

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

## Xylène (isomères o,m,p)

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

### Introduction

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

### Méthodes

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

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

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

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

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

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

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

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

<sup>3</sup> École d'orthophonie et d'audiologie, Université de Montréal

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

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

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

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

**Conclusion sur l'ototoxicité:**

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

**Conclusion sur l'interaction avec le bruit**

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

## Abréviations

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

**D-VEMP** : Dose inhalée, calculée pour une ventilation pulmonaire de 10 m<sup>3</sup>/d et un poids corporel de 70 kg

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

**D-PLAFOND** : Dose inhalée, calculée pour une ventilation pulmonaire de 10 m<sup>3</sup>/d et un poids corporel de 70 kg

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

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

**CSU/DSU** : Concentration rapportée exprimée en mg/m<sup>3</sup> or dose rapportée exprimée en mg/kg/d

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

**MMA** : Méthode de mesurage dans l'air

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

**MMB** : Méthode de mesurage du bruit

**NB** : Niveaux de bruits

**SPL** : Niveau de pression sonore (Sound Pressure Level)

## Xylène (isomères o,m,p)

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

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

### Ototoxicité - ANALYSE DES ÉTUDES HUMAINES

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

### Ototoxicité - ANALYSE DES ÉTUDES ANIMALES

Sept études chez des rats de différentes souches ont été identifiées. Un effet ototoxique a été observé dans cinq des six études par inhalation (Pryor 1987; Crofton 1994; Gagnaire 2001; Gagnaire 2005; Maguin 2006) et dans une étude par voie orale (Gagnaire 2005) à l'aide de quatre tests différents. Dans trois de ces études réalisées dans le même laboratoire, l'effet ototoxique apparaissait dépendre de la durée de l'exposition. Le LOAEL de 800 ppm a été observé après une exposition de six semaines (Pryor 1987). Dans deux études, l'ototoxicité des trois isomères du xylène a été comparée chez le rat (Gagnaire 2001; Maguin 2006). Alors qu'aucun effet ototoxique n'a été associé à une exposition subchronique à l'ortho-xylène ou au méta-xylène pouvant atteindre 1800 ppm, l'exposition au para-xylène à 900 ppm dans une étude et à 1800 dans l'autre a induit un effet ototoxique.

### Interaction avec le bruit - ANALYSE DES ÉTUDES HUMAINES

Aucune étude n'a été identifiée.

### Interaction avec le bruit - ANALYSE DES ÉTUDES ANIMALES

Aucune étude n'a été identifiée.

### Discussion

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

**Xylène (isomères o,m,p)**

Xylène (isomères o, m, p)

• VEMP : 100 ppm | 434 mg/m<sup>3</sup>

D-VEMP : 62 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 : 1800 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 12

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques : Exposition d'un mélange de xylène sans détail sur sa composition

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

• Effets rapportés

## Précisions sur le test

• Remarques

**Audiométrie par modification de réflexe**

à 0.5 - 40 kHz

• Perte auditive dans les 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 en une fréquence moyenne à 1800 ppm chez le rat

**Notre conclusion**

Effet ototoxique à 1800 ppm chez le rat

**Xylène (isomères o,m,p)****Xylène (isomères o, m, p)**• VEMP : 100 ppm | 434 mg/m<sup>3</sup>

D-VEMP : 62 mg/kg/d

**Population**

Espèce : Rat Sprague Dawley

# : 16

Sexe : Males

Âge : 13 semaines

**Exposition**

Voie : Inhalation

Durée : 6 h/d; 6 d/sem.; 13 sem.

C/D rapportée : 450, 900 et 1800 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 4.5 - 18

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques : Exposition au ortho-, méta- ou para-xylène administrés individuellement

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

• Effets rapportés

## Précisions sur le test

• Remarques

**Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral**

- orto-xylène : aucun effet.
- méta-xylène : aucun effet.
- para-xylène : 450 et 900 ppm : aucun effet.
- 1800 ppm : perte auditive de 35 - 42 dB à 2 -16 kHz. Aucun rétablissement n'a été observé 8 semaines après la fin de l'exposition

Clicks à 2, 4, 8 et 16 kHz

- Tests effectués avant l'exposition et à la fin de la 13ième semaine de l'exposition et 8 semaines après la fin de l'exposition

**Microscopie optique et électronique**

- orto-xylène : aucun effet.
- meta-xylène : aucun effet.
- para-xylène : 450 ppm: aucun effet.
- 900 ppm : perte des cellules ciliées externes dans la troisième rangée.
- 1800 ppm : perte des cellules ciliées externes dans les trois rangées

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

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

NOAEL de 450 ppm pour l'effet ototoxique du para-xylène chez le rat. Orto- et meta-xylène ne sont pas ototoxiques jusqu'à 1800 ppm chez le rat

**Notre conclusion**

NOAEL et LOAEL de 450 et 900 ppm respectivement pour l'effet ototoxique du para-xylène chez le rat. Orto- et meta-xylène ne sont pas ototoxiques jusqu'à 1800 ppm chez le rat

**p-Xylène****Xylène (isomères o, m, p)**• VEMP : 100 ppm | 434 mg/m<sup>3</sup>

D-VEMP : 62 mg/kg/d

**Population**

Espèce : Rat Long Evans

# : 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 : 2698 mg/kg/d

Ratio : 44

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques :

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

• Effets rapportés

## Précisions sur le test

• Remarques

**Microscopie optique et électronique**

- Pertes respectives de 90, 50 et 25 % dans la troisième, seconde et première rangée des cellules ciliées externes

## Cochléogramme

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

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

Effet ototoxique du p-xylène chez le rat

**Notre conclusion**

Effet ototoxique du p-xylène après l'exposition par voie orale chez le rat

**Xylène (isomères o,m,p)****Xylène (isomères o, m, p)**• VEMP : 100 ppm | 434 mg/m<sup>3</sup>

D-VEMP : 62 mg/kg/d

**Population**

Espèce : Rat Long Evans

# : C = 8; E1 = 8; E2 = 8; E3 = 8

Sexe : Males

Âge : 9 semaines

**Exposition**

Voie : Inhalation

Durée : 6 h/d; 5 d/sem.; 3 sem.

C/D rapportée : 1800 ppm (voir remarques)

CSU/DSU :

Ratio : 18

MMA :

BM : Para-xylène : Acide méthylhippurique : 33.16 g/g créatinine ; Acide méthylbenzylmercapturique : 0.04 g/g créatinine ;

Ortho-xylène : Acide méthylhippurique : 7.80 g/g créatinine ; Acide méthylbenzylmercapturique : 6.22 g/g créatinine ;

Meta-xylène : Acide méthylhippurique : 20.43 g/g créatinine ; Acide méthylbenzylmercapturique : 0.025 g/g créatinine

MMB :

NB :

Remarques : Exposition au ortho-, meta- ou para-xylène administrés individuellement

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

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

**Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral**

• Ortho-xylène : Pas d'effets

Meta-xylène : Pas d'effets

Para-xylène : Augmentation permanente et significative de 39 dB des seuils auditifs dans le groupe exposé au p-xylène.

- Les plus grandes augmentations de seuil auditif se situaient dans la gamme de fréquences allant de 8 à 20 kHz, ce qui correspond aux fréquences moyennes chez le rat

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

• Test effectué avant l'exposition au xylène et 4 semaines après la fin de l'exposition

**Microscopie optique**

• Ortho-xylène : Pas d'effets

Meta-xylène : Pas d'effets

Para-xylène : Pertes sévères au niveau des trois rangées de CCE. La troisième rangée était plus endommagée que la seconde, laquelle était plus endommagée que la première rangée

• Les cochlées ont été disséquées 4 semaines après la dernière exposition

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

Le para-xylène peut être considéré comme un solvant cochléotoxique. Les ortho- et meta-xylène ne sont pas ototoxiques

**Notre conclusion**

Le para-xylène peut être considéré comme un solvant cochléotoxique chez les rats exposés à 1800 ppm. Les ortho- et meta-xylène ne peuvent pas être considérés comme des solvants cochléotoxiques chez les rats exposés à 1800 ppm



**Xylène (isomères o,m,p)****Xylène (isomères o, m, p)**• VEMP : 100 ppm | 434 mg/m<sup>3</sup>

D-VEMP : 62 mg/kg/d

**Population**

Espèce : Rat Fisher 344

# : 12

Sexe : Males

Âge : 23 d

**Exposition**

Voie : Inhalation

Durée : 14 h/d; 6 sem.

C/D rapportée : 800, 1000 et 1200 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 8 - 12

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques : Mélange de 10% de ortho-, 80% de meta- et 10% de para- xylène utilisé

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

• Effets rapportés

## Précisions sur le test

• Remarques

**Audiométrie tonale**

- Augmentation des seuils auditifs aux fréquences 12 et 20 kHz après l'exposition à 800 ppm, aux fréquences 8 kHz et plus après 1000 ppm et à toutes les fréquences après 1200 ppm

à 2, 4, 8, 12, 16 et 20 kHz

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

**Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral**

- - 16 kHz : seuil auditif élevé chez tous les rats exposés
- 8 kHz : seuil élevé chez les rats exposés à 1000 ou 1200 ppm
- 4 kHz : seuil élevé seulement chez les rats exposés à 1200 ppm

Colliculus inférieur

Bouffées tonales à 4, 8 et 16 kHz

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

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

LOAEL de 800 ppm pour l'effet ototoxique chez le rat

**Notre conclusion**

LOAEL de 800 ppm pour l'effet ototoxique chez le rat

**Xylène (isomères o,m,p)**

Xylène (isomères o, m, p)

• VEMP : 100 ppm | 434 mg/m<sup>3</sup>

D-VEMP : 62 mg/kg/d

**Population**

Espèce : Rat Fisher 344

# : 12

Sexe : Males

Âge : 23 d

**Exposition**

Voie : Inhalation

Durée : 8 h/d; 1 ou 3 d

C/D rapportée : 1450 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 15

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques : Mélange de 10% de ortho-, 80% de meta- et 10% de para- xylène utilisé

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

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

**Audiométrie tonale**

à 2, 4, 8, 12, 16 et 20 kHz

- Perte auditive dans les fréquences plus élevées de 12 à 20 kHz chez les rats exposés pendant 1 ou 3 jours

- Test effectué 35 jours après la fin de l'exposition

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

Effet ototoxique à 1450 ppm chez le rat après une exposition de courte durée

**Notre conclusion**

Effet ototoxique à 1450 ppm chez le rat après une exposition de courte durée

**Xylène (isomères o,m,p)**

Xylène (isomères o, m, p)

• VEMP : 100 ppm | 434 mg/m<sup>3</sup>

D-VEMP : 62 mg/kg/d

**Population**

Espèce : Rat Fisher 344

# : 12

Sexe : Males

Âge : 23 d

**Exposition**

Voie : Inhalation

Durée : 4 h

C/D rapportée : 1700 ppm

CSU/DSU :

Ratio : 17

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques : Mélange de 10% de ortho-, 80% de meta- et 10% de para- xylène utilisé

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

• Effets rapportés

Précisions sur le test

• Remarques

**Audiométrie tonale**

à 2, 4, 8, 12, 16 et 20 kHz

• Aucun effet

• Test effectué 35 jours après la fin de l'exposition

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

Aucun effet ototoxique après une exposition de 1700 ppm pendant 4 heures chez le rat

**Notre conclusion**

Aucun effet ototoxique après une exposition de 1700 ppm pendant 4 heures chez le rat

**m-Xylène****Xylène (isomères o, m, p)**• VEMP : 100 ppm | 434 mg/m<sup>3</sup>

D-VEMP : 62 mg/kg/d

**Population**

Espèce : Volontaire

# : 9

Sexe : Males

Âge : 21 ans

**Exposition**

Voie : Inhalation

Durée : 3 h (matin) + 40 min pause + 40 min (après-midi)

C/D rapportée : 200 ppm ou 135 - 400 ppm (pic à 400 ppm pendant 20 minutes au début de chaque session)

CSU/DSU :

Ratio : 2 - 4

MMA :

BM :

MMB :

NB :

Remarques : Sujets sédentaires ou effectuant des exercices à 100 W pendant 10 minutes au début de chaque session

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

• Effets rapportés

## Précisions sur le test

• Remarques

**Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral**

• Aucun effet

Clicks de 100 dB

• Test effectué avant et immédiatement après la fin de l'exposition du matin et de l'après-midi

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

Aucun effet ototoxique à 200 ppm chez l'humain après une courte exposition au m-xylène

**Notre conclusion**

Aucun effet ototoxique à 200 ppm chez l'humain après une courte exposition au m-xylène

## BIBLIOGRAPHIE

- 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.
- Gagnaire 2001** Gagnaire, F., et al. (2001) Ototoxicity in rats exposed to ortho-, meta- and para-xylene vapours for 13 weeks. *Pharmacol Toxicol.* 89(1): 6-14.
- Gagnaire 2005** Gagnaire, F., et al. (2005) Relative ototoxicity of 21 aromatic solvents. *Arch Toxicol.* 79(6): 346-54.
- Maguin 2006** Maguin, K., et al. (2006). Ototoxicity of the three xylene isomers in the rat. *Neurotoxicol Teratol*, 28(6), 648-656.
- Pryor 1987** Pryor, G.T., et al. (1987) Hearing loss in rats caused by inhalation of mixed xylenes and styrene. *J Appl Toxicol.* 7(1): 55-61.
- Seppalainen 1989** Seppalainen, A.M., et al. (1989) Changes induced by short-term xylene exposure in human evoked potentials. *Int Arch Occup Environ Health.* 61(7): 443-9.