoquée par le toluène ou par le bruit, mais n'a pas excédé la somme des deux pertes (Johnson 1990). De plus, une étude a montré un plus grand effet du bruit d'impact par rapport au bruit large-bande lors d'une coexposition simultanée au toluène de 500 à 1500 ppm (Lund 2008). Cependant, la valeur des résultats de ces études est limitée en ce qui concerne l'exposition professionnelle, car les expositions quotidiennes étaient longues (10-16 h/d), les durées d'exposition étaient courtes (2-4 semaines) et l'exposition au bruit et au toluène n'était pas simultanée dans trois des études (Johnson 1988, Johnson 1990, Lataye 1997). Les résultats de la seule étude, où les expositions quotidiennes ainsi que les durées d'exposition étaient plus représentatives (6 h/d, 90 jours chez des rats exposés au toluène de 100 à 500 ppm), étaient négatifs et les auteurs ont trouvé aux expositions à de faibles concentrations de toluène un effet protecteur de l'ouïe (Lund 2008). Une étude chez les cochons d'Inde (Campo 1993) et une étude chez les chinchillas (Davis 2002) étaient négatives.

Discussion

Bien que certains effets ototoxiques 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. Il y a une évidence convaincante d'interaction ototoxique après une exposition combinée au toluène et au bruit chez les travailleurs et chez les rats. 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 qui peut aussi interagir de façon synergique avec le bruit pour causer des pertes auditives plus sévères.

Toluène**Toluène**• VEMP : 50 ppm | 188 mg/m³

D-VEMP : 27 mg/kg/d

Population

Espèce : Travailleur

: 40

Sexe : Males

Âge : 30 - 40 ans

Exposition

Voie : Inhalation

Durée : 12 - 14 ans

C/D rapportée : 97 ppm

CSU/DSU :

Ratio :

MMA :

BM : Excrétion urinaire moyenne de l'acide hippurique de 2.7 g/L

MMB :

NB :

Remarques : Témoins sont des ouvriers non exposés au toluène professionnellement et ont une excrétion urinaire d'acide hippurique < 1.6 g/L

Sujets choisis sont des ouvriers de rotogravure exposés à < 80 dB et avec un perte de seuil auditif < 20 dB

Tests**Type de test**

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral

Clicks 80 dB nHL

- Réponses des travailleurs exposés étaient statistiquement différentes de celles du groupe témoin pour toutes les ondes et chacune des répétitions
- Différence statistiquement significative entre les sujets exposés et les témoins pour chaque intervalle de latence entre les ondes

- Test effectué après 16 heures de repos acoustique

Mécanisme d'action**Conclusion des auteurs**

Exposition au toluène cause des changements significatifs des potentiels évoqués auditifs de tronc cérébral. Ces changements sont observés pour toutes les ondes et tous les intervalles de latence des ondes étudiées

Notre conclusion

Voie auditive du tronc cérébral altérée chez des travailleurs exposés à 97 ppm de toluène

Toluène**Toluène**• VEMP : 50 ppm | 188 mg/m³

D-VEMP : 27 mg/kg/d

Population

Espèce : Rat Wistar

: 12

Sexe : Males

Âge : 6 - 7 semaines

Exposition

Voie : Inhalation

Durée : Toluène : 6 h/d; 10 d : bruit : 2 h/d

C/D rapportée : E1 et E2 = 0 ppm ; E3 et E4 = 500 ppm ; E5 et E6 = 1000 ppm ; E7 et E8 = 1500 ppm ; E9 et E10 = 2000 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 10 - 40

MMA :

BM :

MMB :

NB : 96 dB SPL, 4-20 kHz

Remarques : - Exposition au bruit consécutive à celle du toluène
 - E1, E3, E5, E7, E9 exposition au toluène
 - E2, E4, E6, E8, E10 exposition au toluène + bruit

Tests**Type de test**

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral

Son purs à 4.0, 8.0, 12.5, 16.0, 20.0, 31.5 kHz

• - Exposition au toluène seul. A) 500 et 1000 ppm : aucun effet B) 1500 et 2000 ppm : Décalage des seuils auditifs à fréquences moyennes
 - Exposition au toluène et au bruit. A) 500 ppm : Décalage des seuils auditifs identiques à ceux causés par une exposition au bruit seul B) 1000, 1500 et 2000 ppm : Interaction cosynergique pour les fréquences moyennes

• Test effectué avant l'exposition et 12 jours après la fin de l'exposition

Mécanisme d'action**Conclusion des auteurs**

Interaction synergique du toluène et du bruit à partir de 1000 ppm

Notre conclusion

LOAEL pour l'interaction synergique du toluène et du bruit est de 1000 ppm

Toluène**Toluène**• VEMP : 50 ppm | 188 mg/m³

D-VEMP : 27 mg/kg/d

Population

Espèce : Rat Wistar

: 12

Sexe : Males

Âge : 6 - 7 semaines

Exposition

Voie : Inhalation

Durée : 6 h/d; 10 d

C/D rapportée : C = 0 ppm ; E1 = 500 ppm ; E2 = 1000 ppm ; E3 = 1500 ppm ; E4 = 2000 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 10 - 40

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques :

Tests**Type de test**

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral

Son purs à 4.0, 8.0 12.5,16.0, 20.0, 31.5 kHz

- 500 et 1000 ppm : Aucun d'effet
- 1500 et 2000 ppm: Décalage des seuils auditifs obtenus dans les fréquences moyennes

- Test effectué avant l'exposition et 12 jours après la fin de l'exposition

Mécanisme d'action**Conclusion des auteurs**

L'effet ototoxique du toluène se manifeste à partir de 1500 ppm

Notre conclusion

LOAEL de l'ototoxicité pour le toluène à 1500 ppm

Toluène

Toluène

• VEMP : 50 ppm | 188 mg/m³

D-VEMP : 27 mg/kg/d

Population

Espèce : Cochon d'Inde

: C(contrôle)= 5 ; E1(toluène) = 8 ;
E2(bruit) = 5 ; E3 (toluène +bruit) = 9

Sexe : Femelles

Âge : 4 mois

Exposition

Voie : Inhalation

Durée : Toluène : 6 h/d pendant 14 d; Bruit : 8 h/d pendant 14 d; bruit + toluène - voir remarques

C/D rapportée : 1000 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 20

MMA :

BM :

MMB :

NB : 85 dB SPL ; 1/3 Bruit bande d'octave avec une fréquence centrale de 8 kHz

Remarques : Toluène + bruit : Le groupe a été exposé au toluène suivi du bruit pendant 14 jours

Tests

Type de test

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

Électrocochléographie (Potentiel d'action composite : PAC)

Bouffées tonales à 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 et 32 kHz

- - Toluène : Pertes auditives temporaires et permanentes non significatives. Comparativement au groupe contrôle.
- Bruit : Pertes auditives temporaires et permanentes significatives en hautes fréquences. Comparativement au groupe contrôle.
- Toluène + bruit : Pertes auditives temporaires et permanentes significatives en hautes fréquences (région affectée plus vaste) comparativement au groupe contrôle mais pertes auditives permanentes non significatives comparativement au groupe exposé au toluène et au bruit

- Test effectué avant l'exposition, après le dernier jour de l'exposition et 3 semaines après la fin de l'exposition

Microscopie électronique

- - Groupe témoin : Perte de cellules ciliées était 4% ou moins sur la gamme de fréquences de 2 à 32 kHz.
- Groupes exposés au toluène, bruit et bruit + toluène : Perte de cellules ciliées respective de 5, 6 et 7% ou moins dans la région cochléaire correspondant aux fréquences de 2 à 32 kHz
- Aucune différence entre les groupes exposés et témoin

- Test effectué 3 à 4 semaines après la fin de l'exposition

Mécanisme d'action

Conclusion des auteurs

Aucune évidence de l'effet ototoxique du toluène à dose modérée chez le cochon d'inde. La combinaison du toluène et du bruit n'a pas montré plus de perte auditive que l'exposition au bruit seul

Notre conclusion

Aucun effet ototoxique à 1000 ppm de toluène chez le cochon d'Inde. L'exposition au toluène ne potentialise pas les dommages induits par l'exposition au bruit modérée chez cette espèce

Toluène

Toluène

• VEMP : 50 ppm | 188 mg/m³

D-VEMP : 27 mg/kg/d

Population

Espèce : Cochon d'Inde

: 5 - 9

Sexe : Femelles

Âge : 4 mois

Exposition

Voie : Inhalation

Durée : 6 h/d pendant 14 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

Électrocochléographie (Potentiel d'action composite : PAC)

• Décalage des seuils temporaires et permanentes non significatifs chez le groupe exposé au toluène

Bouffées tonales à 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 et 32 kHz

• Test effectué avant l'exposition, après le dernier jour de l'exposition et 3 semaines après la fin de l'exposition

Microscopie électronique

• Perte non différente du groupe témoin

• Test effectué 3 - 4 semaines après la fin de l'exposition

Mécanisme d'action

Conclusion des auteurs

Aucune évidence de l'effet ototoxique du toluène à dose modérées chez le cochon d'Inde

Notre conclusion

Aucun effet ototoxique du toluène à 1000 ppm chez le cochon d'Inde exposé pendant 14 jours

Toluène

Toluène

• VEMP : 50 ppm | 188 mg/m³

D-VEMP : 27 mg/kg/d

Population

Espèce : Rat Long Evans

: 5 - 24

Sexe : Males

Âge : 7 mois

Exposition

Voie : Inhalation

Durée : 6 h/d; 5 d/sem.; 4 sem.

C/D rapportée : 2000, 1750, 1500, 1200 et 1000 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 20 - 40

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques : Bruit de fond : 66 dB SPL

Tests

Type de test

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral

- Décalage des seuils auditifs produit seulement par trois concentrations du toluène (1500, 1750 et 2000 ppm)
- Décalages maximaux notés sont respectivement de 4 dB, 14 dB et 23 dB.
- Aucun décalage significatif à 32 kHz, indiquant aucune perte auditive en haute fréquence.
- Aucun effet n'a été trouvé pour les fréquences en dessous de 6 kHz, ce qui indique que la région des basses fréquences a été également épargnée

Colliculus inférieur

Clicks à 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 et 32 kHz

- Test effectué avant l'exposition, 24 à 32 heures et 6 semaines après la fin de l'exposition

Microscopie optique

- Pertes les plus significatives à la troisième rangée des cellules ciliées externes (CCE) (CCE3 > CCE2 > CCE1).
- Deux pics des CCEs à 4 kHz dans la zone 16 à 20 kHz
- Perte des cellules ciliées externes à 1750 et 2000 ppm sont équivalentes.
- Perte de cellules ciliées (moins de 1%) chez le groupe témoin

Cytocochléogrammes

- Test effectué 7 à 8 semaines après la fin de l'exposition

Microscopie électronique

- 2000 ppm : la troisième rangée des cellules ciliées externes a été complètement détruite.
- Cellules ciliées internes ne semblent pas être endommagées

- Test effectué 7 à 8 semaines après la fin de l'exposition

Mécanisme d'action

Conclusion des auteurs

Concentration minimale de 1500 ppm est nécessaire pour obtenir une perte auditive significative

Notre conclusion

LOAEL de 1500 ppm pour l'effet ototoxique du toluène chez le rat exposé pendant 4 semaines

Toluène

Toluène

• VEMP : 50 ppm | 188 mg/m³

D-VEMP : 27 mg/kg/d

Population

Espèce : Rat Long Evans

: 8 - 16

Sexe : Males

Âge : adultes

Exposition

Voie : Inhalation

Durée : 6 h/d; 5 d/sem.; 4 sem.

C/D rapportée : 1750 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 35

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques : Bruit de fond : < 66 dB SPL

Tests

Type de test

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral

• Décalage permanent du seuil auditif est plus élevé à 12, 16 et 20 kHz en comparaison avec le groupe témoin

Colliculus inférieur
Clicks à 2 - 32 kHz

• Test a été effectué avant et 6 semaines après la fin de l'exposition

Microscopie optique

• - Pertes les plus significatives à la troisième rangée des cellules ciliées externes (CCE) soit CCE3 > CCE2 > CCE1
- Deux pics de la perte de CCEs à 4 kHz et à 20 kHz
- Cellules ciliées internes semblent être relativement bien préservées

• Test effectué 6 à 7 semaines après la fin de l'exposition

Microscopie électronique

• Cellules ciliées absentes à CCE3 et plus rarement à CCE2

• Test effectué 6 à 7 semaines après la fin de l'exposition

Mécanisme d'action

Conclusion des auteurs

Toxicité induite par toluène change la fonction auditive en causant une perte de cellules ciliées externes de la troisième à la première rangée. Des cellules ciliées internes semblent être préservées

Notre conclusion

Effet ototoxique à 1700 ppm chez le rat exposé pendant 5 semaines

Toluène

Toluène

• VEMP : 50 ppm | 188 mg/m³

D-VEMP : 27 mg/kg/d

Population

Espèce : Rat Long Evans

: C = 8; E = 8

Sexe : Males

Âge : NR

Exposition

Voie : Inhalation

Durée : 6 h/d; 5 d/sem.; 6 sem. - Voir remarques

C/D rapportée : 1750 et 2000 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 35-40

MMA :

BM : Acide hippurique : 16.7±3.1g/g créatinine ; Acide benzylmercapturique : 121.2±21.9 mg/g créatinine

MMB :

NB :

Remarques : 1750 ppm pour les 4 premières semaines, puis 2000 ppm pour les 2 semaines restantes

Tests

Type de test

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral

Sons purs à 2, 4, 8, 12, 16, 20 et 32 kHz

- - La meilleure sensibilité se trouve dans une plage de fréquences allant de 8 à 12 kHz, pas de différence significative entre le groupe contrôle et le groupe exposé
- Les rats exposés au toluène ont démontré une détérioration des seuils auditifs (14-15 dB) aux fréquences entre 12 et 20 kHz

• Réalisé avant et 4 semaines après l'exposition

Microscopie optique

- - Plus grandes pertes dans la troisième rangée de cellules ciliées externes, la deuxième rangée était moins endommagée, mais plus que la première. Les cellules ciliées internes étaient relativement bien préservées
- Pertes sévères correspondant aux fréquences de 2 à 25 kHz sur la cochlée

• Réalisé 4 semaines après l'exposition

Mécanisme d'action

Conclusion des auteurs

Le toluène est probablement le composé responsable de l'ototoxicité du solvant

Notre conclusion

Le toluène est probablement le composé responsable de l'ototoxicité du solvant

Toluène**Toluène**• VEMP : 50 ppm | 188 mg/m³

D-VEMP : 27 mg/kg/d

Population

Espèce : Travailleur

: 58 - 60

Sexe : Males

Âge : 40 ans (moyenne)

Exposition

Voie : Inhalation

Durée : 10 ans et plus

C/D rapportée : 33, 108 et 165 ppm (moyennes)

CSU/DSU :

Ratio : 0.7 - 3.3

MMA : Échantillonnage environnemental dans des tubes remplis de 100/50 mg de charbon activé avec un débit d'air de 20-200 mL/min

BM :

MMB :

NB : C = 70 dB; E1 = 85 dB; E2 = 84 dB

Remarques : C = groupe témoin ; E1 = groupe exposé au bruit seul ; E2 = groupe exposé au bruit + toluène

Tests**Type de test**

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

Audiométrie tonale

Sons purs à 0.5, 1, 2, 3, 4 et 6 kHz

- Pertes auditives les plus importantes observées en basses et hautes fréquences chez les groupes exposés, pertes maximales apparaissant à 4 et 6 kHz.
- Bruit + toluène : la prévalence des pertes auditives > 25 dB était de 86% (sans l'exclusion des pertes auditives spécifiques à 0.5 kHz) et de 67% (avec l'exclusion des pertes auditives spécifiques à 0.5 kHz); le risque estimé pour la perte auditive > 25 dB était 10.9 fois plus élevée que chez le groupe exposé au bruit seul
- Bruit : la prévalence des pertes auditives > 25 dB était de 45% (sans l'exclusion des pertes auditives spécifiques à 0.5 kHz) et de 33% (avec l'exclusion des pertes auditives spécifiques à 0.5 kHz)
- Témoins : la prévalence des pertes auditives > 25 dB était de 5%

- Test effectué 14 heures après la fin de la journée de travail

Mécanisme d'action**Conclusion des auteurs**

Grande perte auditive découlant de l'exposition simultanée au toluène et au bruit chez les humains. Le degré d'ototoxicité aux fréquences testées variait entre les travailleurs exposés aux deux agents, au bruit seulement ou à aucun de ces agents

Notre conclusion

Effet ototoxique sévère suite à une longue exposition combinée à 33 - 165 ppm (moyennes) de toluène et à 84 dB(A) de bruit chez l'humain

Toluène**Toluène**• VEMP : 50 ppm | 188 mg/m³

D-VEMP : 27 mg/kg/d

Population

Espèce : Rat Long Evans

: 7 - 8

Sexe : Males

Âge : 60 jours

Exposition

Voie : Inhalation

Durée : 8 h/d; 5 d

C/D rapportée : 2500 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 50

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques : Bruit de fond : 30 dB

Tests**Type de test**

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

Audiométrie par modification de réflexe

à 0.5 - 40 kHz

• Perte auditive aux fréquences 8, 16 et 24 kHz

• Test effectué 5 à 8 semaines après la fin de l'exposition

Mécanisme d'action**Conclusion des auteurs**

Perte auditive aux fréquences moyennes à 2500 ppm chez le rat

Notre conclusion

Effet ototoxique à 2500 ppm chez le rat

Toluène**Toluène**• VEMP : 50 ppm | 188 mg/m³

D-VEMP : 27 mg/kg/d

Population

Espèce : Chinchilla

: 4 - 6

Sexe : Non rapporté

Âge : adultes

Exposition

Voie : Inhalation

Durée : 8-12 h/d; 5 d - voir remarques

C/D rapportée : 2000 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 40

MMA :

BM :

MMB :

NB : 97.5 dB(A)

Remarques : Bruit de fond < 60 dB(A)

Exposition 1: Gr1 = 8 heures toluène; Gr2 = 8 heures bruit ; Gr3 = 8 heures bruit + toluène ; Gr4 = témoins

Exposition 2: Gr5 = 12 heures toluène + 8 heures bruit* ; Gr6 = 12 heures toluène

* bruit commençant 2 heures après le début et finissant 2 heures avant la fin de l'exposition au toluène

Tests**Type de test**

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral

Bouffées tonales à 0.5, 1, 2, 4, 8 et 16 kHz

- Aucun effet significatif dû au toluène seul ou à une interaction de toluène avec le bruit.
- Expositions au toluène seul pendant 12 heures montre une légère augmentation du seuil à 16 kHz, mais une fois les animaux exposés à 12 heures de toluène et à 8 heures de bruit, la perte en haute fréquence a disparu et seulement l'effet en basses fréquences était présent

- Test effectué 30 jours après la fin de l'exposition

Mécanisme d'action**Conclusion des auteurs**

Exposition au toluène n'a produit aucune ototoxicité mesurable chez le chinchilla tandis que les effets du bruit étaient détectés

Notre conclusion

Aucun effet ototoxique du toluène à 2000 ppm chez le chinchilla

Toluène**Toluène**• VEMP : 50 ppm | 188 mg/m³

D-VEMP : 27 mg/kg/d

Population

Espèce : Chinchilla

: 4 - 6

Sexe : Non rapporté

Âge : adultes

Exposition

Voie : Inhalation

Durée : 8 et 12 h/d; 5 d

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

Bouffées tonales à 0,5, 1, 2, 4, 8 et 16 kHz

• Aucun effet significatif dû au toluène seul

• Test effectué 30 jours après la fin de l'exposition

Mécanisme d'action**Conclusion des auteurs**

Aucun effet ototoxique du toluène chez le chinchillas

Notre conclusion

Aucun effet ototoxique du toluène à 2000 ppm chez le chinchilla

Toluène**Toluène**• VEMP : 50 ppm | 188 mg/m³

D-VEMP : 27 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 : 780 mg/kg/d

Ratio : 29

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques :

Tests**Type de test**

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

Microscopie optique et électronique

- 90, 50 and 25 % des pertes respectivement dans la troisième, deuxième et première rangées de cellules ciliées externes entre les fréquences 10 et 25 kHz

Cytocochléogramme

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

Mécanisme d'action**Conclusion des auteurs**

Effet ototoxique du toluène chez les rats

Notre conclusion

Effet ototoxique du toluène après l'exposition par voie orale chez les rats

Toluène**Toluène**• VEMP : 50 ppm | 188 mg/m³

D-VEMP : 27 mg/kg/d

Population

Espèce : Rat Sprague Dawley

: 8 - 12

Sexe : Males

Âge : 21 à 38 jours

Exposition

Voie : Inhalation

Durée : Toluène : 16 h/d; 5 d/sem.; 2 sem.: Bruit : 10 h/d; 7 d/sem.; 4 sem. - voir remarques

C/D rapportée : 1000 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 20

MMA :

BM :

MMB :

NB : 105 dB SPL

Remarques : Bruit de fond : 40 dB SPL

Groupe toluène + bruit = exposition au toluène pendant 2 semaines, suivi par l'exposition au bruit pendant 4 semaines

Tests**Type de test**

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral

à 1.6, 3.15, 6.3, 12.5 et 20 kHz

- Toluène seul : Seuils auditifs plus élevés que chez le groupe témoin à toutes les fréquences
- Un mois après l'exposition : Légère amélioration du seuil (5-10 dB) à toutes les fréquences examinées, excepté à 3.15 kHz
- Six mois après l'exposition : Amélioration de 5 dB du seuil
- Latence de PÉATC a augmentée légèrement, mais après 1 et 6 mois, elle est devenue semblable aux témoins

- Test effectué 2 à 5 jours, 1 et 6 mois après la fin de l'exposition

Toluène + bruit : Les seuils auditifs étaient plus élevés que chez le groupe témoin à toutes les fréquences avec une élévation maximale à 12.5 et 20 kHz. Six mois après l'exposition combinée, un léger rétablissement de seuils a été enregistré, mais il n'y avait aucun changement de la latence de l'ABR. Le décalage des seuils a excédé la perte additive provoquée par le toluène seul et par le bruit seul, particulièrement à 3.5 et 6.3 kHz.

Mécanisme d'action**Conclusion des auteurs**

Toluène seul et le bruit seul ont causé une diminution considérable de la sensibilité auditive chez le rat, en particulier en hautes fréquences. La diminution de la sensibilité auditive des rats exposés au toluène suivi de bruit était plus grande que l'addition des effets dûs au toluène seul et au bruit seul.

Notre conclusion

Effet supraadditif à 1000 ppm toluène pendant 2 semaines suivi de 105 dB SPL pendant 4 semaines chez le rat

Toluène**Toluène**• VEMP : 50 ppm | 188 mg/m³

D-VEMP : 27 mg/kg/d

Population

Espèce : Rat Sprague Dawley

: 8 - 12

Sexe : Males

Âge : 21 jours

Exposition

Voie : Inhalation

Durée : 16 h/d; 5 d/sem.; 2 sem.

C/D rapportée : 1000 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 20

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques : Bruit de fond : 40 dB SPL

Tests**Type de test**

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral

Sons purs pulsés (100 dB SPL) à 1.6, 3.15, 6.3, 12.5 et 20 kHz

- Seuils auditifs plus élevés chez le groupe exposé à toutes les fréquences. Un mois après l'exposition une légère amélioration du seuil (5-10 dB) observée à toutes les fréquences examinées, excepté à 3.15 kHz. Six mois après l'exposition, amélioration de 5 dB. La latence du PÉATC a été augmentée légèrement, mais après 1 et 6 mois, la latence était semblable aux témoins

- Test effectué 2 à 5 jours, 1 et 6 mois après la fin de l'exposition

Mécanisme d'action**Conclusion des auteurs**

Exposition au toluène a causé une diminution considérable de la sensibilité auditive chez le rat, en particulier en hautes fréquences

Notre conclusion

Effet ototoxique du toluène à 1000 ppm chez le rat exposé pendant 2 semaines

Toluène**Toluène**• VEMP : 50 ppm | 188 mg/m³

D-VEMP : 27 mg/kg/d

Population

Espèce : Rat Sprague Dawley

: 9 - 10

Sexe : Males

Âge : 5 semaines

Exposition

Voie : Inhalation

Durée : Toluène : 16 h/d; 7 d/sem.; 2 sem.: Bruit : 10 h/d; 7 d/w; 4 sem. - voir remarques

C/D rapportée : 1000 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 20

MMA :

BM :

MMB :

NB : 100 dB Leq (10h)

Remarques : Bruit de fond : 40 dB SPL

Dans la première expérience, l'exposition au bruit pendant 4 semaines a été immédiatement suivie par l'exposition au toluène pendant 2 semaines

Dans la deuxième expérience, l'exposition au bruit pendant 4 semaines a été suivie par 4 semaines de repos et puis par 2 semaines d'exposition au toluène

Tests**Type de test**

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral

Sons purs à 1.6, 3.15, 6.3, 12.5 et 20.0 kHz

- Toluène : Seuils auditifs plus élevés chez le groupe exposé pour toutes les fréquences.
- Bruit suivi immédiatement par toluène et le Bruit-Repos-Toluène : Seuils plus élevés chez le groupe exposé pour toutes les fréquences. La perte de sensibilité après les deux types d'exposition a été plus élevée que celle enregistrée après l'exposition au toluène ou au bruit seul à 6.0, 12.5 et 20.0 kHz. La perte n'a pas excédé la somme des effets de l'exposition au bruit et au toluène seuls pour toutes les fréquences
- La perte auditive mesurée à la suite de l'exposition au toluène suivie de bruit est plus importante que celle mesurée à la suite de l'exposition au bruit suivie de toluène

- Test effectué 1-3 semaines après la fin de l'exposition au toluène et au toluène + bruit ou 3-5 semaines après la fin de l'exposition au bruit seulement

Mécanisme d'action

Toluène cause des dommages structuraux aux stéréocils et aux membranes de cellules ciliées qui diminuent leur résistance contre le stress mécanique ultérieur

Conclusion des auteurs

Exposition au toluène seul cause une diminution considérable et durable de la sensibilité auditive chez les rats. L'effet de l'exposition séquentielle au bruit et au toluène était une addition simple des effets causés par les deux agents seuls

Notre conclusion

Effet additif dans l'exposition séquentielle au toluène et au bruit chez le rat

Toluène**Toluène**• VEMP : 50 ppm | 188 mg/m³

D-VEMP : 27 mg/kg/d

Population

Espèce : Rat Sprague Dawley

: 9 - 10

Sexe : Males

Âge : 5 semaines

Exposition

Voie : Inhalation

Durée : 16 h/d; 7 d/sem.; 2 sem.

C/D rapportée : 1000 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 20

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques : Bruit de fond : 40 dB SPL

Tests**Type de test**

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral

Sons purs pulsés à 1.6, 3.15, 6.3, 12.5 et 20.0 kHz

• Seuils auditifs plus élevés chez le groupe exposé pour toutes les fréquences

• Test effectué 1-3 semaines après la fin de l'exposition au toluène

Mécanisme d'action

Toluène cause l'endommagement structural des stéréocils et des membranes de cellules ciliées qui diminue leur résistance contre le stress mécanique suivant

Conclusion des auteurs

Exposition au toluène seul cause une diminution considérable et durable de la sensibilité auditive chez les rats

Notre conclusion

Effet ototoxique du toluène à 1000 ppm chez les rats exposés pendant 2 semaines

Toluène**Toluène**• VEMP : 50 ppm | 188 mg/m³

D-VEMP : 27 mg/kg/d

Population

Espèce : Rat Sprague Dawley

: 9 - 12

Sexe : Males

Âge : 4 semaines

Exposition

Voie : Inhalation

Durée : 16 h/d; 10 d

C/D rapportée : 1000 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 20

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques : Bruit de fond : < 50 dB SPL

Tests**Type de test**

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral

à 1.6, 3.15, 6.3, 12.5 et 20.0 kHz

- 2 à 5 jours après l'exposition : une perte significative de la sensibilité auditive à 12.5 kHz (23 dB)
- 4 mois après l'exposition : aucun rétablissement de la sensibilité auditive

- Test effectué 2 à 5 jours et 4 mois après la fin de l'exposition

Mécanisme d'action

Toluène change la fluidité des membranes cellulaires du cerveau

Conclusion des auteurs

Exposition au toluène seul cause une perte considérable (20 dB) et permanente de sensibilité auditive. La perte était principalement en hautes fréquences (12.5 kHz)

Notre conclusion

Effet ototoxique à 1000 ppm chez le rat

Toluène**Toluène**• VEMP : 50 ppm | 188 mg/m³

D-VEMP : 27 mg/kg/d

Population

Espèce : Rat Sprague Dawley

: 2 - 16

Sexe : Males

Âge : adultes

Exposition

Voie : Inhalation

Durée : 16 h/d; 8 d

C/D rapportée : 1400 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 28

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques : Bruit de fond : 50 dB(A)

Tests**Type de test**

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

Émissions otoacoustiques par produits de distorsion (ÉOAPD)

à 3, 4, 5, 6.3, 8, 9, 11.4, 14.3 et 17.9 kHz,

L1 = 30 à 80 dB

L1 = L2 + 10

ratio f2/f1 = 1.225

- Aucune différence dans l'amplitude après le troisième jour de l'exposition
- Après le cinquième jour de l'exposition, l'amplitude des ÉOAPD a diminué de 5 ou de 10 dB pour les fréquences entre 6.3 et 14.3 kHz
- Amplitude mesurée 4 jours après la fin de l'exposition a été abaissée pour toutes les fréquences et, avec exception de 17.9 kHz, peu d'émissions ont été obtenues avec un stimulus inférieur à 60 dB
- Aires sous la courbe de ÉOAPD ont diminué dans la gamme moyenne des fréquences pendant l'exposition et des atteintes plus sévères ont été observées dans la gamme des basses fréquences après l'exposition

- Test effectué avant, après le troisième et cinquième jour de l'exposition et 4 jours après la fin de l'exposition

Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral

à 1.6, 3.15, 6.3, 12.5 et 20 kHz (post-exposition seulement)

- Seuil auditif à 12.5 kHz mesuré le troisième jour de l'exposition a augmenté de 10 dB chez certains rats
- Seuil significativement plus élevé après 5 jours d'exposition chez tous les rats
- Seuil significativement plus élevé de 20 dB chez tous les rats 4 jours après la fin de l'exposition
- Seuils auditifs mesurés pour toutes les fréquences 4 jours après la fin de l'exposition plus élevés chez le groupe exposé, avec une perte moyenne de 20-40 dB

- Test effectué avant, après le troisième et cinquième jour de l'exposition et 4 jours après la fin de l'exposition

Mécanisme d'action**Conclusion des auteurs**

Exposition au toluène cause une diminution d'amplitude des ÉOAPD et une augmentation des seuils auditifs qui progressent avec le temps. La diminution de l'amplitude de ÉOAPD était plus saillante dans la gamme de fréquences moyennes

Notre conclusion

Effet ototoxique à 1400 ppm chez le rat pendant 8 jours

Toluène**Toluène**• VEMP : 50 ppm | 188 mg/m³

D-VEMP : 27 mg/kg/d

Population

Espèce : Rat Sprague Dawley

: 2 - 4

Sexe : Males

Âge : adultes

Exposition

Voie : Inhalation

Durée : 16 h/d; 8 d

C/D rapportée : 1400 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 28

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques : Bruit de fond : < 50 dB(A)

Tests**Type de test**

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

Microscopie optique

- Après 3 jours d'exposition : perte totale des cellules ciliées n'a pas excédé 0.5 % ce qui correspondent à la perte normale
- Après 5 jours d'exposition : perte éparse dans le troisième (5-10%) et dans la deuxième (3%) rangée des cellules ciliées externes (CCEs). Aucune perte dans la première rangée de CCEs ou dans les cellules ciliées internes (CCIs)
- Quatre jours après la fin de l'exposition : perte de CCEs dans chacune des 3 rangées (CCE3: 85 - 100%, CCE2: 10 - 65%, CCE1: 5 - 60%) mais aucune perte des CCIs
- 6 semaines après la fin de l'exposition : perte des CCEs (50 à 100% pour toutes les rangées) et perte des CCIs

- Histologie effectuée après 3 et 5 jours d'exposition et ensuite 4 jours et 6 semaines après la fin de l'exposition

Microscopie électronique

- - Après 3 jours d'exposition : CCE et CCI ont un aspect normal.
- Après 5 jours d'exposition : perte de CCE dans la troisième rangée.
- Quatre jours après l'exposition : perte totale ou presque totale dans la troisième et la deuxième rangée de CCE.
- Six semaines après l'exposition: grands secteurs avec une perte totale de CCE et la perte dispersée de CCI

- Histologie effectuée après 3 et 5 jours d'exposition et ensuite 4 jours et 6 semaines après la fin de l'exposition

Émissions otoacoustiques par produits de distorsion (ÉOAPD)

- - Après 5 jours d'exposition : décalage du seuil de ÉOAPD de 10 à 20 dB dans les fréquences moyennes
- Quatre jours après la fin de l'exposition : le décalage maximal du seuil de ÉOAPD a été augmenté à 40-50 dB pour les fréquences entre 5 et 14 kHz
- Six semaines après la fin de l'exposition : décalage du seuil de ÉOAPD a augmenté jusqu'au 50 à 60 dB

9 fréquences entre 3.0 et 17.9 kHz, f1/f2 = 1.225
 L1 = 30 à 80 dB
 L1 = L2+10 dB
 Ratio f2/f1 = 1.225

- Test effectué après 3 et 5 jours d'exposition et ensuite 4 jours et 6 semaines après la fin de l'exposition

Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral

- Quatre jours après la fin de l'exposition, un décalage substantiel du seuil (30 dB) dans les fréquences moyennes

9 fréquences entre 3.0 et 17.9 kHz

- Test effectué après 3 et 5 jours d'exposition et ensuite 4 jours et 6 semaines après la fin de l'exposition

Mécanisme d'action

Conclusion des auteurs

Chez les rats une perte de cellules ciliées externes peut se produire déjà après 5 jours d'exposition au toluène. La troisième rangée dans la région de fréquences moyennes est d'abord affectée et les cellules ciliées internes sont atteintes à mesure que l'exposition et la période post-exposition progressent

Notre conclusion

Effet ototoxique à 1400 ppm chez le rat

Toluène

Toluène

• VEMP : 50 ppm | 188 mg/m³

D-VEMP : 27 mg/kg/d

Population

Espèce : Rat Long Evans

: 21 - 24

Sexe : Males

Âge : adultes

Exposition

Voie : Inhalation

Durée : 6 h/d; 5 d/sem.; 4 sem.

C/D rapportée : 2000 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 40

MMA :

BM :

MMB :

NB : 92 dB SPL ; Bruit de bande d'octave centrée à 8 kHz

Remarques : Bruit de fond : 66 dB SPL

Tests

Type de test

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral

Potentiel du colliculus inférieur

clicks à 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 et 32 kHz

- Toluène : Valeurs du décalage des seuils auditifs obtenues à 2, 4, 6 et 32 kHz sont inférieures à 5 dB, indiquant que les régions de basses et de hautes fréquences ont été épargnées
- Décalage maximal apparaît à 16 kHz. Il y a une différence statistiquement significative obtenue entre les décalages des seuils du groupe exposé au toluène et du groupe témoin à toutes les fréquences excepté à 4 kHz et à 6 kHz
- Aucune différence entre le décalage du seuil auditif permanent et temporaire pour toutes les fréquences sauf 4 et 6 kHz, indiquant une perte auditive irréversible
- Bruit : Pertes auditives temporaires et permanentes significatives entre 10 et 16 kHz et une bonne récupération
- Toluène + bruit : Le pic du décalage auditif à 10-16 kHz. Toutes les différences dans les décalages de seuil entre le groupe exposé et le groupe témoin sont significatives. Le déficit auditif induit par l'exposition combinée a excédé l'addition des pertes provoquées par le toluène seul et par le bruit seul. Récupération entre les fréquences de 4 et 10 kHz

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

Microscopie optique

- Toluène : 2 pics des pertes des cellules ciliées externes (CCE) observés : 18-20 kHz (CCE3 = 73%, CCE2 = 42%, CCE1 = 25%) et 4-5 kHz (CCE3 = 87%, CCE2 = 59%, CCE1 = 30 %).
- Fréquences au-dessus de 30 kHz sont relativement bien préservées
- Toluène + bruit : 2 pics des pertes des CCEs observés : 18-24 kHz (CCE3 = 98%, CCE2 = 86%, CCE1 = 60%) et 4-5 kHz (CCE3 = 89%, CCE2 = 74%, CCE1 = 41%)
- Témoins + bruit : Aucune perte significative
- Tous les groupes : Cellules ciliées internes semblent être bien préservées

- Histologie effectuée 7 à 8 semaines après la fin de l'exposition

Microscopie électronique

- Toluène : La troisième rangée des CCE a complètement disparu. Les cellules ciliées internes ne semblent pas être endommagées
- Toluène + bruit : Perte de cellules ciliées externes est importante même pour la première rangée

- Histologie effectuée 7 à 8 semaines après la fin de l'exposition

Mécanisme d'action

Conclusion des auteurs

Exposition au toluène peut causer une augmentation permanente des seuils auditifs chez le rat. Il n'y avait aucun rétablissement des seuils auditifs. La perte auditive induite par l'exposition combinée excède l'addition des pertes provoquées par le toluène et le bruit seul

Notre conclusion

Effet ototoxique supraditif chez les rats exposés à 2000 ppm toluène + 92 dB SPL de bruit pendant 4 semaines

Toluène**Toluène**• VEMP : 50 ppm | 188 mg/m³

D-VEMP : 27 mg/kg/d

Population

Espèce : Rat Long Evans

: 21 - 24

Sexe : Males

Âge : adultes

Exposition

Voie : Inhalation

Durée : 6 h/d; 5 d/sem.; 4 sem.

C/D rapportée : 2000 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 40

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques : Bruit de fond : 66 dB SPL

Tests**Type de test**

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral

- Décalage des seuils auditifs obtenu à 2, 4, 6 et 32 kHz est inférieur à 5 dB SPL, indiquant que les régions de basses et de hautes fréquences ont été épargnées
- Amplitude maximale du décalage à 16 kHz (23 dB SPL)
- Différence significative entre les décalages des seuils du groupe exposé au toluène et ceux du groupe témoin à toutes les fréquences excepté à 4 et à 16 kHz
- Aucune différence significative entre le décalage temporaire et permanent des seuils sauf à 4 et 6 kHz, indiquant une perte auditive irréversible

Clicks à 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 et 32 kHz

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

Microscopie optique

- La plus grande perte dans la troisième rangée des cellules ciliées externes (CCE3 > CCE2 > CCE1).
- Cellules ciliées internes semblent être bien préservées.
- Deux pics des pertes observés : un à environ 18-20 kHz et l'autre à 4-5 kHz: 18-20 kHz: CCE3 = 73%, CCE2 = 42%, CCE1 = 25%
4-5 kHz: CCE3 = 87%, CCE2 = 59%, CCE1 = 30 %
- Fréquences au-dessus de 30 kHz sont relativement bien préservées

- Histologie effectuée 7 à 8 semaines après la fin de l'exposition

Microscopie électronique

- La troisième rangée des cellules ciliées externes a complètement disparu. Les cellules ciliées internes ne semblent pas être endommagées

- Histologie effectuée 7 à 8 semaines après la fin de l'exposition

Mécanisme d'action**Conclusion des auteurs**

Exposition au toluène peut causer un décalage permanent des seuils auditifs chez le rat.
Aucun rétablissement des seuils auditifs

Notre conclusion

Effet ototoxique du toluène à 2000 ppm chez le rat exposé pendant 4 semaines

Toluène**Toluène**• VEMP : 50 ppm | 188 mg/m³

D-VEMP : 27 mg/kg/d

Population

Espèce : Rat Long Evans

: 5 - 8

Sexe : Males

Âge : 5 mois

Exposition

Voie : Inhalation

Durée : 6 h/d; 5 d/sem.; 4 sem.

C/D rapportée : 1750 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 35

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques : Bruit de fond : 66 dB SPL

Tests**Type de test**

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

Électrocochléographie (Potentiel d'action composite : PAC)

- Décalage permanent le plus élevé de 20 dB obtenu à 16 kHz et un décalage permanent significatif de 12 dB également obtenu à 3 et 4 kHz

Bouffées tonales à 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 16, 20 et 32 kHz

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

Microscopie optique

- - Groupe témoin : petite perte des cellules ciliées (< 1%)
- - Groupe exposé : La plus grande perte, environ 90 %, se situe dans la troisième rangée des cellules ciliées externes. La deuxième rangée a été moins endommagée (30-35 %) que la troisième mais davantage que la première (20 %)
- - Cellules ciliées internes semblent être relativement bien préservées
- - Pertes des cellules ciliées externes sont apparues de 20 à 4 kHz

- Test effectué 6 à 7 semaines après la fin de l'exposition

Microscopie électronique

- La plus grande perte de cellules ciliées externes dans la troisième rangée et plus rarement dans la deuxième rangée

- Histologie effectuée 6 à 7 semaines après la fin de l'exposition

Mécanisme d'action**Conclusion des auteurs**

Déficit auditif significatif dans les régions de 3 à 4 kHz et 16 kHz, provoqué par l'exposition au toluène

Notre conclusion

Effet ototoxique à 1750 ppm chez le rat

Toluène**Toluène**• VEMP : 50 ppm | 188 mg/m³

D-VEMP : 27 mg/kg/d

Population

Espèce : Rat Long Evans

: 5 - 6

Sexe : Males

Âge : 10 semaines

Exposition

Voie : Inhalation

Durée : 6 h/d; 5 d

C/D rapportée : 600 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 12

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques : Bruit de fond : 66 dB SPL

Tests**Type de test**

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

Émissions otoacoustiques par produits de distorsion (ÉOAPD)

à 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12 et 16 kHz

L1 = 10 à 60 dB

L1 = L2

Ratio f1/f2 = 1.20

• Aucun effet

- Test effectué 1 semaine avant l'exposition et 20 minutes, 2 et 4 semaines après la fin de l'exposition

Microscopie optique et électronique

- Groupe témoin et exposés démontrent peu de perte des cellules ciliées le long de l'organe de Corti (1%)

- Histologie effectuée 4 semaines après la fin de l'exposition

Mécanisme d'action**Conclusion des auteurs**

Aucun effet ototoxique à 600 ppm chez le rat

Notre conclusion

Aucun effet ototoxique à 600 ppm chez le rat

Toluène**Toluène**• VEMP : 50 ppm | 188 mg/m³

D-VEMP : 27 mg/kg/d

Population

Espèce : Cochon d'Inde

: 5 - 6

Sexe : Males

Âge : 7 semaines

Exposition

Voie : Inhalation

Durée : 6 h/d; 5 d

C/D rapportée : 600 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 12

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques : Bruit de fond : 66 dB SPL

Tests**Type de test**

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

Émissions otoacoustiques par produits de distorsion (ÉOAPD)

à 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12 et 16 kHz

L1 = 10 à 60 dB

L1 = L2

Ratio f2/f1 = 1.20

• Aucun effet

• Test effectué 20 minutes, 2 et 4 semaines après la fin de l'exposition

Microscopie optique et électronique

• Groupe témoin et exposés démontrent peu de perte des cellules ciliées le long de l'organe de Corti (1%)

• Histologie effectuée 4 semaines après la fin de l'exposition

Mécanisme d'action**Conclusion des auteurs**

Aucun effet ototoxique à 600 ppm chez les cochons d'Inde

Notre conclusion

Aucun effet ototoxique à 600 ppm chez le cochon d'Inde exposé pendant 5 jours

Toluène**Toluène**• VEMP : 50 ppm | 188 mg/m³

D-VEMP : 27 mg/kg/d

Population

Espèce : Rat Sprague Dawley

: C = 12; E1 = 5; E2 = 5; E3 = 5

Sexe : Non rapporté

Âge : NR

Exposition

Voie : Intraveineuse

Durée : Dose unique

C/D rapportée : E1 = 58.4 µmol ; E2 = 116.2 µmol ; E3 = 229.5 µmol

CSU/DSU :

Ratio : 0.6-2.2

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques :

Tests**Type de test**

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

Électrocochléographie (Potentiel d'action composite : PAC)

Bouffées tonales de 2.6 s émises toutes les 12 s et centrées autour de 4 kHz.
Intensité allant de 65 à 95 dB SPL

- Une injection de 116.2 mM de toluène a fortement augmenté l'amplitude du potentiel microphonique cochléaire (~ 4 dB) en réponse à un bruit de 85 dB SPL
- L'augmentation de l'amplitude du PMC était dépendante de l'intensité, du bruit, à cette concentration, ce qui suggère que le toluène pourrait inhiber le système auditif efférent impliqué dans les réflexes acoustiques de l'oreille interne ou de l'oreille moyenne

- Test effectué dans l'oreille gauche

Mécanisme d'action

Le toluène imite les effets des antagonistes des récepteurs à l'acétylcholine

Conclusion des auteurs

Il est probable que le toluène puisse modifier les réponses réflexes de protection auditive

Notre conclusion

Il est probable que le toluène puisse modifier les réponses réflexes de protection auditive

Toluène**Toluène**• VEMP : 50 ppm | 188 mg/m³

D-VEMP : 27 mg/kg/d

Population

Espèce : Rat Long Evans

: 5 - 8

Sexe : Males

Âge : 4 mois

Exposition

Voie : Inhalation

Durée : 6 h/d; 5 d/sem.; 4 sem.

C/D rapportée : 1000, 1250, 1500, 1750 et 2000 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 20 - 40

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques :

Tests**Type de test**

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral

- Décalages des seuils auditifs augmentent de manière significative en fonction de la concentration du toluène
- Décalage de 23 dB avec 2000 ppm à 16 kHz
- Décalage de 14 dB avec 1750 ppm entre 16 et 20 kHz
- Décalage de 4 dB avec 1500 ppm à 20 kHz
- Effet ototoxique du toluène a commencé statistiquement à 1360 ppm

Potentiel du colliculus inférieur

Clicks à 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 et 32 kHz

- Test effectué avant l'exposition et 6 semaines après la fin de l'exposition

Microscopie optique

- Perte la plus significative dans la troisième rangée (CCE3>CCE2>CCE1).
- Deux régions montrent les plus hautes pertes de CCEs, soit à 4 et 20 kHz

- Histologie effectuée 2 à 3 mois après la fin de l'exposition

Microscopie électronique

- La troisième rangée (20 kHz) a été endommagée plus que les autres rangées

- Histologie effectuée 2 à 3 mois après la fin de l'exposition

Mécanisme d'action

Cochlée semble être la cible unique du toluène

Conclusion des auteurs

Exposition au toluène peut induire une perte auditive permanente chez le rat

Notre conclusion

LOEAL de 1500 ppm pour l'effet ototoxique chez le rat exposé pendant 4 semaines

Toluène

Toluène

• VEMP : 50 ppm | 188 mg/m³

D-VEMP : 27 mg/kg/d

Population

Espèce : Rat Wistar

: 5 groupes de 12 rats

Sexe : Males

Âge : NR

Exposition

Voie : Inhalation

Durée : 6 h/d; 5 d/sem.; 90 d; Bruit : 4 h/d; 5 d/sem.; 90 d

C/D rapportée : C = 0 ppm ; E1 = 0 ppm ; E2 = 100 ppm ; E3 = 200 ppm ; E4 = 500 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 2-10

MMA :

BM :

MMB :

NB : E1 à E4 : Bruit de bande large, plage de fréquences : 4-20 kHz, Leq (8 h) = 87 dB SPL

Remarques : - Bruit de fond : 35 dB SPL, 2-48 kHz

Tests

Type de test

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral

à 4096, 8192, 12800 et 16384 Hz

- À 12 kHz, les seuils d'audition ont augmenté dans le groupe exposé au bruit seulement (E1), ainsi que dans le groupe exposé à 500 ppm de toluène et au bruit (E4)
- À 16 kHz, les seuils d'audition étaient significativement augmentés dans le groupe exposé à 500 ppm de toluène et au bruit (E4)

- Test effectué avant l'exposition et 8 semaines après la fin de l'exposition

Émissions otoacoustiques par produits de distorsion (ÉOAPD)

à 4096, 8192, 12800 et 16384 Hz

L1=60 dB SPL

L2 = L1-10 dB SPL

Ratio f2/f1 = 1.23

- À f2 = 12800 Hz, les produits de distorsion (PD) étaient significativement plus bas dans le groupe exposé au bruit (E1) ainsi que dans le groupe exposé à 500 ppm de toluène et au bruit (E4) comparativement à ceux du groupe témoin
- À f2 = 16384 Hz, les PD étaient différents de ceux des témoins pour le groupe exposé au bruit (E1), ainsi que dans les groupes exposés au bruit et à 100 (E2) ou 500 ppm de toluène (E4), mais pas pour le groupe de 200 ppm (E3)

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

Mécanisme d'action

Conclusion des auteurs

De façon générale, aucune interaction additive ou synergique n'a été trouvée entre les expositions au toluène et au bruit, mais il semble important de noter que dans les groupes exposés au bruit et à de faibles niveaux de toluène (100 ou 200 ppm), les dommages auditifs semblent être moins sévères que dans le groupe exposé au bruit seulement

Notre conclusion

Le toluène ne semble pas d'avoir d'interactions additive ou synergique avec le bruit sur la perte d'audition reliée au bruit et une exposition à de faibles niveaux de toluène pourraient protéger contre la perte d'audition due au bruit

Toluène**Toluène**• VEMP : 50 ppm | 188 mg/m³

D-VEMP : 27 mg/kg/d

Population

Espèce : Rat Wistar

: 9 groupes de 12 rats

Sexe : Males

Âge : NR

Exposition

Voie : Inhalation

Durée : Toluène et bruit : 6 h/d; 10 d

C/D rapportée : C = 1500 ppm ; E1 et E2 = 0 ppm ; E3 et E4 = 500 ppm ; E5 et E6 = 1000 ppm ; E7 et E8 = 1500 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 10-30

MMA :

BM :

MMB :

NB : E1 à E8 : Bruit de bande large, plage de fréquences : 4-24 kHz, Leq (8 h) = 90 dB SPL

Remarques : - Bruit de fond : 35 dB SPL, 2-48 kHz

- Exposition simultanée au bruit et au toluène

- E1, E3, E5 et E7 ont été exposés à de bruit large-bande (BLB) continu (BAL)

- E2, E4, E6, et E8 ont été exposés à du bruit d'impact avec une crête juste au-dessus de 130 dB SPL

Tests**Type de test**

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral

à 16384 Hz

- L'exposition à 1500 ppm de toluène sans bruit simultané n'a induit aucun dommage auditif notable

- Test effectué avant l'exposition et 2 semaines après la fin de l'exposition

Émissions otoacoustiques par produits de distorsion (ÉOAPD)

à 4096, 8192, 12800 et 16384 Hz

L1=60 dB SPL

L2 = L1-10 dB SPL

Ratio f2/f1 = 1.23

- - À f2 = 16384 Hz, tous les groupes exposés au bruit ont présenté des produits de distorsion (PD) significativement différents de ceux mesurés avant l'exposition
 - En comparaison aux groupes exposés au bruit sans toluène, aucune interaction additive ou synergique n'a pu être trouvée chez les groupes exposés au bruit ainsi qu'au toluène à 500 ou 1000 ppm
 - Une interaction claire a pu être remarquée entre les groupes exposés au bruit à bande large continu et à 1500 ppm de toluène ainsi qu'à du bruit d'impact et 1500 ppm de toluène en comparaison aux groupes exposés au bruit seulement
 - L'exposition au bruit d'impact a induit une plus forte diminution des produits de distorsion que celle au bruit à bande large continu et les effets de l'interaction entre le toluène et l'exposition au bruit semblent être proportionnellement plus grands pour l'exposition au bruit d'impact et à 1500 ppm de toluène

Mécanisme d'action**Conclusion des auteurs**

En général, la perte de sensibilité auditive détectée chez les rats dans les groupes exposés au bruit d'impact était plus variable que celle observée dans les groupes exposés au bruit à bande large continu, mais la perte d'audition induite par le bruit d'impact était considérablement plus importante

Notre conclusion

Lors d'une exposition simulatnée, le bruit d'impact semble avoir un plus grand effet sur la perte d'audition que le bruit large-bande

Toluène**Toluène**• VEMP : 50 ppm | 188 mg/m³

D-VEMP : 27 mg/kg/d

Population

Espèce : Cochon d'Inde

: 4 - 8

Sexe : Males

Âge : 60 jours

Exposition

Voie : Inhalation

Durée : 8 h/d; 5 d/sem.; 1 et 4 sem.

C/D rapportée : 250, 500 et 1000 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 5 - 20

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques :

Tests**Type de test**

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

Émissions otoacoustiques par produits de distorsion (ÉOAPD)

à 6, 8, 12, 16, 20 et 24 kHz

L1 = 50 à 80 dB SPL

L2 = L1-10

Ratio f2/f1 = 1.28

- 250 ppm : perte auditive de 5-10 dB à toutes les fréquences
- 500 ppm : perte auditive de 15 dB à toutes les fréquences
- 1000 ppm : perte auditive équivalente à celle trouvée pour 500 ppm
- Exposition à 500 ppm pendant 4 semaines a eu comme conséquence une plus grande perte auditive que celle observée après 1 semaine. Bien que la perte auditive augmente avec le prolongement de l'exposition de 1 à 4 semaines, on n'a pas observé une perte auditive permanente

- Test effectué immédiatement après la fin de l'exposition de 1 et de 4 semaines et 3 jours après la fin de chaque exposition

Microscopie optique

Activité de la succinate deshydrogénase (SDH)

- Toluène altère préférentiellement l'activité métabolique de cellules ciliées dans les régions de la cochlée correspondant aux fréquences au-dessus de 8 kHz. Toutefois, à 40 kHz, l'activité de SDH est comparable à celle du groupe témoin

- Histologie effectuée immédiatement après l'exposition soit 1 et 4 semaines et 3 jours après la fin de chaque exposition

Mécanisme d'action**Conclusion des auteurs**

Les basses concentrations du toluène de 250 ppm peuvent produire le dysfonctionnement auditif. Un déficit auditif permanent n'a pas pu être produit après 4 semaines d'exposition

Notre conclusion

LOAEL de 250 ppm pour l'effet ototoxique chez le cochon d'Inde, mais la perte auditive est non permanente

Toluène**Toluène**• VEMP : 50 ppm | 188 mg/m³

D-VEMP : 27 mg/kg/d

Population

Espèce : Travailleur

: 51

Sexe : Males

Âge : 32.5 ans (moyenne)

Exposition

Voie : Inhalation

Durée : 8.1 years (8 - 13 ans)

C/D rapportée : 75 - 365 ppm (moyennes)

CSU/DSU :

Ratio : 1.5 - 7.3

MMA : Pompes individuelles avec tubes au charbon, valeurs historiques

BM :

MMB : Données historiques

NB : 88 - 98 dB(A)

Remarques : Aucune protection auditive utilisée

Tests**Type de test**

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

Audiométrie tonale

Sons purs à 0.5, 1, 2, 3, 4, 6 et 8 kHz

- Prévalence des pertes auditives en hautes fréquences chez le groupe exposé au toluène + bruit est considérablement plus élevée (53%) que celle des autres groupes (bruit seul : 26% et témoins : 8%)
- Risque relatif est 4 fois supérieur chez le groupe exposé au bruit et 11 fois supérieur chez le groupe exposé au bruit + toluène que le groupe témoin

Réflexe acoustique

Sons purs à 0.5, 1 et 2 kHz

- Aucune absence ou élévation du réflexe parmi les groupes
 - Bruit + toluène : pourcentage significativement plus élevé de cas de dégradation anormale du réflexe acoustique comparativement aux autres groupes (témoinet bruit seulement)
 - Bruit seulement : pourcentage des cas avec recrutement était significativement plus élevé que les autres groupes (bruit + toluène et témoin)
- 1) Absence ou élévation du seuil du réflexe
 - 2) Présence du recrutement (réflexe déclencé à faible intensité)
 - 3) Dégradation anormale du réflexe acoustique

Mécanisme d'action

Mesures du réflexe acoustique suggèrent que le site, ainsi que les mécanismes des lésions dans le groupe exposé aux deux agents, soient probablement différents de ceux du groupe exposé au bruit seul

Conclusion des auteurs

Perte auditive observée chez le groupe exposé au bruit + toluène était non seulement plus fréquente, mais également différente de celle observée dans le groupe exposé seulement au bruit

Notre conclusion

Effet ototoxique plus important à la suite de l'exposition simultanée au toluène + bruit chez les travailleurs qu'à la suite de l'exposition au bruit

Toluène**Toluène**• VEMP : 50 ppm | 188 mg/m³

D-VEMP : 27 mg/kg/d

Population

Espèce : Rat Sprague Dawley

: 15 - 18

Sexe : Males

Âge : adultes

Exposition

Voie : Inhalation

Durée : 21 h/d; 7 d/sem.; 4 sem.

C/D rapportée : 1000 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 20

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques : Bruit de fond entre 76 et 78 dB SPL

Tests**Type de test**

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral

à 1.6, 3.15, 6.3, 12.5 et 20 kHz

- Deux jours après l'exposition, les latences N1 et P1 plus courtes ont été trouvées chez le groupe exposé comparé au groupe témoin.
- Trois mois après l'exposition, les amplitudes N1P1 et N1P2 chez le groupe exposé étaient plus petites que chez le groupe témoin.
- Un an après, une perte de sensibilité auditive chez le groupe exposé a été enregistrée

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

Mécanisme d'action

Perte auditive induite par toluène est probablement d'origine cochléaire

Conclusion des auteurs

Trois mois après l'exposition au toluène, on a observé une perte de sensibilité chez les rats et de plus basses amplitudes comparées aux témoins

Notre conclusion

Effet ototoxique à 1000 ppm chez le rat exposé pendant 28 jours

Toluène**Toluène**• VEMP : 50 ppm | 188 mg/m³

D-VEMP : 27 mg/kg/d

Population

Espèce : Rat Long Evans

: 9

Sexe : Males

Âge : 4 - 6 mois

Exposition

Voie : Inhalation

Durée : 21 h/d; 7 d/sem.; 8 sem.

C/D rapportée : 1000 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 20

MMA :

BM :

MMB :

NB : 76 - 78 dB SPL

Remarques :

Tests**Type de test**

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral

à 1.6, 3.15, 6.3, 12.5 et 20.0 kHz

• Perte auditive à toutes les fréquences testées

• Test effectué 1 semaine après la fin de l'exposition

Mécanisme d'action

Toxicité induites par le toluène même et non par son métabolite

Conclusion des auteurs

Toluène seul a induit la perte auditive la plus importante à la fréquence moyenne de 12.5 kHz

Notre conclusion

Effet ototoxique à 1000 ppm chez les rats exposés pendant 8 semaines

Toluène**Toluène**• VEMP : 50 ppm | 188 mg/m³

D-VEMP : 27 mg/kg/d

Population

Espèce : Rat Fisher 344

: 13 - 14

Sexe : Males

Âge : 21 jours

Exposition

Voie : Inhalation

Durée : 14 h/d; 7 d/sem.; 14 sem.

C/D rapportée : 900 ou 1400 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 18 - 28

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques :

Tests**Type de test**

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

Audiométrie comportementale par conditionnement multisensoriel

à 4 kHz

- Le premier jour de l'acquisition de la réponse d'action conditionnée, tous les groupes exposés ont performé sensiblement moins bien que les témoins.
- Le deuxième jour, les rats exposés à 1400 ppm ont performé sensiblement moins bien que les autres.
- Après la fin du 3^{ème} jour, la performance moyenne pour tous les groupes était au-dessus de 80 %.
- Le quatrième jour, comparés au groupe témoin ainsi qu'aux autres groupes exposés, les rats exposés à 1400 ppm ont montré une légère détérioration

• Test effectué à la 8^{ème} semaine**Discrimination en intensité**

à 4 kHz

- Groupes témoin et exposé à 900 ppm ont maintenu un pourcentage élevé de réussite dans 11 sessions de test tandis que le groupe exposé à 1400 ppm a performé de 20 à 30 % moins bien que le groupe témoin

• Test effectué de la 12^{ème} et à la 14^{ème} semaines d'exposition**Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral**

Clicks

- Aucun effet sur la latence des PÉATC.
- Amplitude de la cinquième composante a diminué à 1400 ppm, cet effet disparaît rapidement après la fin de l'exposition

• Test effectué de la 6^{ème} semaine d'exposition à la 6^{ème} semaine après la fin de l'exposition**Microscopie optique**

- Aucun dommage du nerf périphérique induit par l'exposition au toluène

• Histologie effectuée 14 semaine après la fin de l'exposition

Potentiels évoqués auditifs corticaux

Bouffées tonales à 8 kHz

- Aucun effet substantiel sur les latences de la réponse évoquée auditive

• Test effectué de la 6^{ème} semaine d'exposition à la 6^{ème} semaine après la fin de l'exposition**Mécanisme d'action****Conclusion des auteurs**

Effets sur l'acquisition de la réponse d'action conditionné représentent des déficits cognitifs persistants provoqués par exposition au toluène. Les déficits cognitifs observés dans l'expérience actuelle ont été provoqués par des effets pharmacologiques aigus de toluène

Déficits cognitifs persistants provoqués par l'exposition à 1400 ppm toluène

Toluène**Toluène**• VEMP : 50 ppm | 188 mg/m³

D-VEMP : 27 mg/kg/d

Population

Espèce : Rat Fisher 344

: 8

Sexe : Males

Âge : 23 jours

Exposition

Voie : Inhalation

Durée : 14 h/d; 7 d/sem.; 5 sem.

C/D rapportée : 1200 - 1400 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 24 - 28

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques :

Tests**Type de test**

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

Audiométrie comportementale par conditionnement multisensoriel

- Groupe témoin a les meilleurs résultats que les rats exposés au toluène
- Deux mois après la fin de l'exposition, les rats exposés au toluène ont démontré encore des performances altérées dans la modalité auditive

Tonalité à 20 kHz

- Test effectué le 5^{ème} semaine de l'exposition, 1 et 3 semaines et 2 mois après la fin de l'exposition

Audiométrie par modification de réflexe

- Perte auditive chez les rats exposés au toluène se situe entre 2 dB (à 4 kHz) et 30 dB (à 16 et 20 kHz)

Tonalité à 4, 8, 12, 16 et 20 kHz

- Test effectué 2.5 mois après la fin de l'exposition

Discrimination en intensité

- Aucune différence entre les témoins et les rats exposés au toluène dans leurs capacités de reconnaître la tonalité 4 kHz

à 4 kHz

- Test effectué 4 mois après la fin de l'exposition

Mécanisme d'action**Conclusion des auteurs**

Exposition au toluène cause la perte auditive en hautes fréquences d'une manière irréversible

Notre conclusion

Effet ototoxique à 1200 ppm chez le jeune rat exposé 5 semaines

Toluène**Toluène**• VEMP : 50 ppm | 188 mg/m³

D-VEMP : 27 mg/kg/d

Population

Espèce : Rat Fisher 344

: 8

Sexe : Males

Âge : 25 et 60 jours

Exposition

Voie : Inhalation

Durée : 14 h/d; 7 d/sem.; 5 sem.

C/D rapportée : 1200 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 24

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques :

Tests**Type de test**

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

Audiométrie comportementale par conditionnement multisensoriel

à 4 et 20 kHz

- Aucun effet significatif du toluène sur la performance à 4 kHz.
- Performance altérée après l'exposition au toluène à 20 kHz

- Test effectué 8 jours après la fin de l'exposition

Audiométrie par modification de réflexe

Tonalité à 4, 8, 12 et 16 kHz

- Aucune différence entre les groupes à 4 et 8 kHz.
- Performance nettement altérée à des fréquences plus élevées

- Test effectué à la 2^{ème} et 3^{ème} semaine suivant la dernière exposition et répété 3 mois plus tard

Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral

Bouffées tonales à 4, 8 et 16 kHz

- Perte auditive significative à chacune des trois fréquences examinées de degré plus sévère avec l'augmentation de la fréquence
- 3 mois après l'exposition, l'ensemble des latences de l'onde I à 16 kHz étaient prolongées chez les rats exposés au toluène

- Test effectué à la 4^{ème} et 5^{ème} semaine et 3 mois suivant la fin de l'exposition

Microscopie optique

- Perte ou dommages de cellules ciliées internes et externes de la portion basale de la cochlée

- Histologie effectuée 3 mois après la fin de l'exposition

Mécanisme d'action**Conclusion des auteurs**

Toluène induit une perte auditive irréversible en hautes fréquences. La réponse d'action conditionnée montre un déficit d'acquisition. Les données électrophysiologiques confirment un déficit sensoriel. La perte auditive en hautes fréquences est associée à des atteintes de cellules ciliées

Notre conclusion

Effet ototoxique à 1200 ppm chez le rat

Toluène**Toluène**• VEMP : 50 ppm | 188 mg/m³

D-VEMP : 27 mg/kg/d

Population

Espèce : Rat Fisher 344

: 5

Sexe : Males

Âge : 23 ou 35 jours

Exposition

Voie : Inhalation

Durée : 14 h/d; 7 d/sem.; 16 sem. - voir remarques

C/D rapportée : 0, 400, 700 et 1000 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 2 - 14

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques : Après 16 semaines, les concentrations ont été changées en 0, 850, 1000 et 1000 ppm, respectivement pour 5 semaines additionnelles

Tests**Type de test**

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

Audiométrie comportementale par conditionnement multisensoriel

Tonalité à 4, 8, 12, 16 et 20 kHz

- 1000 ppm : diminution de la performance après 2 semaines d'exposition.
- 400 et 700 ppm : performance légèrement altérée pendant les premières 2 ou 3 semaines de l'exposition. Performance comparable à celle des témoins de la 4^{ème} aux 16^{èmes} semaines de l'exposition.
- Après l'élévation de la concentration à 850 et à 1000 ppm, la performance a diminué rapidement de la 18^{ème} à la 19^{ème} semaine

- Test effectué une fois ou deux fois par semaine après que l'exposition ait commencé

Audiométrie par modification de réflexe

Tonalité à 4, 8, 12, 16 ou 20 kHz

- Aucune différence parmi les groupes à 4 ou 8 kHz
- Réponse des rats exposés à 1000 ppm pendant 21 semaines a été nettement altérée à 12 kHz et plus
- Réponse des rats initialement exposés à 700 ppm n'a pas été altérée à 12 kHz, mais elle a été modérément altérée à 16 et 20 kHz
- Réponse des rats initialement exposés à 400 ppm a été affectée à 12 kHz et plus

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

Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral

Bouffées tonales à 4, 8 et 16 kHz

- Seuils auditifs à 16 kHz ont été élevés après 2 semaines chez les rats exposés à 1000 ppm
- Concentrations inférieures n'ont pas causé de changement les 3 premières semaines de l'exposition à 16 kHz
- Trois semaines après la fin de l'exposition, les seuils ont été élevés chez tous les rats exposés
- Aucune différence de seuils entre les groupes à 4 et 8 kHz

- Test effectué chaque semaine de l'exposition et 3 semaines après la fin de l'exposition

Mécanisme d'action**Conclusion des auteurs**

Concentration du seuil du toluène causant la perte auditive se trouve entre 700 et 1000 ppm chez le rat

Notre conclusion

LOAEL de 700 à 1000 ppm pour l'effet ototoxique chez le rat exposé pendant 16 semaines

Toluène**Toluène**• VEMP : 50 ppm | 188 mg/m³

D-VEMP : 27 mg/kg/d

Population

Espèce : Rat Fisher 344

: 5 - 12

Sexe : Males

Âge : 35 jours

Exposition

Voie : Inhalation

Durée : 14 h/d; 8 h/d; 4 h/d; 16 d - voir remarques

C/D rapportée : 1000, 2000 et 4000 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 20 - 80

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques : 1000 ppm pendant 14 h/d; 2000 ppm pendant 8 h/d; 4000 ppm pendant 30 minutes chaque heure pendant 8 heures chaque jour

Tests**Type de test**

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

Audiométrie comportementale par conditionnement multisensoriel

Son pur à 4 et 20 kHz

- Performance des 3 groupes a été nettement altérée dans tous les essais. Cet effet était modéré après 7 expositions quotidiennes et il était marqué après 14 expositions quotidiennes. Aucun rétablissement 3 mois après la dernière exposition

- Test effectué après 7 et 14 jours d'exposition et 5 jours et 3 mois après la fin de l'exposition

Audiométrie par modification de réflexe

Tonalité à 4, 8, 12, 16 et 20 kHz

- - Seuils auditifs des groupes exposés au toluène ont été nettement altérés à 12 et 20 kHz
- Aucune différence parmi les exposés au toluène à n'importe quelle fréquence examinée

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

Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral

Bouffées tonales à 4, 8 et 16 kHz

- - Seuils ont été élevés chez tous les groupes exposés au toluène.
- Augmentation significative du seuil à 4 kHz seulement chez le groupe exposé à 1000 ppm toluène.
- Seuils à 8 et 16 kHz étaient significativement plus élevés chez tous les groupes exposés que chez les témoins.
- Aucune différence entre les groupes exposés au toluène à n'importe quelle fréquence examinée

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

Mécanisme d'action**Conclusion des auteurs**

Concentration pondérée totale sur la journée d'exposition est une variable importante, indépendamment de la façon dont l'exposition est répartie pendant la journée

Notre conclusion

Effet ototoxique à 1000 ppm chez le rat

Toluène

Toluène

• VEMP : 50 ppm | 188 mg/m³

D-VEMP : 27 mg/kg/d

Population

Espèce : Rat Fisher 344

: 12

Sexe : Males

Âge : 35 jours

Exposition

Voie : Inhalation

Durée : 4 - 8 h/d; 6 d/sem.; 15 sem. - voir remarques

C/D rapportée : 1500 et 3000 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 30 - 60

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques : 1500 ppm pendant 8 h/d ; 3000 ppm pendant 30 minutes chaque heure pour une durée d'exposition totale de 4 h/d - qui fut augmentée à 6 h/d à la semaine 9; 3000 ppm pendant 30 minutes chaque heure pour une durée d'exposition totale de 8 h/d

Tests

Type de test

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

Audiométrie comportementale par conditionnement multisensoriel

à 20 kHz

- Aucune différence parmi les groupes après 2 semaines d'exposition.
- Performance altérée chez les rats exposés à 3000 ppm - 8 h et 1500 ppm - 8 h après 14 jours d'exposition.
- Rats exposés à 3000 ppm - 6 h n'ont pas noté de performance altérée.
- Durant les 6 dernières semaines, les groupes ont moins bien performé que les témoins. Cependant, seule la performance du groupe exposé à 1500 ppm - 8 h est significativement différente des témoins

- Test effectué aux jours 14 et 16 d'exposition et hebdomadairement par après

Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral

Bouffées tonales à 4, 8 et 16 kHz

- Aucune différence parmi les groupes à 4 kHz.
- Seul le groupe exposé à 1500 ppm - 8 h ont noté une élévation du seuil à 8 kHz.
- Tous les groupes exposés ont noté une élévation du seuil à 16 kHz, dont le groupe 3000 ppm - 6 h était moins affecté

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

Audiométrie par modification de réflexe

Tonalité à 4, 8, 12, 16 et 20 kHz

- Aucune différence parmi les groupes à 4 et 8 kHz.
- 12 kHz et plus, la performance des exposés à 1500 et 3000 ppm pendant 8 h était très affectée tandis que celle des exposés à 3000 - 4 h était modérément affectée

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

Mécanisme d'action

Conclusion des auteurs

Effet ototoxique du toluène progresse après une durée suffisantes d'exposition et pourrait s'amorcer après seulement quelques (de 7 à 14 jours) jours d'exposition

Notre conclusion

Effet ototoxique du toluène à 1500 ppm chez le jeune rat exposés pendant 8 heures

Toluène**Toluène**• VEMP : 50 ppm | 188 mg/m³

D-VEMP : 27 mg/kg/d

Population

Espèce : Rat Fisher 344

: 7 - 8

Sexe : Males

Âge : 23 jours

Exposition

Voie : Inhalation

Durée : 8 - 14 h/d; 3 d - voir remarques

C/D rapportée : 1500, 2000 et 4000 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 30 - 80

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques : 1500 ppm pendant 14 h/d ; 2000 ppm pendant 8 h/d ; 4000 ppm pendant 30 minutes chaque heure pour une durée totale d'exposition de 8 h/d

Tests**Type de test**

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

Audiométrie comportementale par conditionnement multisensoriel

- Aucune différence parmi les performances des groupes exposés à 4 kHz.
- Performance remarquablement altérée chez les groupes exposés à 20 kHz, le groupe exposé de façon intermittente était moins affecté que les groupes exposés de façon continue (1500 ppm - 14 h et 2000 ppm - 8 h)

Tonalité à 4 et 20 kHz

- Test effectué 22 jours après la fin de l'exposition

Audiométrie par modification de réflexe

- Élévation des seuils de réponse à 12 kHz et plus chez tous les groupes exposés.
- Groupe exposé de façon intermittente était moins affecté que les groupes exposés de façon continue (1500 ppm - 14 h et 2000 ppm - 8 h)

Tonalité à 4, 8, 12, 16 et 20 kHz

- Test effectué 5 semaines après la fin de l'exposition

Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral

- Aucune différence parmi les groupes à 4 kHz.
- Élévation des seuils chez tous les groupes exposés à 8 et 16 kHz, le groupe exposé de façon intermittente était moins affecté que les groupes exposés de façon continue (1500 ppm - 14 h et 2000 ppm - 8 h)
- Effet sur l'amplitude des ondes était plus grand à 16 kHz et moins diminué chez le groupe exposé de façon intermittente que chez les groupes exposés de façon continue (1500 ppm - 14 h et 2000 ppm - 8 h)

Bouffées tonales à 4, 8 et 12 kHz

- Test effectué 5 semaines après la fin de l'exposition

Mécanisme d'action**Conclusion des auteurs**

Exposition de 3 jours au toluène peut causer la perte auditive à des concentrations et des durées suffisantes

Notre conclusion

Effet ototoxique du toluène à 1500 ppm chez le jeune rat exposé pendant 3 jours

Toluène**Toluène**• VEMP : 50 ppm | 188 mg/m³

D-VEMP : 27 mg/kg/d

Population

Espèce : Rat Fisher 344

: 3 - 6

Sexe : Males

Âge : 23 jours

Exposition

Voie : Inhalation

Durée : 4 - 8 h/d; 1 - 3 d - voir remarques

C/D rapportée : 2000 et 4000 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 40 - 80

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques : 4000 ppm pendant 4 h ; 2000 ppm pendant 8 h ; 2000 ppm pendant 8 h/d durant 3 d

Tests**Type de test**

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral

Bouffées tonales à 16 kHz

- Aucune différence parmi les groupes 1 semaine après l'exposition.
- Seul le groupe exposé à 2000 ppm pendant 3 jours a un seuil plus élevé que les témoins à 3 et 5 semaines après l'exposition

- 1, 3 et 5 semaines après la fin de l'exposition

Audiométrie comportementale par conditionnement multisensoriel

Tonalité à 4 et 20 kHz

- Aucune différence parmi les groupes à 4 kHz.
- Seul les rats exposés à 2000 ppm pendant 3 jours ont moins bien performé que les témoins à 20 kHz

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

Mécanisme d'action**Conclusion des auteurs**

Si peu que 3 jours d'exposition au toluène peut causer une perte permanente et spécifique au hautes fréquences et il y a une période de temps avant que l'effet ototoxique se manifeste

Notre conclusion

Effet ototoxique du toluène à 2000 ppm chez le jeune rat exposé pendant 3 jours

Toluène**Toluène**• VEMP : 50 ppm | 188 mg/m³

D-VEMP : 27 mg/kg/d

Population

Espèce : Rat Fisher 344

: 8 - 9

Sexe : Males

Âge : 23 jours

Exposition

Voie : Inhalation

Durée : 4 - 8 h/d; 1 - 3 d - voir remarques

C/D rapportée : 2000 et 4000 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 40 - 80

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques : 4000 ppm pendant 4 h ; 2000 ppm pendant 8 h ; 2000 ppm pendant 8 h/d durant 3 d

Tests**Type de test**

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

Audiométrie comportementale par conditionnement multisensoriel

Tonalité à 4 et 20 kHz

- Aucune différence parmi les groupes à 4 kHz.
- Performance altérée seulement chez le groupe exposé à 2000 ppm pendant 3 jours à 20 kHz

- Test effectué entre les jours 30 et 35 après la fin de l'exposition

Audiométrie par modification de réflexe

Tonalité à 4, 8, 12, 16 et 20 kHz

- Seuil de réponse altéré seulement chez les rats exposés à 2000 ppm pendant 3 jours à 12 kHz et plus

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

Mécanisme d'action**Conclusion des auteurs**

LOAEL de 2000 ppm pour l'effet ototoxique chez le rat exposé 8 h/d pendant 3 jours

Notre conclusion

Effet ototoxique du toluène à 2000 ppm chez le rat exposé pendant 3 jours

Toluène**Toluène**• VEMP : 50 ppm | 188 mg/m³

D-VEMP : 27 mg/kg/d

Population

Espèce : Rat Fisher 344

: 12

Sexe : Males

Âge : 23 jours

Exposition

Voie : Inhalation

Durée : 8 h/d; 7 d/sem.; 2 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

Audiométrie comportementale par conditionnement multisensoriel

Sons purs à 4-20 kHz

- Rats exposés au toluène ont moins bien performé à 20 kHz (haute intensité) que le groupe témoin

Audiométrie par modification de réflexe

Tonalité à 4, 8, 12, 16 et 20 kHz

- - Aucune différence parmi des groupes à 4 et 8 kHz.
- Indication claire de la perte auditive provoquée par exposition au toluène à 12 et 20 kHz.

Mécanisme d'action**Conclusion des auteurs**

Perte auditive due à l'exposition au toluène à de hautes fréquences

Notre conclusion

Effet ototoxique à 2000 ppm chez le jeune rat exposé pendant 2 semaines

Toluène**Toluène**• VEMP : 50 ppm | 188 mg/m³

D-VEMP : 27 mg/kg/d

Population

Espèce : Rat Fisher 344

: 7 - 10

Sexe : Males

Âge : 40 jours

Exposition

Voie : Inhalation

Durée : 8 h/d; 7 d

C/D rapportée : 2000 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 40

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques : Concentration du toluène était de 1500 ppm la première journée et ensuite augmentait à 2000 ppm

Tests**Type de test**

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral

• Perte auditive chez les rats exposés au toluène

Bouffées tonales à 16 kHz

• Test effectué 1 semaine après la fin de l'exposition

Mécanisme d'action

Toluène et non un de ces métabolites est responsable d'un effet ototoxique chez le rat

Conclusion des auteurs

Perte auditive chez les rats exposés au toluène

Notre conclusion

Effet ototoxique à 2000 ppm chez le rat exposé 7 jours

Toluène**Toluène**• VEMP : 50 ppm | 188 mg/m³

D-VEMP : 27 mg/kg/d

Population

Espèce : Rat Fisher 344

: 12

Sexe : Males

Âge : 33 jours

Exposition

Voie : Inhalation

Durée : 8 h/d; 7 d/sem.; 11 sem. - voir remarques

C/D rapportée : 2000 - 2600 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 40 - 52

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques : Rats exposés à 2000 ppm jusqu'à la 6ième semaine où la concentration a grimpé jusqu'à 2600 ppm pour le reste des 11 semaines

Tests**Type de test**

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

Audiométrie comportementale par conditionnement multisensoriel

Tonalité à 4 et 20 kHz

- Aucune différence observée parmi les groupes à 4 kHz.
- Diminution de la performance chez les rats exposés au toluène à 20 kHz

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

Audiométrie par modification de réflexe

Tonalité à 4, 8, 12, 16 et 20 kHz

- Toluène a causé une diminution de sensibilité auditive à toutes les fréquences au-dessus de 4 kHz

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

Mécanisme d'action**Conclusion des auteurs**

Aucune conclusion au sujet de l'effet ototoxique

Notre conclusion

Effet ototoxique à 2600 ppm chez le jeune rat

Toluène**Toluène**• VEMP : 50 ppm | 188 mg/m³

D-VEMP : 27 mg/kg/d

Population

Espèce : Rat Fisher 344

: 8 - 10

Sexe : Males

Âge : 30 jours

Exposition

Voie : Inhalation

Durée : 8 h/d; 4 h/d; 2 h/d; 7 d/sem.; 23 sem. - voir remarques

C/D rapportée : 2200, 4400 et 8800 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 44 - 176

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques : Rats exposés à 2200 ppm pendant 8 h/d; rats exposés à 4400 ppm pendant 30 minutes chaque heure pendant 8 h/d; rats exposés à 8800 ppm pendant 15 minutes chaque heure pour 8 heures chaque jour

Tests**Type de test**

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

Audiométrie comportementale par conditionnement multisensoriel

Tonalité à 4 et 20 kHz

- Aucune différence significative parmi les groupes à tout moment pendant le test à 4 kHz
- Performance grandement diminuée à 20 kHz

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

Audiométrie par modification de réflexe

Tonalité à 4, 8 et 16 kHz

- Sensibilité auditive hautement affectée à 8 et 16 kHz

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

Mécanisme d'action**Conclusion des auteurs**

Aucune conclusion au sujet de l'effet ototoxique

Notre conclusion

Effet ototoxique à 2200 ppm chez le jeune rat

Toluène**Toluène**• VEMP : 50 ppm | 188 mg/m³

D-VEMP : 27 mg/kg/d

Population

Espèce : Rat Fisher 344

: 12

Sexe : Males

Âge : 23 jours

Exposition

Voie : Inhalation

Durée : 14 h/d; 7 d/sem.; 9 sem.

C/D rapportée : 1200 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 24

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques : 1400 ppm les 5 premiers jours puis 1200 ppm

Tests**Type de test**

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral

- - Effets plus marqués en moyennes et hautes fréquences, les plus évidents à 16 kHz
- Amplitudes diminuées comparativement au groupe témoin

Bouffées tonales à 4, 8 et 16 kHz

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

Audiométrie comportementale par conditionnement multisensoriel

- Léger affaiblissement à 4 kHz progressant à un affaiblissement marqué à 16 kHz

Tonalité à 4 et 16 kHz

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

Mécanisme d'action**Conclusion des auteurs**

Aucune conclusion au sujet de l'effet ototoxique

Notre conclusion

Effet ototoxique à 1200 ppm chez le rat exposés pendant 9 semaines

Toluène**Toluène**• VEMP : 50 ppm | 188 mg/m³

D-VEMP : 27 mg/kg/d

Population

Espèce : Rat Fisher 344

: 12 - 20

Sexe : Males

Âge : 23 jours

Exposition

Voie : Inhalation

Durée : 14 h/d; 7 d/sem.; 5 sem.

C/D rapportée : 1200 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 24

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques : Bruit de fond : 60 à 80 dB

Tests**Type de test**

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral

Bouffées tonales à 8, 12 et 16 kHz

Clicks à 16 kHz

- - Latences de l'onde I chez les rats exposés au toluène étaient normales aux intensités les plus élevées du stimulus mais prolongées aux intensités inférieures
- Amplitude de l'onde III a augmenté à mesure que l'intensité du stimulus augmentait
- Seuils auditifs plus élevés d'environ 15-25 dB chez les rats exposés

- Test effectué 2.5 mois après la fin de l'exposition

Mécanisme d'action**Conclusion des auteurs**

Perte de la sensibilité auditive

Notre conclusion

Effet ototoxique à 1200 ppm chez le jeune rat

Toluène**Toluène**• VEMP : 50 ppm | 188 mg/m³

D-VEMP : 27 mg/kg/d

Population

Espèce : Rat Fisher 344

: NR

Sexe : Males

Âge : NR

Exposition

Voie : Inhalation

Durée : 30 minutes

C/D rapportée : 500, 2000, 5000 et 8000 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 10 - 160

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques :

Tests**Type de test**

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral

Clicks à 1,5 - 20 kHz

Bouffées tonales à 16 kHz

- 500 et 2000 ppm : peu d'effet sur les PEATC (latence et amplitude)
- 5000 et 8000 ppm : prolongation des latences de toutes les composantes sauf une et élévation des amplitudes des ondes mesurées au tronc cérébral. Pour chaque concentration, la prolongation de la latence atteint un maximum 5 minutes après la fin de l'exposition et diminue par la suite

- Test effectué avant, pendant et 5, 30 et 120 minutes après la fin de l'exposition

Mécanisme d'action**Conclusion des auteurs**

Exposition au toluène a des effets sur les potentiels évoqués. Évidents quelques minutes après le début de l'exposition, ces effets ont ensuite augmenté puis diminué lorsque l'exposition se prolongeait en continue.

Notre conclusion

LOAEL de 5000 ppm pour l'effet ototoxique du toluène après une courte exposition (30 minutes)

Toluène**Toluène**• VEMP : 50 ppm | 188 mg/m³

D-VEMP : 27 mg/kg/d

Population

Espèce : Travailleur

: 333

Sexe : Males

Âge : 38.1 ans (moyenne)

Exposition

Voie : Inhalation

Durée : 13.4 ans (moyenne)

C/D rapportée : 10 ou 45 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 0.2 - 1

MMA : Echantillonnage actif, données historiques

BM :

MMB :

NB : 82 dB(A) mesurage stationnaire + données historiques

Remarques : Les niveaux de toluène et de bruit sont des expositions moyennes pondérées à vie

Tests

- Expérience identique à celle de Schaper 2008
- Période de non exposition au bruit avant mesure peut être insuffisante
- L'audiométrie tonale a été réalisé dans des conditions qui peuvent différencier les résultats (avec et sans cabine insonore)

Type de test

- Effets rapportés

Précisions sur le test

- Remarques

Audiométrie tonale

Son pur à 0.1, 0.3, 0.5, 0.8, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 7 et 12 KHz

- Exposition au toluène et à la combinaison du toluène + bruit n'ont pas été associées aux changements significatifs des seuils auditifs

- Au moins 3 heures sans exposition avant le test

Mécanisme d'action**Conclusion des auteurs**

Seuil de toluène induisant la perte auditive pourrait être au-delà de la limite actuelle permise of soit 50 ppm

Notre conclusion

Aucun effet ototoxique ou interaction avec le bruit à < 50 ppm

Toluène**Toluène**• VEMP : 50 ppm | 188 mg/m³

D-VEMP : 27 mg/kg/d

Population

Espèce : Travailleur

: 333

Sexe : Males

Âge : 38.1 ans (moyenne)

Exposition

Voie : Inhalation

Durée : 13.4 ans (moyenne)

C/D rapportée : 10 ou 45 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 0.2 - 1

MMA : Echantillonnage actif, données historiques

BM :

MMB :

NB : 82 dB(A) mesurage stationnaire + données historiques

Remarques : Les niveaux de toluène et de bruit sont des expositions moyennes pondérées à vie

Tests

- Expérience identique à celle de Schaper 2003
- Période de non exposition au bruit avant mesure peut être insuffisante
- L'audiométrie tonale a été réalisé dans des conditions qui peuvent différencier les résultats (avec et sans cabine insonore)

Type de test

- Effets rapportés

Précisions sur le test

- Remarques

Audiométrie tonale

Son pur à 0.1, 0.3, 0.5, 0.8, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 7 et 12 KHz

- Exposition au toluène et à la combinaison du toluène + bruit n'ont pas été associées aux changements significatifs des seuils auditifs

- Au moins 3 heures sans exposition avant le test

Mécanisme d'action**Conclusion des auteurs**

Seuil de toluène induisant la perte auditive pourrait être au-delà de la limite actuelle permise of soit 50 ppm

Notre conclusion

Aucun effet ototoxique ou interaction avec le bruit à < 50 ppm

Toluène**Toluène**• VEMP : 50 ppm | 188 mg/m³

D-VEMP : 27 mg/kg/d

Population

Espèce : Rat Sprague Dawley

: 6 - 8

Sexe : Males

Âge : NR

Exposition

Voie : Gavage

Durée : 49 d

C/D rapportée : 1.0 mL/kg (poids corporel)

CSU/DSU : 867 mg/kg/d

Ratio : 32

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques : Bruit de fond : < 60 dB SPL

Tests**Type de test**

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral

• Pertes auditives observées chez les rats exposés au toluène étaient sensiblement différentes du groupe témoins. Pour les fréquences testées, les lésions commencent dans la région moyenne et supérieure de la région basale et progressent autour de la région apicale. Les rats, ayant eu une perte de cellules ciliées plus importante, ont également montré de plus grandes élévations de seuils. La plus grande élévation de seuil, soit 60 dB et plus, apparaît aux fréquences moyennes, plus précisément entre 2 et 8 KHz

Bouffées tonales à 0,5, 1, 2, 4, 8, 16 et 32 kHz

• Test effectué avant et après la fin de l'exposition

Microscopie optique

• Perte de cellules ciliées observée chez les rats exposés au toluène et significativement différente de celle des témoins. L'exposition au toluène a provoqué des lésions de la troisième rangée mais aucune altération de la rangée des cellules ciliées internes

• Histologie effectuées après la fin de l'exposition

Mécanisme d'action**Conclusion des auteurs**

Perte sélective de cellules ciliées externes dans les portions basales moyenne et supérieure de la cochlée chez tous les rats exposés au toluène.

Élévation du seuil des PEATC aux fréquences médianes de la cochlée, en général entre 2 et 8 kHz, chez les rats exposés au toluène

Notre conclusion

Effet ototoxique chez le rat exposé par voie orale à 867 mg/kg

Toluène**Toluène**• VEMP : 50 ppm | 188 mg/m³

D-VEMP : 27 mg/kg/d

Population

Espèce : Travailleur

: 49

Sexe : Non rapporté

Âge : 42.3 ans (moyenne)

Exposition

Voie : Inhalation

Durée : 21.4 ans (moyenne)

C/D rapportée : NR

CSU/DSU :

Ratio :

MMA :

BM : Toluène - sang = 0.036 mg/L (avant quart); Acide hippurique - urine = 0.426 g/g créatinine (avant quart) + 0.485 g/g créatinine (après quart)

MMB :

NB : NR

Remarques : - Toluène dans le sang a été mesuré mercredi avant le quart.
 - Acide hippurique dans l'urine a été mesuré mercredi avant et après le quart.
 - Ortho-créosol dans l'urine a aussi été mesuré mercredi avant (0.211 g/g créatinine) et après (0.276 g/g créatinine) le quart de travail

Tests**Type de test**

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral

Clicks

- Prolongation de la latence et diminution des amplitudes de toutes les composantes du tronc cérébral

- Test effectué au retour de la fin de semaine

Mécanisme d'action**Conclusion des auteurs**

Atteinte des composantes du tronc cérébral suite à l'exposition chronique à de basses concentrations de toluène

Notre conclusion

Fonction auditive altérée et effet ototoxique possible chez les travailleurs, cependant l'évaluation de l'exposition au bruit demeure insuffisante

Toluène**Toluène**• VEMP : 50 ppm | 188 mg/m³

D-VEMP : 27 mg/kg/d

Population

Espèce : Travailleur

: 49

Sexe : Non rapporté

Âge : 42.3 ans (moyenne)

Exposition

Voie : Inhalation

Durée : 21.4 ans (moyenne)

C/D rapportée : 40 - 60 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 0.8 - 1.2

MMA :

BM : Toluène - sang = 0.036 mg/L (avant quart); Acide hippurique - urine = 0.426 g/g créatinine (avant quart) + 0.485 g/g créatinine (après quart)

MMB :

NB :

Remarques : - Toluène dans le sang a été mesuré mercredi avant le quart de travail
 - Acide hippurique dans l'urine a été mesuré mercredi avant et après le quart de travail
 - Exposition au toluène a été estimée selon les concentrations de l'acide hippurique

Tests**Type de test**

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral

Clicks

- À l'exception de l'onde II, avec la durée d'exposition, alors que des temps de latence et des intervalles de latence P3-P4 augmentaient, les intervalles de latence P4-P5 diminuaient
- Aucune corrélation entre l'amplitude des pics étudiés et la durée d'exposition

- Test effectué au retour de la fin de semaine

Mécanisme d'action**Conclusion des auteurs**

Atteinte des composantes du tronc cérébral suite à l'exposition chronique à de basses concentrations de toluène

Notre conclusion

Fonction auditive altérée et effet ototoxique possible chez les travailleurs, cependant l'évaluation de l'exposition au bruit demeure insuffisante

Toluène**Toluène**• VEMP : 50 ppm | 188 mg/m³

D-VEMP : 27 mg/kg/d

Population

Espèce : Rat Long Evans

: C = 8; E = 8

Sexe : Males

Âge : NR

Exposition

Voie : Inhalation

Durée : 6 h/d; 5 d/sem.; 4 sem.

C/D rapportée : 1750 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 35

MMA :

BM : Acide hippurique : C = ~1 g/g créatinine ; E = 11 ± 1.1 g/g créatinine ; Acides benzylmercapturiques : C = 0 ; E = 137.1 ± 43.5 mg/g créatinine

MMB :

NB :

Remarques :

Tests**Type de test**

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral

Sons Purs à 2, 4, 8, 12, 16, 20 et 35 kHz

- Augmentation des seuils auditifs statistiquement significative à toutes les fréquences (valeur maximale de 7 dB à 16 kHz)

- Réalisé avant et 4 semaines après l'exposition

Microscopie optique

- - Plus grandes pertes dans la troisième rangée de cellules ciliées externes, la deuxième rangée était moins endommagée, mais plus que la première
- Les pertes les plus grandes étaient situées à des fréquences allant de 2 à 30 kHz. Deux pics étaient détectables à 6 et à 20 kHz
- Les cellules ciliées internes ainsi que les fréquences au-dessus de 30 kHz étaient relativement bien préservées

- Réalisé 4 semaines après l'exposition

Mécanisme d'action**Conclusion des auteurs**

La perte d'audition causée par le toluène n'est pas principalement modulée par la production de ses métabolites cystéine s-conjugués. La molécule mère semble être responsable du processus d'ototoxicité

Notre conclusion

La perte d'audition causée par le toluène n'est pas principalement modulée par la production de ses métabolites cystéine s-conjugués. La molécule mère semble être responsable du processus d'ototoxicité

BIBLIOGRAPHIE

- Abbate 1993** Abbate, C., et al. (1993) Neurotoxicity induced by exposure to toluene. An electrophysiologic study. *Int Arch Occup Environ Health*. 64(6): 389-92.
- Brandt-Lassen 2000** Brandt-Lassen, R., S. P. Lund, et al. (2000). "Rats exposed to Toluene and Noise may develop Loss of Auditory Sensitivity due to Synergistic Interaction." *Noise & Health* 3(9): 33-44.
- Campo 1993** Campo, P., et al. (1993) No interaction between noise and toluene on cochlea in the guinea pig. *Acta Acustica*. 1: 35-42.
- Campo 1997** Campo, P., et al. (1997) Toluene-induced hearing loss: a mid-frequency location of the cochlear lesions. *Neurotoxicol Teratol*. 19(2): 129-40.
- Campo 1998** Campo, P., et al. (1998) Combined effects of simultaneous exposure to toluene and ethanol on auditory function in rats. *Neurotoxicol Teratol*. 20(3): 321-32.
- Campo 2008** Campo, P., et al. (2008). Toluene-induced hearing loss in phenobarbital treated rats. *Neurotoxicol Teratol*, 30(1), 46-54.
- Chang 2006** Chang, S. J., C. J. Chen, et al. (2006). Hearing loss in workers exposed to toluene and noise. *Environ Health Perspect* 114(8): 1283-6.
- Crofton 1994** Crofton, K.M., et al. (1994) Solvent-induced ototoxicity in rats: an atypical selective mid-frequency hearing deficit. *Hear Res*. 80(1): 25-30.
- Davis 2002** Davis, R.R., et al. (2002) Susceptibility to the ototoxic properties of toluene is species specific. *Hear Res*. 166(1-2): 24-32.
- Gagnaire 2005** Gagnaire, F., et al. (2005) Relative ototoxicity of 21 aromatic solvents. *Arch Toxicol*. 79(6): 346-54.
- Johnson 1988** Johnson, A.C., et al. (1988) Effect of interaction between noise and toluene on auditory function in the rat. *Acta Otolaryngol*. 105(1-2): 56-63.
- Johnson 1990** Johnson, A.C., et al. (1990) Sequence of exposure to noise and toluene can determine loss of auditory sensitivity in the rat. *Acta Otolaryngol*. 109(1-2): 34-40.
- Johnson 1992** Johnson, A.C. (1992) Auditory sensitivity in rats exposed to toluene and/or acetyl salicylic acid. *Neuroreport*. 3(12): 1141-4.
- Johnson 1994a** Johnson, A.C., et al. (1994) Toluene exposure affects the functional activity of the outer hair cells. *Hear Res*. 72(1-2): 189-96.
- Johnson 1994b** Johnson, A.C., et al. (1994) Progressive hair cell loss induced by toluene exposure. *Hear Res*. 75(1-2): 201-8.
- Johnson 1995** Johnson, A. C. and P. R. Nylen (1995). Effects of industrial solvents on hearing. *Occup Med* 10(3): 623-40.
- Lataye 1997** Lataye, R., et al. (1997) Combined effects of a simultaneous exposure to noise and toluene on hearing function. *Neurotoxicol Teratol*. 19(5): 373-82.
- Lataye 1999** Lataye, R., et al. (1999) Toluene ototoxicity in rats: assessment of the frequency of hearing deficit by electrocochleography. *Neurotoxicol Teratol*. 21(3): 267-76.
- Lataye 2003** Lataye, R., et al. (2003) Solvent ototoxicity in the rat and guinea pig. *Neurotoxicol Teratol*. 25(1): 39-50.
- Lataye 2007** Lataye, R., et al. (2007). Increase in cochlear microphonic potential after toluene administration. *Hear Res*, 230(1-2), 34-42.
- Loquet 1999** Loquet, G., et al. (1999) Comparison of toluene-induced and styrene-induced hearing losses. *Neurotoxicol Teratol*. 21(6): 689-97.
- Lund 2008** Lund, S. P., et al. (2008). Hazards to hearing from combined exposure to toluene and noise in rats. *Int J Occup Med Environ Health*, 21(1), 47-57.
- McWilliams 2000** McWilliams, M.L., et al. (2000) Low-level toluene disrupts auditory function in guinea pigs. *Toxicol Appl Pharmacol*. 167(1): 18-29.
- Morata 1993** Morata, T.C., et al. (1993) Effects of occupational exposure to organic solvents and noise on hearing. *Scand J Work Environ Health*. 19(4): 245-54.
- Morata 1994** Morata, T. C., D. E. Dunn, et al. (1994). Occupational exposure to noise and ototoxic organic solvents. *Arch of Environ Health* 49(5): 359-365.
- Nylen 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.
- Nylen 1995** Nylen, P., et al. (1995) Function of the auditory system, the visual system, and peripheral nerve and long-term combined exposure to toluene and ethanol in rats. *Pharmacol Toxicol*. 76(2): 107-11.
- 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 1983b** Pryor, G.T., et al. (1983) Transient cognitive deficits and high-frequency hearing loss in weanling rats exposed to toluene. *Neurobehav Toxicol Teratol*. 5(1): 53-7.

- Pryor 1984a** Pryor, G.T., et al. (1984) Hearing loss in rats first exposed to toluene as weanlings or as young adults. *Neurobehav Toxicol Teratol.* 6(2): 111-9.
- Pryor 1984b** Pryor, G.T., et al. (1984) Factors affecting toluene-induced ototoxicity in rats. *Neurobehav Toxicol Teratol.* 6(3): 223-38.
- Pryor 1985** Pryor, G.T., et al. (1985) Interactions between toluene and alcohol. *Pharmacol Biochem Behav.* 23(3): 401-10.
- Pryor 1991a** Pryor, G., et al. (1991) The hearing loss associated with exposure to toluene is not caused by a metabolite. *Brain Res Bull.* 27(1): 109-13.
- Pryor 1991b** Pryor, G.T. (1991) A toluene-induced motor syndrome in rats resembling that seen in some human solvent abusers. *Neurotoxicol Teratol.* 13(4): 387-400.
- 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 1983b** Rebert, C.S., et al. (1983) Toluene-induced hearing loss in rats evidenced by the brainstem auditory-evoked response. *Neurobehav Toxicol Teratol.* 5(1): 59-62.
- Rebert 1989** Rebert, C.S., et al. (1989) Multimodal effects of acute exposure to toluene evidenced by sensory-evoked potentials from Fischer-344 rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 32(3): 757-68.
- Ryback 1992** Ryback, L. P. (1992). Hearing: The effects of chemicals. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 106: 677-686.
- Schaper 2003** Schaper, M., et al. (2003) Occupational toluene exposure and auditory function: results from a follow-up study. *Ann Occup Hyg.* 47(6): 493-502.
- Schaper 2008** Schaper, M., A. Seeber, et al. (2008). "The effects of toluene plus noise on hearing thresholds: an evaluation based on repeated measurements in the German printing industry." *Int J Occup Med Environ Health* 21(3): 191-200.
- Sullivan 1988** Sullivan, M.J., et al. (1988) Ototoxicity of toluene in rats. *Neurotoxicol Teratol.* 10: 525-530.
- Vrca 1996** Vrca, A., et al. (1996) Brainstem auditory evoked potentials in individuals exposed to long-term low concentrations of toluene. *Am J Ind Med.* 30(1): 62-6.
- Vrca 1997** Vrca, A., et al. (1997) Brain stem evoked potentials and visual evoked potentials in relation to the length of occupational exposure to low levels of toluene. *Acta Med Croatica.* 51(4-5): 215-9.
- Waniusiow 2008** Waniusiow, D., et al. (2008). Toluene-induced hearing loss in acivicin-treated rats. *Neurotoxicol Teratol.* 30(3), 154-160.
- Witter 1980** Witter, H. L., R. C. Deka, et al. (1980). Effects of prestimulatory carbogen inhalation on noise-induced temporary threshold shifts in humans and chinchilla. *Am J Otol* 1(4): 227-32.