



IRSST

Institut de recherche en
santé et en sécurité
du travail

Profil-recherche 7

Étude sur le potentiel hépatotoxique du styrène et sur la détection précoce d'une atteinte hépatique par le styrène; influence de divers adjuvants utilisés dans la fabrication des matières plastiques

Responsables :

- Jules Brodeur, directeur, Département de médecine du travail et d'hygiène du milieu, Université de Montréal
- Saroj K. Chakrabarti, chercheur agrégé, Département de médecine du travail et d'hygiène du milieu, Université de Montréal

Origine et contexte

Le styrène est un produit largement utilisé dans la fabrication de matières plastiques, de résine, de caoutchouc synthétique et de matériaux isolants. Les chercheurs ont démontré, lors de travaux préliminaires chez le rat, que le styrène et son métabolite, le styrène oxyde, possèdent des propriétés toxiques d'importance modérée au niveau du foie. De plus, ils ont constaté que l'exposition simultanée du rat à diverses substances peut également modifier la toxicité du styrène.

La présente recherche avait pour objectif d'étudier l'influence de divers adjuvants (utilisés dans la fabrication des matières plastiques) sur la toxicité hépatique du styrène et également, d'identifier un indicateur précoce de l'hépatotoxicité de ce produit.

Méthode de travail

Les chercheurs ont procédé à l'analyse par GLC (chromatographie gazeuse en phase liquide) de trois métabolites urinaires du styrène (acides mandélique, phénylglyoxylique et hippurique) et cette méthode s'est avérée adéquate dans tous les cas. Quant à l'analyse des métabolites conjugués avec le glutathion (acides mercapturique et prémercapturique, dérivés de type cystéine), elle a été faite par la méthode non spécifique de dosage des thioéthers proposée par Van Doorn et ses collaborateurs.

L'étude a également tenté de mettre au point une méthode d'analyse rapide et spécifique des acides mercapturiques du styrène. Cela devrait éventuellement permettre de déterminer de façon directe les métabolites du styrène conjugués avec le glutathion, ce qui est beaucoup plus spécifique que l'approche analytique des thioéthers (Van Doorn et coll.). Mentionnons toutefois que la poursuite des études visant au développement de cette approche analytique ainsi que la recherche des applications éventuelles de cette méthode à l'étude du métabolisme et de la toxicité du styrène constituent un projet de recherche en soi et que ce dernier sera éventuellement poursuivi.

Par ailleurs, une partie importante des travaux a consisté à déterminer s'il existait une corrélation entre la quantité et la qualité des métabolites du styrène, d'une part, et la toxicité de ce produit, d'autre part.

Pour ce faire, l'approche expérimentale utilisée a été celle de la relation dose-effet, c'est-à-dire celle où l'on fait varier la dose du styrène (d'une dose non toxique à une dose franchement toxique) et où l'on mesure en parallèle les paramètres de toxicité et les métabolites urinaires. Dans le but de valider une telle approche, les chercheurs ont fait une étude complète avec un agent de la famille des solvants aromatiques apparenté au styrène et dont le potentiel hépatotoxique est marqué: il s'agit du bromobenzène qui, depuis une dizaine d'années, est utilisé comme modèle d'hépatotoxicité. Le bromobenzène — tout comme le styrène — subit, entre autres réactions de détoxification, une conjugaison avec le glutathion.

D'autre part, l'influence des adjuvants sur la toxicité hépatique du styrène a été étudiée. On a procédé à l'analyse des cinq interactions suivantes:

1. Interaction styrène-acétone;
2. Interaction styrène-acrylonitrile;
3. Interaction styrène-méthyle de méthacrylate;
4. Interaction styrène-trichloroéthylène;
5. Interaction styrène-n-butanol.

•Collaborateurs:

Jacques Normandeau, associé de recherche
Bertin Trottier, associé de recherche

Afin de mieux comprendre le mécanisme par lequel les adjuvants entrent en interaction avec le styrène, le

chercheur a utilisé les agents modèles suivants:

1. Des agents inducteurs des cytochromes microsomaux (qui stimulent le métabolisme du styrène);
2. Des agents inhibiteurs des cytochromes (qui bloquent le métabolisme du styrène);
3. Un agent qui se conjugue avec le glutathion et qui en réduit la disponibilité: le diéthylmaléate.

Résultats

Les chercheurs ont mis en évidence le fait que le styrène possède un certain potentiel hépatotoxique chez le rat; ce potentiel est toutefois peu élevé si on le compare avec celui d'autres hépatotoxines d'importance industrielle. Ils arrivent à la conclusion que la capacité métabolique du foie à détoxifier le styrène est élevée lorsqu'un organisme est exposé au styrène seul. Ainsi l'examen des métabolites du styrène ne peut servir qu'à mesurer le degré d'exposition à cet agent et ne pourrait donc pas constituer un indicateur de risque hépatotoxique, contrairement à ce que l'on observe avec le bromobenzène.

Par contre, les trois adjuvants combinés alternativement avec le styrène en ont augmenté la toxicité et ont modifié de façon importante le profil d'excrétion urinaire des métabolites du styrène.

Dans ces conditions, l'examen conduit à une sous-estimation du degré réel d'exposition, ce qui diminue la valeur du monitoring biologique pratiqué en ce moment pour mesurer l'exposition à cette substance.

Les études ont permis d'observer que l'administration du styrène entraînait de façon systématique une élévation de la créatinine sérique et une diminution de la créatinine urinaire; cette observation suggère, entre autres, une atteinte rénale qui, d'après les connaissances des chercheurs, n'a jamais été rapportée dans la littérature.

Perspectives ou prolongements

Compte tenu des données relatives à l'interaction du styrène avec les trois adjuvants utilisés, il serait important, selon les chercheurs, d'étudier différentes combinaisons avec d'autres adjuvants de la chimie du styrène. Il faudrait également développer un modèle rapide de prédiction des interactions qui ne serait pas basé sur des études menées sur des animaux (*in vivo*) mais plutôt sur des préparations tissulaires ou cellulaires (*in vitro*).

D'autre part, des études d'inhalation chronique permettraient d'établir une réponse des mécanismes de détoxification lors d'expositions répétées. Il serait également intéressant, toujours selon les chercheurs, d'étudier le potentiel toxique rénal du styrène.