

LE STYRENE ou vinylbenzène ou phényléthylène

Dr Nathalie DELAUNAY (Médecin du Travail) -
AIMT du Bas-Rhin

SOMMAIRE

Introduction

A – LA PRODUCTION ET L'UTILISATION DU STYRENE

B – LES PROPRIETES DU STYRENE

- 1) Les propriétés physiques
- 2) Les propriétés chimiques

C – LE METABOLISME DU STYRENE

- 1) Les voies d'absorption
- 2) La distribution et le stockage
- 3) Le métabolisme
- 4) L'élimination du styrène

D – LA TOXICITE DU STYRENE

- 1) Les expérimentations animales
- 2) La toxicologie humaine
- 3) La mutagenèse
- 4) La cancérogenèse
- 5) Embryotoxicité – tératogénicité

E – EVALUATION DES NIVEAUX D'EXPOSITION

- 1) La métrologie atmosphérique
- 2) La surveillance biologique

F - BIBLIOGRAPHIE

Le styrène est un solvant organique synthétique produit en grande quantité dans le monde. Les expositions les plus importantes sont celles des salariés travaillant dans l'industrie chimique et dans l'industrie des matières plastiques renforcées.

La population générale est aussi exposée à de petites quantités de styrène dans l'air (0,09 - 2,35 µg/m³), dans l'eau potable (0,050 - 0,250 µg/l) et dans la nourriture (1µg/l dans la nourriture liquide et 0,005 µg/l dans la nourriture solide) ce qui est expliqué par la contamination de l'environnement et par l'utilisation de matériels plastiques en contact avec la nourriture (45).

La fumée de cigarette contient 10 µg de styrène par cigarette (45).

A) LA PRODUCTION ET L'UTILISATION DU STYRENE

A la fin des années 80, la production annuelle de styrène pour la France était de 600 000 tonnes, et il a été estimé que 270 000 salariés de l'industrie des matières plastiques, chimiques, du caoutchouc et du styrène-butadiène étaient exposés au styrène (13, 7). En 1992, la production annuelle de styrène dans le monde était de 14,3 millions de tonnes (European Chemical Industry Council, 1992).

1) La production de styrène

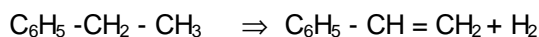
Différents procédés ont été utilisés pour la fabrication du styrène:

- la déshydrogénation de l'éthylbenzène;
- la conversion oxydante de l'éthylbenzène en alpha phényléthanol et déshydratation de l'alcool;
- la chloration de la chaîne latérale de l'éthylbenzène suivie de l'élimination de l'acide chlorhydrique (coût +++);
- la chloration de la chaîne latérale de l'éthylbenzène et hydrolyse en alcool correspondant suivie d'une déshydratation (coût +++);
- la pyrolyse du pétrole et récupération par les procédés classiques de l'industrie pétrochimique (procédé Toray's STEX);
- l'oxydation de l'éthylbenzène en hydroperoxyde d'éthylbenzène réagissant avec le propylène pour donner l'alpha phényléthanol et l'oxyde de propylène. L'alcool est ensuite déshydraté en styrène (procédé HALCON).

Le procédé le plus utilisé en France est la déshydrogénation de l'éthylbenzène.

1.1) Etude du procédé de déshydrogénation de l'éthylbenzène

La déshydrogénation de l'éthylbenzène est une réaction endothermique:



La réaction s'effectue à 600 °C en présence de catalyseurs (oxyde de fer ou aluminium à durée de vie élevée).

On distingue deux types de procédé selon le mode de fonctionnement des réacteurs :

* le procédé adiabatique: le mélange vapeur éthylbenzène est surchauffé à 650°C avant introduction dans le réacteur et contact avec le catalyseur, provoquant ainsi le craquage thermique des hydrocarbures.

* le procédé isotherme: la chaleur est produite dans un four tubulaire annexe et maintient au sein des réacteurs une température de l'ordre de 580 °C.

2) Les utilisations du styrène

La fabrication de différents polymères consomme la presque totalité du styrène produit.

Le polystyrène consomme plus de 70 % du styrène;

Quant aux copolymères, ils sont fabriqués, soit par émulsion soit par greffage de masse; on peut citer notamment :

- les copolymères styrène-butadiène (SBR) consommant 8 % du styrène;
- les copolymères styrène-acrylonitrile (SAN) polymérisés en émulsion,
- les terpolymères acrylonitrile-butadiène-styrène (ABS) obtenus par greffage en émulsion d'acrylonitrile et de styrène sur du polybutadiène,
- les terpolymères métacrylate de méthyle-butadiène-styrène (MBS) obtenus par greffage en masse d'un mélange métacrylate - styrène sur un élastomère butadiène-styrène, consommant 11 % du styrène.

Il y a des risques liés à la mise en oeuvre de ces polymères (injection, extrusion, thermoformage) par des températures comprises entre 150 et 300°C qui peut s'accompagner d'émissions de monomère et de multiples composés (hydrocarbures, aldéhydes...) par dégradation thermique.

2.1) Le polystyrène

Le polystyrène est amorphe, dur, sans odeur et très transparent sous sa forme commerciale habituelle à température ambiante. Au - dessus de 100 °C, il se transforme en un liquide visqueux facilement utilisable sans dégradation par les techniques d'extrusion ou moulage-injection. Grâce à sa pureté , il a une place prépondérante dans l'emballage alimentaire et la restauration rapide.

Le polystyrène a d'excellentes propriétés thermiques et électriques qui le rendent très utile comme matériau d'isolation : sous sa forme expansée, il connaît des applications sans cesse améliorées dans le bâtiment, la construction de caravanes, les installations frigorifiques.

2.2) Les copolymères acryliques et acrylonitriles

L'acrylonitrile et le méthacrylate de méthyle ont été copolymérisés avec le styrène pour donner des polymères de grande importance commerciale. Les copolymères avec l'acrylonitrile (environ 24 % en poids d'acrylonitrile) sont transparents et plus résistants que le polystyrène à l'action des solvants et des chocs. La copolymérisation avec le méthacrylate de méthyle (environ 60 %) accroît la stabilité à la lumière du polystyrène.

2.3) Les copolymères styrène-butadiène

Ils sont utilisés largement dans la fabrication des pneumatiques et de produits annexes à base de caoutchouc : durites, joints, courroies. Les latex de styrène - butadiène ont aussi de nombreuses applications dans les peintures, les colles et additifs pour enduits, les supports de moquette ou le traitement de certains papiers (24).

3) Les expositions au styrène

Lors de la fabrication du polystyrène et des copolymères les risques d'exposition sont très réduits par l'automatisation des procédés qui sont souvent des opérations continues; ainsi, les concentrations atmosphériques dépassent rarement 100 ppm sauf lors du nettoyage des réacteurs. De même la mise en oeuvre des polymères (injection, moulage, extrusion, thermoformage, découpe au fil chaud), à des températures comprises entre 150 et 300 °C, ne s'accompagne que de faibles émissions de monomères et de composés volatils légers (hydrocarbures benzéniques saturés, aldéhydes...). Seule la mise en oeuvre des résines polyester insaturées conduit à la libération de quantités importantes de styrène monomère.

3.1) Les techniques de mise en oeuvre

Les techniques de mise en oeuvre fréquemment manuelles, comportent plusieurs opérations qui nécessitent un personnel nombreux :

- *le gelcoatage* : il s'agit de l'application par pulvérisation d'une résine polyester sur le moule, destinée à servir de couche de finition.

- *l'application de résine et fibre de verre* : elle se fait par projection ou au rouleau, la fibre de verre étant appliquée sous forme de mat de verre ou projetée simultanément avec la résine.

- *l'ébullage* : il consiste à chasser l'air emprisonné dans la résine par les fibres; cette opération s'effectue manuellement au rouleau.

- *le séchage*.

3.2) L'émission de styrène

L'émission de styrène dépend de nombreux paramètres :

- la teneur initiale de la résine en styrène varie de 30 à 50 % en poids. Pour certaines applications, des résines à faible émission de styrène ont été mises au point; elles doivent être préférées aux résines standard chaque fois que cela est possible;

- la nature de la résine dont la réactivité varie avec son taux d'insaturation. Le dégagement de chaleur qui entraîne l'émission de styrène est en relation directe avec cette réactivité; ainsi une résine phtalique classique libère environ 0,125 kg/m²/h de styrène monomère pour un stratifié standard;

- la nature du catalyseur et des accélérateurs qui entraînent un durcissement plus ou moins rapide;

- la masse de résine mise en oeuvre : il est évident qu'à surface égale la quantité totale de styrène dégagée est fonction de l'épaisseur de résine déposée;

- les conditions ambiantes de température et d'hygrométrie influent beaucoup sur l'émission de styrène.

B) LES PROPRIETES DU STYRENE

1) Les propriétés physiques

Le styrène est un liquide incolore et visqueux dont l'odeur détectable à 0,3 ppm, est douce et plaisante à très faible concentration mais devient désagréable lorsque la concentration augmente. Ce produit est peu soluble dans l'eau mais miscible avec de nombreux solvants organiques.

Son numéro CAS est le 100-42-5;

Sa formule est $C_6H_5-CH=CH_2$;

Sa masse molaire est de 104,14;

Son point d'ébullition est de 145 °C (à pression atmosphérique);

Son point de fusion est de - 30,6°C;

Sa température d'auto - inflammation est de 490 °C.

Sa densité est de 0,9060;

Sa densité de vapeur est de :

- 312 Pa à 10 °C
- 600 Pa à 20 °C
- 1095 Pa à 30 °C
- 1906 Pa à 40 °C;

Son indice d'évaporation est de 0,49;

Ses points d'éclair sont de 31 °C en coupelle fermée et 37°C en coupelle ouverte;

Ses limites d'explosivité ont une limite inférieure de 1,1 et une limite supérieure de 6,1 (23).

Sa chaleur de polymérisation est 17,8 Kcal/mole;

Son seuil olfactif est de 0,05 ppm (RFA), 0,05 ppm à 0,015 ppm selon les auteurs (USA) (23).

2) Les propriétés chimiques

Le styrène est un composé à pouvoir réactif élevé qui se polymérise et s'oxyde facilement.

La réaction de polymérisation et de copolymérisation du styrène se produit par l'activation du groupement vinyle par le noyau benzénique. Elle est accélérée par action directe de la lumière, de la chaleur (supérieur à 66°C surtout) ou d'agents chimiques divers (peroxydes, sels métalliques, acides forts). Elle est fort exothermique et peut - être la cause d'une élévation dangereuse de pression dans les récipients fermés. L'oxydation du styrène conduit à la formation d'aldéhydes et de peroxydes qui peuvent alors agir comme catalyseurs de la polymérisation. Tous les produits à pouvoir oxydant réagissent de façon brutale voire explosive avec le styrène.



Pour pallier cette tendance à la polymérisation, le styrène est stabilisé par addition d'un inhibiteur, le plus souvent le 4-ter-butylcatéchol : 10 à 15 ppm. Mais cet inhibiteur est inefficace si il y a une absence d'O₂ et si la température est supérieure à 25 °C.

La pureté du styrène apte à la polymérisation est de 99,6 %. Les principales impuretés sont les aldéhydes : 10 ppm, les peroxydes : 5 ppm, chlorures : 10 ppm, les sulfures : 10 ppm, le paratertiobutylcatéchol : 10 à 15 ppm, l'eau, l'éthylbenzène, et le phénylacétylène.

Le liquide et les vapeurs de styrène sont inflammables et il est recommandé d'éviter toute étincelle.

Le styrène peut être stocké dans des récipients de fer galvanisé, acier ou aluminium. Le verre peut être aussi utilisé pour de petites quantités.

C) LE METABOLISME DU STYRENE

1) Les voies d'absorption

Les intoxications par voie orale ne pouvant être qu'accidentelles, le styrène est absorbé en milieu industriel par voie cutanée pour sa forme liquide, et il pénètre surtout dans l'organisme par inhalation, car il se trouve fréquemment sous forme de vapeurs (31).

1.1) La pénétration cutanée

Elle se trouve favorisée par le dégraissage des couches superficielles de l'épiderme. (La pénétration cutanée du styrène sous forme de vapeur est négligeable) (25).

Elle a été calculée par Dutkiewicz et Tyras (1970) chez l'homme. Lors de l'application de styrène non dilué sur la peau de l'avant bras, la vitesse d'absorption était de 12 mg/cm²/h (avec une moyenne de 9 - 12). Dans une solution aqueuse l'absorption totale est fonction de la concentration de styrène. Pour une solution aqueuse contenant 70 à 250 mg/l de styrène, le taux d'absorption est compris entre 0,04 et 0,18 mg/cm²/h.

Par contre, Berode et al. (1985), ont estimé que le taux d'absorption du styrène liquide est de 1 µg/cm²/min. Lorsqu'il est en contact avec une main (500cm²) pendant 30 minutes l'absorption est alors de 15 mg de styrène (25).

1.2) L'absorption pulmonaire

L'absorption pulmonaire varie de 42 à 90 % (Bardodej et al. 1970; Fernandez et Caperos 1977; Pezzano et al. 1985). Le solvant étant bien soluble dans le sang il est très vite absorbé, et ce d'autant plus que la muqueuse respiratoire ou nasale est fragilisée (25).

2) La distribution et le stockage

85 % du styrène inhalé est métabolisé surtout par le foie mais aussi par les tissus musculaires, le poumon et les reins. Une certaine quantité se fixe aussi sur les tissus gras et est susceptible d'être mobilisée à partir de ces zones de stockage (18,19,59).

3) Le métabolisme du styrène

Le styrène est essentiellement transformé par le foie.

Il est d'abord oxydé en époxy -7,8 styrène (métabolite intermédiaire réactif) par les monooxygénases microsomiales à cytochrome P 450 hépatique. Ensuite, par la voie principale, il est hydraté en phényéthylène glycol en présence d'un système générateur de NADPH et d'époxyde hydratase (48). Puis, le phényéthylène glycol est oxydé en acide mandélique (pour 85 % de la dose absorbée) et en acide phénylglyoxylique (pour 10 % de la dose absorbée), ceux sont les deux métabolites urinaires principaux chez l'homme (25).

Par une autre voie, l'époxy-7,8 styrène peut être conjugué au glutathion sous l'action de la glutathion - S - transférase pour former l'acide phénylhydroxymercapturique.

Le phényéthylène glycol, peut aussi par une voie secondaire se conjuguer à l'acide glucuronique pour former un glucuronide solide excrété dans l'urine (15).

La demi-vie du styrène sanguin est de 4 heures.

Le métabolisme du styrène peut être induit par le phénobarbital et le styrène lui même. Il est inhibé par l'ingestion d'alcool et l'exposition au toluène.

4) L'élimination du styrène

Une faible partie du toxique est rejetée sans transformation dans l'air expiré (2 à 2,5 %) et les urines (< 2 %).

Le styrène est excrété principalement par le rein sous forme de deux métabolites : **l'acide mandélique** (55 à 85 %) et **l'acide phénylglyoxylique** (10 à 40 %). Quant à **l'acide hippurique**, il est éliminé pour 7 % dans les urines seulement si la concentration en styrène atmosphérique est supérieure à 60 ppm (15), on peut trouver aussi du 4 vinyl - phénol urinaire pour moins de 1 %.

Les demi-vies de ces métabolites sont de l'ordre de quelques heures.

L'acide mandélique a une élimination biphasique : demi-vies de 4 heures et de 18 heures. Pour l'acide phénylglyoxylique la demi-vie d'élimination est plus longue.

L'élimination est quasi totale en quatre jours. Une accumulation minimale est possible tout au long de la semaine. Pezzano et al. (1988) ont montré l'importance de la charge de travail sur la cinétique d'élimination du styrène, ils ont observé que la concentration urinaire après 4 heures d'exposition pendant un exercice physique entraînant une ventilation de 30 litres par minute était trois fois supérieure aux valeurs de repos (31).

Une étude récente (1993) mérite d'être mentionnée. Ces auteurs ont étudié la cinétique d'élimination du styrène chez deux volontaires humains, un homme (41 ans, 81 Kg, 181 cm) et une femme (43 ans, 68 Kg, 167 cm) effectuant chacun une charge de travail de 50 Watts, et exposés à des concentrations croissantes de vapeurs de styrène : 26, 77, 201 et 386 ppm dans une pièce de 18 m³ avec un renouvellement d'air de 10 volumes par heure. Pour évaluer la dose de styrène absorbé, le styrène sanguin artériel a été prélevé avant et après l'exposition au styrène et analysé par chromatographie en phase liquide. En ce qui concerne, les métabolites urinaires seul l'acide mandélique a été dosé entre 0 et 5 heures d'exposition et 24 heures après la première exposition, il a été ensuite analysé par chromatographie en phase gazeuse.

Ils n'ont pas constaté de relation linéaire entre le niveau d'exposition au styrène et les concentrations de styrène dans le sang artériel. L'excrétion d'acide mandélique au bout de 24 heures était proportionnelle aux concentrations de styrène atmosphérique ce qui correspond à

la cinétique d'élimination de l'acide mandélique. La vitesse maximale de métabolisation du styrène serait de 2,9 mmol/h et son métabolisme serait saturé à des concentrations atmosphériques de 100 - 200 ppm, et varierait selon la charge de travail (33).

D) LA TOXICITE DU STYRENE

1) Les expérimentations animales

1.1) La toxicité aigue

Comparée aux autres solvants benzéniques la CL 50 (concentration létale) du styrène est proche de celle des xylènes et inférieure au toluène et au benzène.

	benzène < toluène < styrène < o. xylène			
CL 50 (ppm)	9536	6106	4618	4430

Qu'il soit administré par voie orale ou inhalé, le styrène est plus toxique chez la souris que chez le rat (66,67).

1.2) Les organes cibles

Les principaux organes cibles du styrène chez l'animal sont :

La peau

Le styrène a une action irritante et allergisante sur la peau.

Des applications renouvelées de styrène chaque jour pendant quatre semaines sont responsables d'une irritation modérée avec apparition de vésicules et de dépilation sur la peau du lapin (55). Selon la technique de Kligman et Magnusson (DU20-60), à la concentration de 1 %, le styrène entraîne chez le cobaye, une sensibilisation cutanée de type retardée chez 10 % des animaux (49).

La muqueuse oculaire

En ce qui concerne la toxicité oculaire, le styrène a été étudié soit par instillation soit sous forme de vapeur.

Carpenter, après instillation de styrène dans les yeux de lapin, classe le produit au degré 4 des caustiques chimiques (28). Les vapeurs de styrène à très fortes concentrations (de 1 300 à 10 000 ppm) irritent la conjonctive et provoquent des effets lacrymogènes chez le rat et chez le cobaye (55).

Les muqueuses ORL et respiratoire

Après exposition de rats et de cobayes à des concentrations atmosphériques croissantes de styrène allant de 1 300 à 10 000 ppm pendant une durée de 1 à 25 heures, Spencer et coll. ont observé une irritation nasale avec écoulement ainsi qu'un érythème prurigineux qui engendre des lésions de grattage. Au cours de cette expérimentation, l'étude histologique a révélé que les lésions majeures se situaient au niveau pulmonaire. Suivant les

concentrations utilisées et les temps d'exposition, on constate des réactions inflammatoires plus ou moins intenses (55).

Le système nerveux central

* Spencer et coll. rapportent que le premier effet systémique à se manifester lors d'une intoxication aiguë (outre l'action irritante du système respiratoire supérieur et inférieur) est la dépression du système nerveux central.

Des expériences menées chez le rat et le cobaye ont observé l'apparition de symptômes après exposition des animaux à différentes concentrations de styrène :

- à 1 300 ppm : asthénie se développant après 12 à 30 heures d'exposition;
- à 2 000 ppm : asthénie plus évidente, après 30 heures d'exposition;
- à 2 500 ppm : incoordination motrice avec perte d'équilibre, tremblements et finalement perte de conscience après 10 à 12 heures d'exposition.
- à 5 000 ppm : dès le début de l'exposition incoordination motrice, suivie de tremblements et de convulsions cloniques et perte de conscience après une heure d'exposition (55).

Le système hépatique

L'injection intrapéritonéale de styrène à des hamsters (3g/kg) entraîne une nécrose périportale du tissu hépatique. Il s'ensuit aussi un abaissement de la teneur en glutathion hépatique et une augmentation de l'alanine amino transférase sérique, alors que la concentration en gamma-glutamyl-transpeptidase restant inchangée (52bis).

1.3) La toxicité chronique

La toxicité oculaire

Spencer (1942) et Wolf (1956) ont exposé des animaux (rats, cobayes, lapins) à des concentrations de styrène variant de 650 à 2 000 ppm, 7 à 8 heures par jour, 5 jours par semaine pendant environ 6 mois. Le lapin supporte cette exposition sans troubles oculaires tandis que le rat et le cobaye montrent une irritation oculaire. Wolf souligne, qu'étudiés dans les mêmes conditions, les autres hydrocarbures aromatiques n'ont aucun effet (55,65).

La toxicité ORL et respiratoire

Selon Spencer et coll. (1942) tous les animaux survivants à une exposition répétée de vapeurs de styrène (rats, cobayes, lapins) à raison de :

- 650 ppm les cobayes exposés ne présentent aucun trouble respiratoire;
- 1 300 ppm les cobayes qui meurent après les premières expositions manifestent une irritation pulmonaire avec congestion, oedèmes, hémorragies et exsudation;
- 2 000 ppm les survivants présentent une irritation nasale pendant les périodes d'intoxication (55).

La toxicité sur le système nerveux

Certaines études ont étudié le comportement du rat exposé à des concentrations croissantes de styrène.

Pour Oltramare (1974), des rats exposée à 700 ppm de styrène 3 heures par jour pendant 27 jours ont un allongement du temps réflexe (49).

Pour Spencer (1942), les animaux (rats, cobayes) traités pendant 6 mois à 1300 et 2 000 ppm, montrent des signes d'incoordination motrice (55).

Une étude expérimentale (1989) menée sur les rats a essayé de montrer que l'inhalation à long terme (3 mois) du styrène (9 à 320 ppm) pourrait provoquer des altérations durables de l'astroglie 4 mois après la fin de l'exposition. Pour cela les auteurs ont mesuré les concentrations en ANF (protéines acides des fibrilles névrogiales) dans le cortex sensorimoteur et l'hippocampe. L'ANF serait la protéine structurale de l'astroglie dont on observe la formation après toute atteinte du système nerveux central. Ils ont conclu que l'exposition du styrène à des niveaux même modérés provoque des réactions à long terme de l'astroglie qui peuvent être interprétés comme un indice de l'atteinte du cerveau provoquée, par l'exposition aux solvants (51bis).

La toxicité sur le système hématopoïétique

* Dans les conditions énoncées, Spencer et Wolf (25) n'ont pas mis en évidence de troubles hématologiques chez l'animal.

La toxicité hépatique et rénale

* Les mêmes auteurs n'ont détecté ni lésions hépatiques ni lésions rénales après exposition de rats, cobayes ou lapins à des concentrations de styrène comprises entre 600 et 2000 ppm.

* Des rats exposés à des concentrations de 300 ppm de styrène, 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 11 semaines (60bis) présentent une augmentation notable des systèmes enzymatiques d'hydroxylation et de conjugaison hépatiques et rénaux.

2) La toxicologie humaine

2.1) La toxicité aiguë

Les principaux organes cibles du styrène chez l'homme sont :

Les muqueuses de l'appareil respiratoire supérieur et inférieur

Le styrène est un irritant puissant. Il agit en tant que tel sur toutes les muqueuses et surtout celles de l'appareil respiratoire supérieur et inférieur.

Pour certains auteurs, l'action irritante du styrène apparaîtrait dès 50 ppm (34,50) en revanche pour Stewart (57) aucune irritation n'apparaîtrait entre 52 et 116 ppm, ce ne serait qu'à partir de 376 ppm que les sujets présenteraient une irritation nasale dès la quinzième minute (57).

La muqueuse oculaire

Lors de projections accidentelles dans l'oeil, une conjonctivite apparaît mais elle guérit toujours dans les trois jours sans séquelles (25). D'autres auteurs ont montré que pour une exposition supérieure à 200 ppm, les plaintes principales en rapport avec le travail étaient des irritations aiguës et réversibles des yeux (61).

Le système nerveux central

Le styrène exerce sur le système nerveux central une action dépressive qui se manifeste, au début, de l'intoxication par des symptômes pré-narcotiques : céphalées, vertiges, incapacité de concentration et asthénie.

Pour une exposition de 50 ppm on observe une diminution de 20 % des performances aux tests de temps de réaction simple et composé (28,63). A partir de 800 ppm les signes de somnolence apparaissent. Et lors d'expositions supérieures à 15 000 ppm sans protection, apparaissent en quelques minutes des troubles de l'équilibre puis un coma (4).

Une étude cas - témoins (1989) effectuée sur 36 travailleurs de 4 entreprises de fabrication de résines polyesters où la concentration atmosphérique moyenne de styrène variait de 60 à 140 ppm lors du laminage a montré qu'une concentration inférieure à 100 ppm n'entraînait pas d'effet aigu sur le système nerveux central (60). De même, une étude cas-témoins portant sur 30 travailleurs d'un chantier naval exposés à une concentration atmosphérique moyenne de styrène de 30 ppm a montré que les trois tests psychométriques pratiqués le matin et le soir ont donné des résultats meilleurs le soir, ce qui pourrait montrer l'absence de toxicité aiguë de styrène à ce niveau d'exposition (26).

2.2) La toxicité chronique

Certains organes manifestent à long terme une grande susceptibilité à ce solvant : la peau, la muqueuse des voies respiratoires supérieures et inférieures, la muqueuse oculaire, le système nerveux, les organes hématopoïétiques et le foie.

La peau

Le styrène est très peu allergisant mais il entraîne un dessèchement chronique de la peau et à la longue apparaissent des lésions telles que des crevasses et des gerçures ce qui facilite d'autant plus la pénétration du styrène ainsi que d'autres substances entrant dans la fabrication des matières plastiques (1, 49).

En 1993, des examens d'évaluation de risques cutanés professionnels ont été pratiqués sur 100 travailleurs : 86 travailleurs de l'industrie des matières plastiques renforcés aux fibres de verre, 11 de la fabrication du polystyrène et 3 de celle des revêtements de polyester. Parmi les travailleurs de l'industrie plastiques renforcés 22 souffraient de problèmes cutanés d'origine professionnelle, 6 de dermatites de contact allergiques et 12 de dermatites d'irritation. Les dermatites allergiques étaient dues au caoutchouc naturel (latex) des gants (4 cas), à la résine phénol-formaldéhyde (1 cas), au naphtalène de cobalt (1 cas). Des dermatites d'irritation de la main ont été imputées aux effets combinés des résines de polyester ou d'ester de vinyle non saturées, aux solvants organiques, aux fibres de verre et aux poussières (58).

La muqueuse de l'appareil respiratoire supérieur et inférieur

C'est sur la muqueuse des voies respiratoires supérieures et inférieures que l'effet irritant du styrène s'observe le plus couramment. Un picotement du nez est ressenti dès que la concentration atmosphérique de styrène atteint 50 ppm mais il semble qu'une certaine accoutumance réduise cette sensation (25).

Au niveau, de la muqueuse des voies respiratoires inférieures, une enquête de morbidité menée par Lorimer et coll. a montré que lors d'une exposition aux vapeurs de styrène de l'ordre de 20 ppm, 19 % des sujets présentaient une toux ou des sifflements intra-thoraciques contre 7,2 % chez les sujets exposés seulement à des concentrations de l'ordre de 1 ppm. Des affections respiratoires bénignes mais itératives sont également plus souvent signalées chez des sujets soumis à de plus forte exposition : 12 % présentent au moins en moyenne une affection respiratoire par mois contre 5 % lorsque l'exposition est de 5 ppm (35). Cette symptomatologie pulmonaire ne s'accompagne pas d'atteinte radiologiquement décelable et n'est pas objectivée par les tests fonctionnels pulmonaires. En effet, on ne note pas d'altération des performances spirométriques même lorsque les salariés semblent présenter une symptomatologie de type bronchite chronique (42).

La muqueuse oculaire et le nerf optique

L'exposition chronique au styrène entraîne une conjonctivite dont les manifestations sont en rapport avec l'intensité de l'exposition (28,5) cet effet irritant serait limité à la conjonctive. D'après Kohn (1978) on n'observe jamais de lésion de la cornée ni d'atteinte du nerf optique (28). Toutefois des études cas - témoins, comme celle conduite par D. Campagna (1990) auprès de 128 salariés de l'industrie des matières plastiques renforcées, au Canada, a montré qu'il existe en fait une relation significative entre l'exposition au styrène (concentration atmosphérique comprise entre 21 et 303 mg/m³) et les troubles de la vision des couleurs (6). De même, une étude cas - témoins (1991) effectuée sur 75 travailleurs exposés à des concentrations de styrène de l'ordre de 3,2 à 549,5 mg/m³ et sur 60 témoins a montré qu'une altération significative de la vision des couleurs était possible. Le styrène pourrait provoquer une altération de la vision des couleurs qui serait proportionnelle à la dose reçue (6). Enfin, une dernière étude cas-témoins (1992) menée sur 60 hommes âgés de 20 à 56 ans employés dans la construction navale où les concentrations de styrène étaient inférieures à 100 ppm. a montré qu'il y avait une fréquence importante des dischromatopsies suggérant une altération précoce de la fonction visuelle chez les travailleurs exposés au styrène (16).

Le système nerveux central

Pour apprécier les différents effets du styrène sur le système nerveux central différentes méthodes ont été utilisées :

- des moyens techniques tels que l'électro-encéphalogramme;
- l'examen neurologique;
- les tests psychométriques.

Les électro-encéphalogrammes pratiqués de façon systématique montrent une plus grande fréquence d'anomalies à mesure que la concentration en vapeurs de styrène augmente. Ainsi Harkônen (1978) observe 10 % de tracés anormaux chez les sujets exposés à des concentrations inférieures à 30 ppm contre 30 % quand la concentration est supérieure à 30 ppm. Ces anomalies sont caractérisées par une augmentation de l'activité corticale lente diffuse non liée au degré d'exposition. Il semble que ce soit l'activité corticale rapide qui soit la plus communément augmentée dans les zones centrales et pré-centrales du scalp tandis que

l'activité alpha occipitale reste normale. Une autre étude (1993), faite sur 100 travailleurs de l'industrie des matières plastiques renforcées, exposés à des concentrations de styrène de 50 à 150 ppm a montré que les salariés même peu exposés avaient des EEG anormaux et les plus exposés avaient des anomalies très nettes (ondes dans la région fronto - temporale) (38).

D'autres paramètres physiologiques ont été étudiés pour contrôler l'activité centrale, comme les tests d'intelligence, de mémoire, de vigilance, les tests psychotechniques et, surtout la mesure de la vitesse et de la précision des mouvements oculaires. C'est ce dernier test qui s'est montré le plus sensible pour déterminer l'action du toxique sur le système nerveux central (32,39).

L'action dépressive sur le système nerveux central en général, se traduit d'abord par des troubles subjectifs tels que fatigue, céphalées et tendance à la somnolence. Ces effets pré-narcotiques apparaissent à des concentrations relativement faibles de l'ordre de 20 ppm ils sont plus souvent signalés par les ouvriers les plus fortement exposés (51ter,46,39). Des troubles discrets de la mémoire peuvent apparaître pour des expositions de 50 ppm . Les troubles de l'équilibre objectivés par des perturbations du test de Romberg sensibilisé confirment les sensations de vertige ressenties par les sujets exposés à des concentrations d'au moins 100 ppm (57,49).

Une étude cas - témoins (1989), sur 36 travailleurs de 4 usines de fabrication d'articles de résines polyesters, exposée à des concentrations moyennes de styrène de 18 ppm et de 140 à 600 ppm pendant le laminage a constaté que l'exposition professionnelle aux concentrations de styrène au-dessous de 100 ppm ne provoque aucun effet chronique nocif sur le système nerveux central (61). Une autre étude cas-témoins, en 1993, portant sur 30 travailleurs exposés au styrène (dans un chantier naval) à une concentration moyenne de 30 ppm, reposant sur trois tests psychométriques a montré que les performances des salariés exposés se sont révélés significativement plus faibles surtout pour les tests de mémoire à court terme, suggérant un effet neurotoxique chronique de ce solvant à des concentrations inférieures à la valeur moyenne d'exposition (50 ppm) (26).

De même, en 1989, des travailleurs (dont la charge physique était de 50 Watts) exposés à des concentrations atmosphériques de styrène de 50 mg/m³ dans une usine fabriquant des embarcations en polyester renforcé, ont été examinés pour dépister des symptômes neuropsychiques persistant 7 mois après la fin de l'exposition. Il a été constaté qu'après une semaine sans exposition les salariés ont manifesté une haute fréquence de symptômes neuropsychiques tels que la fatigue, l'irritation et l'oubli, tandis que 7 mois plus tard leur fréquence était basse. Ces observations indiquent que l'exposition au styrène d'environ 50 mg/m³ pourrait provoquer des symptômes de neurasthénie réversibles (18).

N.Cherry (1980), a montré que les salariés d'une entreprise de matières plastiques renforcées, se sentaient plus fatigués le vendredi soir que le lundi matin ce qui montre que le styrène pourrait avoir un effet cumulatif durant la semaine (9).

Ainsi, donc il existerait une corrélation entre les taux atmosphériques de styrène et les effets du styrène sur le système nerveux central qui seraient réversibles aux concentrations mesurées dans l'industrie.

Le système nerveux périphérique

Pour certains auteurs, le styrène entraînerait une diminution de la vitesse de conduction nerveuse, surtout sensitive pour certains (35,51ter,51q). K.Murata et al. (1991) ont évalué les fonctions du système nerveux chez 11 travailleurs exposés au styrène dans une fabrique de bateaux de plastiques renforcés et chez 11 témoins. Une diminution significative de certaines

fonctions nerveuses périphériques et une diminution de la vitesse de conduction nerveuse pour les fibres sensibles surtout a aussi été observée (51q). Or l'étude menée par N. Cherry sur 70 hommes travaillant dans quatre usines de la région de Montréal, n'a constaté qu'un faible déficit de la conduction nerveuse sensorielle, la proportion des déficits augmentant de 23 % chez les sujets exposés à moins de 50 ppm, à 71 % chez ceux exposés à plus de 100 ppm. Le temps de réaction était plus lent chez les sujets avec une charge corporelle plus élevée ainsi que ceux qui n'arrivaient pas excréter le métabolite pendant le week-end. Aucun ralentissement du temps de réaction n'a été observé dans un petit groupe de cinq hommes exposés à plus de 100 ppm pendant moins de 4 semaines (10).

Action sur le système digestif et sur le foie

**** Le système digestif***

Quelques désordres digestifs de type nausée, perte d'appétit, ont souvent été signalés par les ouvriers ou par les volontaires exposés à de fortes concentrations de styrène. Rogers en 1955, observait un « styrène sickness » associant anorexie, nausées et asthénie (50).

**** Le foie***

Une étude de cas réalisée dans une usine de fabrication de polystyrène comparant 288 sujets fortement exposés au vapeur de styrène et 200 sujets faiblement exposés a constaté que, la seule différence observée était une augmentation significative de l'activité sérique de la GGT, dans le groupe des plus exposés à consommation égale d'alcool (35 bis). Une augmentation de la concentration sérique des acides biliaires a été aussi observée chez des travailleurs exposés sans notion d'alcoolisme, de prise médicamenteuse et de pathologie hépatique (14).

Une élévation des transaminases a été très exceptionnellement rapportée dans les populations exposées.

La clairance de l'antipyrine n'est pas modifiée par une exposition au styrène à des concentrations de 50 ppm (comparant 13 salariés exposés à 13 salariés non exposés). Il n'a pas été trouvé de différence de l'activité sérique de la GGT entre ces deux groupes (13).

Une plus forte proportion de décès par cirrhose hépatique (6,7 %) a été constatée parmi les travailleurs de l'industrie du styrène et du polystyrène comparée au taux observé dans la population allemande en général (2,7 %). Or cette différence a été attribuée par les auteurs de l'enquête aux habitudes régionales alimentaires (59).

Action sur les organes hématopoïétiques

La toxicité hématologique du styrène est actuellement discutée: il serait incriminé pour certains auteurs, dans la survenue de leuco et thrombopénies.

Dans une usine, où étaient apparus des taux excessifs de mortalité pour cause de leucémie ou lymphome, des prélèvements atmosphériques individuels ont été effectués dans les ateliers de production, afin de déterminer les concentrations de styrène, de benzène, et de toluène auxquels ils étaient exposés et de mettre en évidence toute modification

hématologique. Les taux d'exposition pour les quatre produits chimiques étaient inférieurs aux valeurs seuils recommandées, mais les taux d'érythrocytes, d'hémoglobine, de thrombocytes et de granulocytes des travailleurs étaient inférieurs à ceux des autres travailleurs (8).

Une étude récente menée par l'INSERM unité 170, en 1990, sur 220 salariés travaillant dans l'industrie des plastiques renforcés, exposés à des concentrations de styrène de 1 à 100 ppm, a montré un effet direct de l'exposition au styrène et de la distribution statistique de certains paramètres hématologiques qui baissaient tels que les neutrophiles et les monocytes. Par contre, il n'y avait pas de différence significative pour les lymphocytes et les plaquettes (56).

3) La mutagenèse

3.1) Les tests

3.1.1) Le test de Ames

Pour Busk (1979), le styrène n'a aucune action mutagène sur *Salmonella typhimurium* en présence ou non d'homogénats de foie d'animaux traités par des inducteurs enzymatiques (Clophen C., Aroclor 1254) (6bis). En revanche les expériences de De Meester et Vainio révèlent un pouvoir mutagène du styrène sur la souche TA 1535 en présence d'extraits hépatiques d'animaux traités à l'Aroclor 1254 (40,62).

3.1.2) Autres tests

L'effet mutagène observé serait dû à la formation d'époxydes (époxy-3-4-styrène, époxy-7-8-styrène ou phényl oxirane). Les monooxygénases transformeraient le styrène en composé électrophile réactif susceptible de se fixer par des liaisons covalentes à des macromolécules : protéines, acides nucléiques. Les lésions ainsi créées au niveau de l'ADN cellulaire seraient à l'origine de mutations, point de départ possible d'un processus de transformation (25). Or ces composés sont rapidement détoxifiés par des enzymes hépatiques tels que l'époxyde hydratase, la glutathion -S- transférase, ce qui pourrait expliquer que certains tests de mutagenèse restent négatifs. En revanche, en présence d'un inhibiteur de l'époxyde hydratase, le TCPO (3,3,3 trichloropropène oxyde), le styrène exerce un effet mutagène sur la souche TA 100, Yoshikawa (62bis).

3.2) Les expérimentations animales

L'action cytogénétique est étudiée chez l'animal. En 1979, Matsuoka montre que le styrène en présence d'un homogénat de foie induit des aberrations chromosomiques sur des cellules pulmonaires de hamster chinois. Le styrène augmenterait la fréquence des mutations létales récessives chez la drosophile prétraitée au phénobarbital (37).

3.3) L'action cytogénétique chez l'homme

Une étude menée par l'ACGIH, chez des travailleurs exposés à des concentrations très inférieures à la valeur maximale admissible a montré que les chromosomes des lymphocytes du sang circulant ne sont pas altérés (6ter) en revanche à des concentrations de l'ordre de 200 à 300 ppm les aberrations chromosomiques dans les lymphocytes du sang périphérique augmentent significativement (17,43).

Pour Hôgstedt, pour Andersson (1980), pour Duverger (1981) et pour l'IARC (1982) les anomalies chromosomiques (échange de chromatides soeurs, micronucleus dans les lymphocytes) constatées chez les travailleurs exposés à de hautes concentrations (170 mg/m³) seraient effectivement dues à un métabolite du styrène le styrène 7,8 oxyde (32,19).

Entre 1970 et 1991, H.A Kolstad, au Danemark a fait une étude sur 51 000 salariés travaillant dans l'industrie plastique, il a montré qu'il y avait la possibilité d'une association entre l'exposition au styrène et la translocation 9;22 (chromosome Philadelphie) (29bis).

D'autres auteurs ont montré des cassures dans l'un des brins de l'ADN dans les leucocytes de 17 hommes professionnellement exposés au styrène. La concentration de styrène a été contrôlée par prélèvement d'air individuel pendant une journée de travail et par analyse de sang dans les urines. Les ruptures de brins ont été mesurés par la méthode d'éluion alcaline. Les échantillons biologiques ont été recueillis avant et après le poste, et le lendemain avant la reprise de travail. Après une exposition de 8 heures à 18 ppm de styrène le nombre de lésions de l'ADN avait presque doublé par rapport aux sujets non exposés. Il ressort de cette étude que les ruptures de brins de l'ADN pourraient être un marqueur sensible des effets génotoxiques. Ce serait la première fois qu'il serait rapporté une corrélation entre un tel marqueur et une exposition inférieure à 20 ppm (64).

4) La cancérogenèse

4.1) Les expérimentations animales

Les expérimentations animales à long terme sont peu nombreuses et n'ont pas toujours été significatives. Elles ont surtout été effectuées sur la souris et le rat.

Ponomarkov a administré par gavage une dose unique de styrène (1350 mg/Kg) à des souris en gestation (17ème jour), il a constaté que le nombre de tumeurs chez les témoins et chez les traités étaient identiques par contre chez la descendance ayant reçu un traitement hebdomadaire de la naissance à la 16ème semaine, l'incidence des tumeurs est significativement plus élevée. Des adénomes et des adénocarcinomes ont été retrouvés (52).

Des souris C57 black reçoivent per os une dose unique (300 mg/kg) au 17 ème jour de la gestation : 10 animaux sur 15 présentent un lymphome contre 3 sur 5 pour les témoins. Les descendants reçoivent cette même dose une fois par semaine, du sevrage à la 120 ème semaine : 3 animaux mâles sur 24 présentent un hépatocarcinôme contre 1 sur 12 témoins ayant absorbé de l'huile d'olive et 1 sur 47 témoins sans aucun traitement. Aucune autre différence n'est mise en évidence (52).

Chez 144 rats le styrène est administré par voie orale (500 mg/kg) une fois par semaine du sevrage à la 120 ème semaine. Trois tumeurs de l'estomac (adénome, fibrosarcome, carcinosarcome) et un adénome hépato-cellulaire sont observés mais l'incidence des tumeurs n'est pas significativement augmentée par rapport aux témoins (43).

Les expérimentations à long terme de Maltoni concernent le rat : les animaux sont traités soit par inhalation (4 heures par jour, 5 fois par semaine pendant 52 semaines à des doses de 25, 50, 100, 200, 300 ppm), soit par ingestion (4/5 jours par semaine, pendant 52 semaines à des doses de 50 et 250 mg/kg), soit par voie intrapéritonéale (4 fois 50 mg à 2 mois

d'intervalle), soit par voie sous cutanée (une injection de 50 mg). Le nombre des tumeurs n'augmente pas significativement chez les animaux traités. Seul un léger accroissement des tumeurs de la glande mammaire est observé ainsi qu'un raccourcissement modéré du temps de latence chez les rats intoxiqués par inhalation sans mise en évidence d'une relation dose-effet : le temps d'apparition des carcinomes mammaires est en moyenne de 76 semaines chez les contrôlés, 60 à 25 ppm, 72 à 50 ppm, 51 à 100 ppm, 66 à 200 ppm et 69 à 300 ppm (36).

4.2) La toxicité humaine

De nombreuses études ont essayé de montrer le rôle cancérigène de l'exposition au styrène sur les organes hématopoïétiques tel que le benzène ou les radiations ionisantes. Mais les études n'ont pas été concluantes quant à l'action propre du styrène, le styrène étant souvent coexposé au benzène.

Certaines enquêtes de cas et de cohortes ont essayé de montrer le rôle cancérigène du styrène mais sans y parvenir significativement.

En 1980, une enquête de cas portée sur des travailleurs participant à la fabrication du monomère (411), à la production de latex de styrène-butadiène (391) et à la polymérisation, coloration et extrusion des produits à base de styrène (1325), a noté une augmentation des leucémies lymphoïdes chroniques dans le sous - groupe exposé aux fumées d'extrusion des polymères, aux solvants et aux colorants l'incrimination seule du styrène n'a pu être prouvée du fait de la présence du benzène (50).

D'autres études de cas effectuées (1978) dans des industries chimiques produisant le styrène monomère révèlent 3 cas de leucémies et 2 cas de lymphomes sur 104 décès; les travailleurs étant également exposés au benzène et à un degré moindre au butadiène, il a été alors difficile d'individualiser l'action du styrène (46).

Une étude de cohorte effectuée par le NIOSH, sur la base des informations enregistrées de 1943 et 1950 respectivement à 1976, entreprise à la suite d'observation de cas de 2 décès par leucémie survenues dans deux usines produisant du styrène - butadiène. Aucun excédent de mortalité globale ni de mortalité due à des causes particulières n'a été relevé chez l'ensemble des travailleurs. L'une des entreprises présentait un excédent non significatif de leucémies (rapport comparatif de mortalité était de 203). Dans un sous groupe de travailleurs blancs ayant au moins 6 mois d'ancienneté professionnelle, le rapport comparatif de mortalité était de 278, valeur également non significative. Donc ainsi chez ces travailleurs de l'industrie dérivant du styrène il n'a pas été permis d'incriminer le styrène seul (41).

De même, une autre étude de cohorte (1987) conduite auprès de 7 949 hommes et femmes employés durant la période de 1947 à 1984 dans 8 sociétés britanniques fabricant des matières plastiques renforcées aux fibres de verre. La mortalité générale était plus faible dans la cohorte que dans l'ensemble de la population (693 décès observés, 830,1 prévus). Il en était de même de la mortalité par cancer (181 décès observés, 223,7 prévus). Chez 3 494 travailleurs employés à la fabrication de stratifiés à la main, il a été enregistré un décès par lymphome et aucun décès par leucémie. Ces constatations n'excluent pas la possibilité que le styrène soit cancérigène pour l'homme, mais ne confirment pas l'hypothèse selon laquelle il serait un facteur de leucémies ou de lymphomes (12).

Enfin, la dernière étude de cohorte (1987) conduite sur 13 920 travailleurs de sexe masculin qui avaient travaillé pendant une année au moins de 1943 à 1979 dans 8 fabriques de caoutchouc styrène-butadiène aux USA et au Canada a montré que les rapports comparatifs

de mortalité (SMR) toutes causes confondues ne révélait aucun excédent dans cette population par rapport à la population mâle des Etats - Unis. Le SMR global toutes causes confondues était de 0,81. Les rapports de mortalité étaient plus élevés pour certains cancers des voies digestives que pour les cancers toutes causes confondues (36).

En revanche, actuellement certaines conclusions d'études de cohortes récentes dans l'industrie de matières plastiques renforcées apportent d'autres éléments.

En 1990, une enquête de cohorte conduite auprès de 15 908 travailleurs des deux sexes qui, entre 1948 et 1977 avaient travaillé au moins 6 mois dans l'une des 30 fabriques américaines de plastiques renforcée et de matériaux composites. Et exposés à des concentrations de styrène 1 à 30 ppm en moyenne. Il n'a été observé aucune différence significative par rapport aux prévisions de mortalité pour toutes les formes confondues de cancer, par cancers des systèmes respiratoires, lymphatiques ou hématopoïétiques ou par leucémie. Un excédent significatif de décès par cancers des voies respiratoires a été enregistré dans des usines utilisant des méthodes de production à haute température (moulage par injection, coulage par centrifugation ...) (SMR =177,9) en opposition aux taux relevés dans les établissements utilisant des procédés à froid (mélange de résines par exemple) (SMR =78,3). Toutefois, comme l'exposition au styrène est moindre dans les procédés à chaud que dans les procédés à froid, un tel résultat n'a pu être attribué à l'exposition au styrène. O.Wong a aussi montré que les salariés exposés à de haute concentration de styrène ont un risque plus élevé de leucémie que ceux exposés à de faibles concentrations (63).

En 1994, D. Coggon a remarqué, après plusieurs études de cohorte réalisées sur des populations de travailleurs exposés au styrène dans l'industrie chimique, qu'ils ont une mortalité élevée par cancer des systèmes lymphatiques et hématopoïétiques. Toutefois, cette conclusion n'est pas systématique et n'a pas été confirmée par les études des fabricants de plastiques renforcés dont les expositions de styrène sont généralement plus élevées. Les associations observées peuvent être dues à un facteur de confusion en l'occurrence à des expositions concomitantes à d'autres produits chimiques, tels que le benzène et le butadiène. Bien que portant sur de larges échantillons, les études sur la mortalité et sur l'incidence du cancer n'ont pas une puissance statistique telle qu'il soit possible d'exclure qu'une exposition de longue durée à des concentrations de styrène en suspension dans l'air élevées (supérieur à 50 ppm.) présente un risque important. Toutefois, elles indiquent que tout risque de cancer du à des niveaux d'exposition inférieurs est probablement faible (11).

Le danois H.A Kolstad, en 1994 a fait une étude de cohorte sur 36 525 salariés de l'industrie des matières plastiques renforcées au Danemark, qui étaient exposés au seul carcinogène : le styrène.

Cette étude montre une augmentation significative du risque des leucémies pour les travailleurs exposés à une haute concentration de styrène, elle fait également ressortir que ce risque était plus grand dans les années 60-70 où les taux de styrène atteignaient alors au Danemark jusqu'à 180 ppm.

Elle met en évidence que l'intensité de la première exposition est probablement le meilleur indicateur du niveau d'exposition au styrène (30).

En 1994, M. Kogevinas a fait une enquête sur la mortalité de 40 688 travailleurs exposés au styrène dans l'industrie des matières plastiques renforcées de 1930 à 1990, **où il n'y avait ni benzène ni butadiène**, dans six pays européens (Danemark, Italie, Finlande, Norvège, Suède et Angleterre). Les taux de mortalité n'étaient pas plus élevés que dans la population générale. La mortalité par cancer lymphatique ou hématopoïétique ne serait liée ni au niveau moyen d'exposition ni à l'exposition cumulative mais à l'intensité de la première exposition (27).

Le centre Européen d'écotoxicologie et de toxicologie chimique a conclu que le pouvoir cancérigène du styrène s'il existe est si faible qu'une exposition professionnelle ou environnementale au styrène risque peu d'avoir des conséquences génotoxiques ou cancérigènes chez l'homme, 1992 (56).

Son rôle cancérigène actuel reste donc indéterminé mais possible il appartient au groupe 2B du CIRC pour l'instant (1987); (c'est à dire que l'agent ou le mélange (ou les conditions d'exposition) est un cancérigène possible pour l'homme. Les conditions d'exposition impliquent un risque cancérigène possible pour l'homme.) **même si, son métabolite intermédiaire le styrène oxyde appartient au groupe 2A du CIRC** (c'est à dire que l'agent ou le mélange ou les conditions d'exposition est un cancérigène probable pour l'homme) (33).

Tableau XVII : Résultats des enquêtes de mortalité explorant les risques de lymphomes et de leucémies dus au styrène.

Références bibliographiques et premier auteur	Population étudiée Nombre de décès et période d'étude	Résultats Nombre cas observés/nombre cas attendus	SMR * ou SIR**
Nicholson (1978)	560 exposés; (USA) 83 décès; (1960-1975)	TL = 1 / 1;25 L = 1 / 0,79	
Ott (1980)	2310 exposés; (USA) 282 décès; (1940-1976)	TL = 6 / 4,5 L = 6 / 2,9 °	
Meinhardt (1982)	1662 exposés ; (USA) 252 décès; (1943-1976)	TL = 4/2,53 L = 5 / 2,47	
Coggon (1987)	7949 ;(G.B) 693 décès; (1947-1984)	TL = 1 L = 0	SMR = 73,3
Wong (1990)	15 908 ;(USA) 499 décès; (1948-1977)	TL = 3 L = 5	
Bond (1992)	2 904 (USA) 687 décès; (1937-1971)	TL = 12 / 8,3 L = 16 / 11,4	SMR = 144
Kogevinas (1994)	40 688 (Europe) 2 714 décès; (1969-1990)	TL = 22 L = 38	SMR = 93
Kolstad (1994)	36 525 (DK) (1960-1988)	TL = 58 / 47,22 L = 54 / 46,44	SIR = 1,22

* SMR = Standard Mortality Ratio ** SIR = Standard Incidence Ratio

TL = Tumeurs des tissus lymphatiques (200,201 et 202 de la classification OMS)

L = Leucémies lymphoï des (204) de la classification OMS ° = Résultat indiqué comme significatif par l'auteur

5) Embryotoxicité - tératogénicité

5.1) Expérimentation animale

Des expérimentations animales ont été faites sur les rats, les lapins et des embryons de poulets. Or on constate que les résultats varient suivant les types d'expérimentation. Des rates par lots de 30 et des lapins gestantes par lots de 20 traitées au styrène, par voie orale (0, 90, 150 mg/kg 2 fois par jour du 6^{ème} au 15^{ème} jour de la gestation pour les rattes et du 6^{ème} au 18^{ème} jour pour les lapines) (13). Aucun effet embryotoxique, foetotoxique ou tératogène n'a été observé (Murray, 1978), en revanche Ragule observe chez des rates gestantes à des doses de 350 à 1100 ppm un effet embryotoxique (44,53).

Des embryons obtenus à partir de spermés prétraités au styrène se développeraient de façon anormale (51).

5.2) Chez l'homme

Holmberg signale des anomalies au niveau du système nerveux central chez des enfants nés de mère exposées au styrène (22). D'autres études menées en 1990, ont montré que l'exposition de styrène entraînerait une augmentation de la fréquence des fausses couches et une fréquence accrue des anomalies chromosomiques structurelles chez l'adulte. Il serait probable que l'oxyde de styrène serait cancérigène (47).

Ainsi, les effets toxiques du styrène observés sur l'embryon impose une attitude prudente vis à vis des valeurs limites d'exposition, en particulier en ce qui concerne les femmes enceintes. Pour Hemminki (1979), les valeurs actuelles seraient trop élevées pour cette catégorie de travailleuses (21).

A la lecture de ces études (surtout les plus récentes), il apparaît nettement que le styrène est un toxique. Sa nocivité en tant que cancérigène mérite d'être soumise à vérification, depuis l'étude de cohorte de Kogevinas *et al.*, et qu'il est particulièrement toxique pour le système nerveux.

E) EVALUATION DES NIVEAUX D'EXPOSITION

1) La métrologie atmosphérique

Les méthodes de détection et de détermination du styrène dans l'air sont variées.

1.1) Le badge test passif

Le badge test passif 3M se répand bien actuellement, il a un coût d'exploitation modéré, et il a une bonne sensibilité. Le badge doit être porté en demi - poste ou en poste (60).

1.2) La pompe à débit d'aspiration continue

La méthode la plus fiable reste la pompe à débit d'aspiration continue (norme Afnor NFX 43-251) (3) sur laquelle est montée un tube à charbon actif. Ces pompes sont portatives autonomes à compensation automatique de perte de charge, réglées pour les prélèvements de styrène, à un débit de 100 ml/minute, contrôlé à l'aide d'un débitmètre automatique à bulles de savon.

Cette méthode offre une possibilité supérieure d'absorption des pointes de pollution que le badge intègre très probablement de manière tronquée. De plus, elle permet de travailler sur des temps assez courts qui permettent d'analyser une opération industrielle particulière (60)

1.3) La méthode d'analyse

La méthode d'analyse des dosages des prélèvements atmosphériques de styrène s'effectue par la technique de chromatographie en phase gazeuse.

Elle s'effectue grâce à un appareil constitué d'une colonne type DB5 de 60 mètres de long et de diamètre interne de 0,25 mm et d'un film d'une épaisseur de 1 µm.

Le débit total est de 35 ml/mn et la pression en tête de colonne est 150 Kpa.

Les différentes étapes du dosage sont :

- dissolution des tubes de charbon actif imprégné de styrène dans 1 ml de CS₂ (ce qui permet de désorber le styrène du tube de charbon actif) : on injecte ensuite au niveau de l'injecteur chauffé à 250 °C de l'appareil 1 µl de ce mélange;

- passage dans le four où le temps d'analyse total est 40 minutes avec le découpage suivant :

- * 55 °C pendant 10 minutes puis augmentation de 5°C par minute;

- * 100°C pendant 3 minutes puis augmentation de 10 °C par minute;

- * enfin, 200 °C pendant 8 minutes.

Ensuite séparation et dosage par chromatographie et détection par l'ionisation de flamme (à 280°C) par un mélange air, hydrogène et azote.

Ensuite, les résultats sont comparés à une droite d'étalonnage témoin.

1.4) Les valeurs limites d'exposition recommandées pour le styrène

Les valeurs limites d'exposition recommandées pour le styrène sont :

- * En France, la Valeur Moyenne d'Exposition (VME) est 50 ppm soit 215 mg/m³.

- * Aux USA, la VME est de 20 ppm soit 85 mg/m³ et la Valeur Limite d'Exposition est 40 ppm soit 170 mg/m³.

2) La surveillance biologique

La surveillance biologique des salariés exposés au styrène se fait grâce aux indices biologiques d'exposition (IBE).

Pour le styrène, ceux sont :

- le styrène sanguin

- les métabolites urinaires principaux : acide mandélique (AM) et acide phénylglyoxylique (APG).

Le styrène urinaire a été proposé pour être aussi un indice biologique d'exposition (2).

2.1) Dosage des métabolites du styrène

2.1.2) Le dosage du styrène sanguin

Le dosage du styrène sanguin est un dosage spécifique. Une bonne corrélation existerait entre les concentrations de styrène sanguin et l'intensité de l'exposition. Par contre, le dosage serait mal corrélé avec la durée de l'exposition.

Si le prélèvement est réalisé avant le poste de travail, il est le témoin de l'exposition de la veille, s'il est réalisé en fin de journée de travail il reflète l'exposition du jour même.

Dans l'interprétation des résultats, il faudra systématiquement tenir compte de l'absorption cutanée, de la charge physique, de la technique de dosage.

2.1.3) Les métabolites urinaires

Le styrène est excrété principalement, par le rein sous forme de deux métabolites non spécifiques de l'exposition au styrène :

- l'acide mandélique (55 à 85 %);
- l'acide phénylglyoxylique (10 à 40 %).

Leurs demi-vies sont de l'ordre de quelques heures (élimination biphasique pour l'acide mandélique : demi-vies de 4 heures et de 18 heures; pour l'acide phénylglyoxylique la demi-vie d'élimination est plus longue). Leur élimination est quasi totale en 4 jours et leur accumulation minimale est possible tout au long de la semaine. Le taux recueilli en fin de poste de travail (quelque soit le jour de la semaine sauf le lundi) sont surtout le témoin de l'exposition du jour même mais aussi des 2 jours précédents et sont valables au niveau d'un groupe de travailleurs en raison de larges variations individuelles.

Les dosages d'acide mandélique + d'acide phénylglyoxylique et d'acide mandélique seul sont bien corrélés à l'intensité de l'exposition. La concentration d'acide mandélique augmente dès le début de l'exposition (2ème heure) pour atteindre un pic à la fin du poste du travail (19).

Dans le tableau XVII sont résumés les valeurs limites de styrène sanguin dans la population générale et les valeurs limites des indicateurs biologiques d'exposition.

Tableau XVIII : Les valeurs de styrène sanguin dans la population générale et les valeurs limites des indices biologiques d'exposition.

Valeur de la population générale	Styrène sanguin < 600 ng/l
Indices biologiques d'exposition (= valeurs guides utilisables en France)	<ul style="list-style-type: none"> - Styrène sanguin veineux = 0,55 mg/l en fin de poste (0,02 mg/l avant le début du poste suivant); - Acide phénylglyoxylique urinaire = 240 mg/g.c en fin de poste (100 mg/g.c avant le début du poste suivant); - Acide mandélique urinaire = 800 mg/g.c en fin de poste (300 mg/g.c avant le début du poste suivant).

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - Adams R.** Occupational contact dermatitis. *Lippincot Company Philadelphia*;1969,103-113.
- 2 - American Conference of Governmental Industrial Hygienists**
Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological indices for 1991 - 1992. *Cincinnati OH : ACGIH*, 1991.
- 3 - Association Française de Normalisation** - Qualité de l'air des lieux de travail : mesure de la concentration des solvants en suspension dans l'air ambiant - NFX43-251.
- 4 - Axelson O., Gustavson, J.** Some hygienic and clinical observation on styrene exposure. *Scand J Work Environm. Health*; 1978,2,215-219.
- 5 - Bauer D., Guillemin M.** The gas chromatographic determination of urinary phenylglyoxylic acid and using diazomethane derivatization. *Int Arch Occup Env. Health* 1976; 37 : 47-55.
- 6 - Campagna D., Mergler D.** Visual dysfunction among styrene - exposed workers. *Scand J work Environ Health* 1995;21:382-90
- 6bis - Busk L.** Mutagenic effects of styrene and styrene oxide. *Mutation research* 1979;69 : 201-208.
- 6ter - Bonnet P., Morele Y.**
Détermination de la concentration létale 50 des principaux hydrocarbures aromatiques chez le rat. (Rapport INRS n°1030)
- 7 - Castaigne S., Flandrin G.,**
La leucémie à tricholeucocytes. *Encycl Med Chir* (Paris - France), Sang, 13014 H10, 3 - 1989, 4 p.
- 8 - Checkoway H.** Anomalie hématologique. *Am Ind Hyg Ass J*, 1982, 43:164-169.
- 9- Cherry N;, Waldron HA., Wells GG., Wilkinson T., Wilson K., Jones S.** An investigation of the acute behavioural affects of styrene on factory workers. *Brit J Ind Med*, 1980;37:234-240
- 10- Cherry N., Gautrin D.** Neurotoxic effects of styrene :Further evidence. *Brit J Ind Med*.1990;47:29-37.
- 11- Coggon D.,** Epidemiological studies of styren-exposed populations . *Crit R Tox*, 1994; 24 :107-115.

12- Coggon D., Osmond C., Pannett B. Mortality of workers exposed to styrene in the manufacture of glass-reinforced plastics. *Scand. J. Work Env.* 1987; 13 : 94-699.

13) Dossing M.

Antipyrine clearance during occupational exposure to styrene. *Br. J. Ind. Med.* 1983 ; 40 : 224-228.

14- Edling C., Tagesson C. Raised by serum bile acid concentrations after occupational exposure styrene : a possible sign of hepatotoxicity ? *Br. J. Ind. Med.* 1984; 41 : 257-259.

15 - El Masri A.M., Smith J.N., Williams R. Studies in detoxication. *Biochem. J.*; 1958, 68, 199-204.

16 - Fallas C., Fallas J., Maslard P, Dally S. Subclinical impairment of colour vision among workers exposed to styrene. *Br. J. Ind. Med.* 1992; 49 : 679-682.

17- Fleig I., Thiess E.R. Mutagenicity studies of workers employed in the styrene and polystyrene processing and manufacturing industry. *Scand. J. Work Env. Health* 1978; 2 : 254-258.

18 - Flodin U., Ekberg K. Neuropsychiatric effects of low exposure to styrene. *Brit. J. Ind. Med.* 1989 : 46, 805-808.

19 - Gobba F., Galassi C. Urinary styrene in the biological monitoring of styrene exposure. *Scand J Work Environ Health*, 1993; 19: 175-82.

21 - IARC Lyon.

Chemicals and industrial processes associated with cancer in humans.
Sept. 1979.

22- Ikeda M., Ohtsuji H., Imamura P. In vivo suppression of benzene and styrene oxydation by coadministered toluene in rats and effects of phenobarbital. *Xenobiotica* 1972; 2 : 101-106.

23 – INRS – Styrene - FT2, Ed., 1992

24- INRS - Risques toxicologiques liés à l'exposition industrielle de styrène. ND 1605-125-86.

25 – INRS- Le styrène effets biologiques valeurs admissibles de concentration. Ed., NS0063, 1996, Paris.

25 bis - INRS - Indices biologiques d'exposition - ND 1996-160-95.

26 - Jegaden D., Amann D. Study of the neurobehavioural toxicity of styrene at low levels of exposure. *Int. Arch. Occ. Environm. Health*; 1993, 64, 527-531.

27 - Kogevinas M., Ferro G., Andersen A., Bellander T. Cancer mortality in a historical cohort study of workers exposed to styrene. *Scand J Work Environ Health* 1994; 20: 251-61.

28 - Kohn A. Ocular toxicity of styrene. *Am. J. Ophatolmo.* 1978; 85 : 659-570.

- 29 - Kolstad HA.**, Clonal chromosome aberrations in myeloid leukemia after styrene exposure. *Scand J Work Environ Health* 1996;22:58-61.
- 30 - Kolstad HA., Lynge E., Olsen J.** Incidence of lymphohematopoietic malignancies among styrene-exposed workers of the reinforced plastics industry. *Scand J Work Environ Health* 1994;20:272-8.
- 31 - Lauwerys R., Hoet P.** Industrial Chemical Exposure. *Guidelines for biological Monitoring*. 2nd Ed., 1993.
- 32 - Lindstrom K., Harkonen H., Mantere P.** Alcohol consumption and tolerance of workers exposed to styrene in relation to level of exposure and psychological symptoms and signs. *Scand. J. Work Env.* 1978; 2 : 129-139.
- 33 - Lof A., Johanson G.** Dose dependent kinetics of inhaled styrene in man. *IARC*, 1993.
- 34- Lorimer W., Lilis R., Nicholson N.** Clinical studies of styrene workers : initial findings. *Environm. Health Perspect.*;1976,17,171-181.
- 35 - Lorimer W.** Health Status of styrene. Polystyrene polymerization workers. *Scand. J. Work Env. Health* 1978;2 : 220-226.
- 35bis - Lorimer W., Lilis R., Fischbein A.** Health status of styrene - polystyrene polymerization workers. *Scand. J. Work Envir. Health* 1978;4 : 220-226.
- 36 - Matanoski G.M., Schwartz L.** Mortality of workers in styrene-butadiene polymer production. *J. Occ. Med.* 1987; 29 : 675-680.
- 37- Matsuoka A., Hayashi M., Ishidate M.** Chromosomal aberration tests on 29 chemicals combined with S9 mix in vitro. *Mut Research* 1979; 66 : 277 - 290.
- 38 - Matikainen E., Forman - Grönholm L.** Neurotoxicity in workers exposed to styrene. *IARC*, 1993.
- 39 - Mutti A., Mazzuchi A., Rustichelli P., Frigeri G.** Exposure effect and exposure response relationships between occupational exposure and neurophysiological functions. *Am. J. Ind. Med.* 1984; 5 : 175-286.
- 40 - De Meester C., Poncelet F.** Mutagenicity of styrene and styrene oxide. *Mut. Research* 1977; 56 : 146-151.
- 41 - Meinhardt J., Lemen R., Crandall M., Young R.** Environmental epidemiologic investigation of the styrene-butadiene rubber industry-Mortality patterns with discussion of the hematopoietic and lymphatic malignancies. *Scand. J. Work Environ. Health*, 1982,8:259-259.
- 42- Meinhardt T.J., Young R.J., Hartler R.** Epidemiologic investigations of styrene-butadiene rubber production and reinforced plastics production. *Scand. J. Work Env. Health* 1978;4 : 240-246.
- 43 - Meretoja F.J., Vainio H.** Occupational styrene exposure and chromosomal aberrations. *Mut. Research* 1977; 56 : 193-197.

44 - Murray F., John J. Teratologic evaluation of styrene given to rats and rabbits by inhalation or by gavage. *Toxicology* 1978; 11 : 335-343.

45 - Newhook R., Caldwell I. Exposure to styrene in the general canadian population. IARC, 1993.

46 - Nicholson W., Slikoff I. Mortality experience of styrene-polystyrene polymerization workers.

Scand. J. Work. Env. Health 1978; 4 : 247-252.

48 - Oesch F., Jerima D.M., Daly J. A radiometric essay for hepatic oxide hydrase with (7-4) styrene oxide. *Biochim. Biohys. Acta*, 1071, 227, 685-691.

49 - Oltramare M., Desbaumess E. Toxicologie du stryrène monomère. Recherches expérimentales et cliniques chez l'homme. *Editions Médecine et Hygiène*, Genève, 1974, 1-100.

50 - Ott M., Kolesar R. A mortality survey of employees engaged in the development of manufacture of styrene-based products. *J. Occ. Med.* 1980; 22 : 445-460.

51 - Pagano G., Esposito A. Embriotoxix and teratogenic effects of styrene derivates on sea urchin development. *Scand. J. Work Env. Health* 1978, 4 : 136-141.

52 - Ponomarkov V., Tomatis L. Effects of long term oral adminstartion of styrene to mice and rats. *Scand. J. Work. Env. Health* 1978; 6 : 631-640.

52bis - Parkki M., Marniemi J. Hepatotoxic changes in hamster by styrene.

Abstracts of international conference on aspects of biotransformation and toxicity of industrial and enviromental xenobiotics 13-15 Sept.; 1977, Prague.

53 - Ragule N. Embriotoxic action of styrene. *Gig. I. Sanit.* 1974; 11 : 85-86.

51bis - Rosengren L., Haglid K. Long term neurotoxicity of styrene. A quantitative study of glial fibrillary acidic protein (GFA) and S-100). *Br. J. Ind. Med.*; 1989, 46, 316-320.

51ter - Seppalainen A.M. Neurotoxicity of styrene in occupational and experimental exposure.

Scand. J. Work Env. Health 1978; 4 : 181-183.

51q - Shetkarova I., Urban P., Prochazka B. Somatosensory evoked potentiels in workers exposed to toluene and styrene. *Brit. J. Ind. Med.* 1993; 50 : 520-527.

55 - Spencer H., Irish D., Adams E. The response of laboratory animals to monomeric styrene.

J. Industr. Hyg. and Toxicol.; 1968, 16, 295-301.

56 - Stengel B., Touranchet A., Boiteau H., Harousseau H., Mandereau L., Hematologic findings among styene - exposed workers in the reinforced plastics. industry. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 1990, 62: 11-18

- 57 - Stewart R., Dodd H.** Human exposure to styrene vapors. *Arch. Environm. Health*;1968,16,656-662.
- 58 - Tarvainen K., Jolanki R.** Exposure, skin protection and occupational skin diseases in the glass-fiber-reinforced plastics industry. *Cont. Derm.*;1993,29,119-127.
- 59 - Thiess A.M., Friedheim M.** Morbidity among persons employed in styrene production, polymerization and processing plants. *Scand. J. Work Env. Health* 1978; 4 : 203-214.
- 60 - Tourranchet A., Violette E.** Mesure d'ambiance et biométrie, stratégie d'analyse à propos du styrène. *Arch. Mal. Prof.*,1988,49:183-185.
- 60bis - Vainio H., Makinen A.** Styrene and acrylonitrile induced depression of hepatic non protein sulhydryl content in various rodent species. *Res. Comm. Chem. Pathol. Pharmacol.*;1977,17,115-124.
- 62 - Vainio H., Paakonen R., Ronnholm K.** A study on the mutagenic activity of styrene oxide.
Scand. J. Work Env. Health 1976; 3 : 147-151.
- 63 - Wong O.,** A cohort mortality study and a case - control study of workers potentially exposed to styrene in the reinforced plastics and composites industry. *Brit. J. Ind. Med.*, 1990;47:753-762.
- 62bis - Yoshikawa K., Ilsope M., Watabe T.** Studies of metabolism and toxicity of styrene.
Mutation Research 1980; 78 : 219-226.
- 64 - Walles S., Edling C.** Exposure dependent increase in DNA single-strand breaks in leucocytes from workers exposed to low concentrations of styrene. *Br. J. Ind. Med.* 1993; 50 : 570-574.
- 65 - Wolf M., Rowe V., Mx Collister D.** Toxicological studies of certain alkylated benzenes and benzene. *Arch. Ind. Health* 1956; 17 : 183-187
- 66 - Bonnet P., Morele Y.**
Détermination de la concentration létale 50 des principaux hydrocarbures aromatiques chez le rat. (Rapport INRS n°1030)
- 67 - Bonnet P., Raoul G.**
Concentrations létales 50 des principaux hydrocarbures aromatiques. *Arch Mal Profes*; 1979,40,805-810.